Neuroimagen funcional de las alucinaciones auditivas en la esquizofrenia

M. Font^a, E. Parellada^a, E. Fernández-Egea^a, M. Bernardo^a y F. Lomeña^b

^aInstituto Clínico de Psiquiatría y Psicología. Hospital Clínico y Universitario de Barcelona.

^bServicio de Medicina Nuclear. Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer

Functional neuroimaging of auditory hallucinations in schizophrenia

Resumen

Las bases neurobiológicas subyacentes a la generación de las alucinaciones auditivas, síntoma paradigmático y angustiante de la esquizofrenia son aún desconocidas a pesar de estar descritas fenomenológicamente con profundidad. El propósito de este trabajo es realizar una revisión crítica de la literatura publicada en los últimos años, centrándose en los estudios de neuroimagen funcional (PET, SPECT, RMf) del fenómeno alucinatorio.

Para ello se clasifican los estudios según sean de rasgo, de estado y de activación sensorial. También se exponen las dos principales hipótesis propuestas para la explicación del fenómeno: lenguaje exterior frente a lenguaje interior o subvocal (inner speech). Finalmente se presenta una hipótesis unitaria, así como las limitaciones de los estudios publicados. Se plantea la necesidad de seguir la investigación en este campo, todavía en estado incipiente, con el objetivo de comprender mejor la etiopatogenia de las alucinaciones auditivas en la esquizofrenia.

Palabras clave: Alucinaciones auditivas. Neuroimagen funcional. Esquizofrenia.

Summary

The neurobiological basis underlying auditory hallucinations generation, distressing and paradigmatic symptom of schizophrenia, is still unknown despite the in-depth phenomenological descriptions. The purpose of this work is to make a critical review the latest published literature about the functional neuroimaging (PET, SPECT, fMRI) of auditory hallucinations.

Thus, the studies were classified depending on if they were sensory activation, trait and state. It is also explained the two main hypothesis about the hallucination generation: external speech vs. subvocal or inner speech. Finally, the latest unitary theory is commented as well as the limitations of the previous reported studies. Further research is needed in this area, that it is still underdeveloped, to better understand the etiopathogenesis of auditory hallucinations in schizophrenia.

Key words: Auditory hallucinations. Functional neuroimaging. Schizophrenia.

INTRODUCCIÓN

Las alucinaciones, percepciones en ausencia de estímulos externos, son uno de los síntomas más llamativos y un signo evidente de severidad del trastorno esquizofrénico. Las alucinaciones auditivas verbales son un síntoma común y angustiante de la psicosis y se estima que la prevalencia en los pacientes esquizofrénicos se sitúa en torno al 70%-80%. Sin embargo, a pesar de ser descritas en profundidad a lo largo del tiempo, su localización y etiopatogenia es todavía desconocida.

La dificultad de precisar la base neuronal de las alucinaciones se debe en parte a la extraordinaria heteroge-

neidad de este fenómeno mental subjetivo, así como a su transitoriedad. Además este componente se encuentra en distintas patologías como el trastorno bipolar (un 15% de pacientes refieren alucinaciones), las psicosis tóxicas, o la enfermedad de Alzheimer entre otras, lo que dificulta la posibilidad de unificar su etiología.

Las técnicas de neuroimagen permiten el estudio del cerebro humano *in vivo* y de forma incruenta, lo que supone un gran desarrollo para el estudio y conocimiento tanto estructural como funcional de la esquizofrenia con el fin de ampliar el conocimiento de las bases neurobiológicas de ésta.

Estas técnicas permiten medir *in vivo* la actividad cerebral en reposo durante la presencia de síntomas clínicos como las alucinaciones o durante un test de activación sensorial, así como estudios de la distribución y ocupación de receptores cerebrales específicos^{1,2}.

La neuroimagen estructural mediante tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) ha permitido conocer anomalías estructurales en la esquizofrenia, hallazgos replicados y consistentes, aunque no específi-

Correspondencia:

E. Parellada
Institut Clínic de Psiquiatría i Psicologia
Hospital Clínic i Universitari de Barcelona
Villarroel, 170
08036 Barcelona
Correo electrónico: EPARELLA@clinic.ub.es

cos de dicha enfermedad, como la dilatación de los ventrículos laterales y la reducción del volumen del lóbulo temporal y de la formación amigdalohipocampal. En el campo de las alucinaciones, los estudios de neuroimagen son escasos³, y más aún si tenemos en cuenta el fenómeno alucinatorio como síntoma aislado de la esquizofrenia. Estudios mediante RM han comparado dos grupos de pacientes con y sin alucinaciones para observar posibles evidencias de la base estructural de dicho síntoma, revelando una relación inversa entre la severidad de las alucinaciones y el volumen del gyrus temporal superior izquierdo (área de Brodman [BA] 22)^{4,5}, sugiriendo un rol anormal del córtex auditivo en el desarrollo de las alucinaciones auditivas. Otros estudios mediante RM y TC sobre las alucinaciones en la enfermedad de Alzheimer con sujetos que tenían alucinaciones y un grupo control de pacientes con dicha enfermedad que no sufrían alucinaciones observaron, asimismo, un aumento de los ventrículos y mayor grado de atrofia cerebral^{6,7}.

La presente revisión trata de actualizar los últimos hallazgos en neuroimagen funcional sobre el fenómeno alucinatorio en la esquizofrenia, así como presentar las teorías neurobiológicas subyacentes a dicho fenómeno.

NEUROIMAGEN FUNCIONAL DE LAS ALUCINACIONES AUDITIVAS

La compleja base neuronal de las alucinaciones auditivas en la esquizofrenia ha sido pobremente comprendida a pesar de haber sido objeto de estudio desde los inicios de la psiquiatría. Durante la última década, y gracias a la incorporación de las técnicas de neuroimagen funcional, se inician investigaciones que pretenden conocer las bases neurobiológicas de las alucinaciones.

Tal y como se expone más adelante, existen dos teorías acerca del sustrato neuroanatómico del fenómeno alucinatorio: la del *lenguaje exterior* y la del *lenguaje interior, subvocal* o *inner speech*. La teoría del lenguaje exterior sugiere que la producción de alucinaciones auditivas en la esquizofrenia está asociada a un incremento de la actividad en la red cortical especializada en la audición y en la percepción del lenguaje externo. En la literatura se observa de manera consistente que las alucinaciones auditivas verbales se asocian a un incremento de actividad en el córtex auditivo primario y secundario, áreas de Broca y Wernicke, complejo amigdalohipocampal y córtex cingulado anterior⁸⁻¹². Datos de distinta procedencia así lo sugieren: trabajos sobre epilepsia temporal, estimulación eléctrica quirúrgica o alteraciones ya descritas previamente mediante RM en la esquizofrenia asocian las alucinaciones auditivas al córtex temporal izquierdo. La teoría del lenguaje interior postularía que la alucinación auditiva es producto de la incapacidad del paciente esquizofrénico para controlar la generación de sus propios pensamientos, siendo éstos percibidos como ajenos. Estarían involucradas las áreas cerebrales relacionadas con el lenguaje interior^{13, 14}, implicando la activación de la región frontal inferior izquierda y la hipoactivación del

área motora suplementaria, el área motora rostral y el gyrus temporal medial (GTM).

En 2001, Stephane¹⁵ desarrolló una hipótesis unitaria señalando que la disfunción de las áreas cerebrales responsables de la generación del lenguaje serían el mecanismo fundamental para generar alucinaciones verbales auditivas en la esquizofrenia. En dicho modelo, que se expondrá detalladamente más adelante, tendrían lugar de forma paralela dos fenómenos: activación de las áreas de percepción del lenguaje externo (componente perceptivo), junto con una activación variable de las áreas implicadas en el lenguaje interior o subvocal (componente motor).

Los estudios de neuroimagen realizados acerca del fenómeno alucinatorio pueden clasificarse de tres formas:

- *Estudios de rasgo*, que valoran el funcionalismo cerebral del componente alucinatorio de grupos de pacientes con historia positiva de trastorno alucinatorio y/o activamente alucinados, asumiendo que el estado alucinatorio es continuo y homogéneo y que persiste en el período de captación del radiofármaco, aunque esta premisa es poco probable que sea cierta. Aquí tanto se utilizan técnicas de neuroimagen estructural (TC, RM) como funcional (SPECT, PET, RMf).
- *Estudios de estado*, que valoran el funcionalismo cerebral del componente alucinatorio de grupos de pacientes activamente alucinados en el momento exacto en que ocurre la alucinación. Estos estudios son más recientes y se realizan gracias a técnicas más precisas, realizados con PET H₂O¹⁵ y RMf.
- Por último existen los *estudios de estimulación o activación sensorial*, que valoran la actividad cerebral durante la realización de una tarea sensorial específica, bien mediante la exposición a un determinado estímulo o instrucciones para generar imágenes mentales.

En estos tres tipos de estudios citados se compara el grupo de estudio (sujetos esquizofrénicos con alucinaciones o historia de alucinaciones) con grupos controles sanos o esquizofrénicos sin historia de alucinaciones o bien mediante retest con los mismos sujetos una vez remitido el fenómeno alucinatorio.

ESTUDIOS DE RASGO DE LAS ALUCINACIONES AUDITIVAS

Los estudios de rasgo pueden darnos una aproximación estimada del funcionalismo cerebral, pero se debe tener en cuenta que es poco probable que el fenómeno alucinatorio sea estable, homogéneo y persistente en un tiempo determinado.

El primer estudio mediante SPECT ¹²³I-HMP fue realizado por Matsuda et al.¹⁶ en 1988 evaluando las alucinaciones auditivas en un paciente con dependencia alcohólica cuando estaba activamente alucinado y tras remitir la sintomatología alucinatoria, observándose un aumento en la

actividad del lóbulo temporal superior izquierdo, áreas correspondientes al córtex auditivo primario y secundario. En 1989, Notardonato et al.¹⁷ estudiaron mediante SPECT un paciente esquizofrénico con historia de alucinaciones auditivas, mostrando un incremento en la captación en los ganglios basales y en el lóbulo temporal derecho.

Musalek et al.¹⁸ realizó un interesante estudio mediante SPECT con ^{99m}Tc-HMPAO comparando 17 pacientes con alucinaciones auditivas crónicas y 28 voluntarios sanos mostrando un flujo regional cerebral superior en los ganglios basales y disminución en las áreas frontolateral, mesofrontal e hipocampo. Al año siguiente, el mismo autor encuentra hallazgos similares en un grupo de 28 pacientes esquizofrénicos activamente alucinados (auditivamente, 17 y táctilmente, 11) comparados con un grupo control de 28 sujetos normales mediante la misma técnica, mostrando que las alucinaciones se asocian con un incremento bilateral de la actividad de los ganglios de la base e hipocampo, así como una disminución de actividad bilateral en los lóbulos frontales laterales¹⁹.

Sin embargo, los resultados de los estudios descritos anteriormente pueden estar sesgados por el uso de neurólpticos en el grupo de pacientes con alucinaciones, puesto que está descrito que el tratamiento crónico con neurólpticos aumenta el flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) en los ganglios de la base²⁰ o también por la gran discrepancia de edad con el grupo control, ya que la edad está relacionada con una disminución del FSCr principalmente en la región frontal²¹.

Nuestro grupo, Parellada et al.²² publicó en 1998 un estudio mediante SPECT con ^{99m}Tc-HMPAO en 25 pacientes esquizofrénicos durante el episodio psicótico agudo y un grupo control. Se observó una correlación positiva de los síntomas positivos incluyendo componente alucinatorio evaluados mediante la escala SAPS de Andreasen y el FSCr en la región temporal izquierda.

Otra serie de estudios utilizando PET con ¹⁸F-FDG realizados por el grupo de Cleghorn²³⁻²⁵ muestran datos discrepantes entre sí, no encontrando diferencias en la captación regional de glucosa entre el grupo de pacientes con alucinaciones y el grupo control de pacientes sin alucinaciones, pero indicando una alta correlación con el patrón de actividad en centros específicos del lenguaje (área de Broca derecha homóloga con gyrus temporal superior derecho) en pacientes alucinados^{23,24}. De todos modos existen ciertas limitaciones en estos trabajos, como son una muestra reducida de pacientes con alucinaciones (11 y 9, respectivamente), el abuso de sustancias y la falta de descripción fenomenológica de las alucinaciones.

De este modo la presencia de alucinaciones auditivas en la esquizofrenia ha sido asociada a un incremento del flujo cerebral en el lóbulo temporal izquierdo, aunque no han sido corroboradas en todos los estudios²⁵. Parece ser que el estudio de Cleghorn²⁵ contradice otros anteriores suyos puesto que es el único que mantiene una disminución del nivel de actividad en estas regiones del córtex sensorial auditivo.

ESTUDIOS DE ESTADO DE LAS ALUCINACIONES AUDITIVAS

Los estudios de estado permiten acceder en el momento concreto en que está ocurriendo la alucinación, siendo el paciente quien informa de la misma. Puesto que el fenómeno alucinatorio es transitorio, este tipo de estudio con técnicas de «captura del síntoma» permite captar la alucinación en el momento exacto y evitar posibles sesgos derivados de la transitoriedad del fenómeno.

McGuire et al.⁸ utilizando SPECT con ^{99m}Tc-HMPAO en 12 pacientes esquizofrénicos crónicos con frecuentes alucinaciones auditivas y comparándolos en un retest 19 semanas después cuando este estado de alucinaciones frecuentes remitió por completo obtiene una asociación altamente significativa de las alucinaciones con el aumento del flujo cerebral en el área de Broca, así como un aumento, aunque no significativo, del córtex anterior cingulado izquierdo y lóbulo temporal izquierdo, sugiriendo que la producción de las alucinaciones está asociada con el incremento de la actividad en la red del área cortical especializada en el lenguaje. Resultados similares, aunque con una muestra más pequeña de cinco pacientes fueron obtenidos por Suzuky et al.²⁶ mediante SPECT con ¹²³I-IMP.

Se han publicado dos estudios de caso único realizados mediante RMf. El primero de Woodruff et al. en 1994²⁷ con un paciente esquizofrénico de 48 años con alucinaciones auditivas, observando activación de gyrus temporal medio y superior derechos y del núcleo dorsomedial del tálamo. En 1999, Lennox et al.²⁸ analizan un paciente esquizofrénico de 26 años de edad con un patrón estable de alucinaciones auditivas intermitentes e informan también de una actividad del gyrus temporal medio y superior derecho, pero también del gyrus temporal superior izquierdo, lóbulo frontal derecho y córtex cingulado anterior derecho. La activación del gyrus temporal superior derecho precede (por 3 segundos) a la notificación de la presencia de alucinaciones, corroborando de nuevo la hipótesis postulada de la existencia de una activación anormal del córtex auditivo en la producción de las alucinaciones auditivas.

Con un mayor rigor metodológico, Silbersweig et al.²⁹ realizaron un estudio de estado de las alucinaciones auditivas mediante PET con H₂O¹⁵. Para poder capturar el momento alucinatorio se disponía de un botón que presionándolo marcaba el inicio y el fin de la alucinación durante la realización del estudio. Se evaluaron cinco pacientes con alucinaciones auditivas y un paciente nunca tratado con alucinaciones visuales y auditivas. Presentaron un incremento de la actividad en los núcleos subcorticales (tálamo y estriado), en las estructuras límbicas (hipocampo), así como en regiones paralímbicas (gyrus hipocampal y cingulado y córtex orbitofrontal) y córtex temporal auditivo izquierdo. Así pues, postulan que las alucinaciones verbales se asocian a la actividad del córtex asociativo auditivo-lingüístico.

En 1999, Dierks et al.¹¹ realizan un interesante estudio utilizando RMf ampliando los resultados de Silbersweig²⁹. Encuentran un incremento del nivel-dependiente de oxígeno en la sangre (BOLD) en el córtex auditivo pri-

mario (área del gyrus temporal transverso, una zona llamada gyrus de Heschl) del hemisferio dominante, responsable de la experiencia alucinatoria. Además observaron aumento a nivel de los gyros temporales medio y superior posterior izquierdos, hipocampo bilateral (relacionado con la recuperación de material mnésico), amígdala izquierda (en relación con el tono emocional asociado al componente alucinatorio) y opérculo frontoparietal (área de Broca) en tres pacientes con esquizofrenia paranoide con alucinaciones auditivas. A través de las conclusiones, los autores intentan dar una visión integradora de la clínica relacionada con las alucinaciones. Implican la memoria del paciente y la reacción emocional ocasionada por la experiencia alucinatoria. Las áreas que se activan durante las alucinaciones endógenas son las mismas que se activan en respuesta a un estímulo verbal auditivo y tonal externo, poniendo de manifiesto que el córtex auditivo primario está implicado directamente en la experiencia del fenómeno alucinatorio.

Estos datos son replicados con otro estudio⁹ mediante RMf comparando cuatro sujetos esquizofrénicos durante períodos de alucinaciones y en ausencia de las mismas. Observan activación de los gyros temporales superiores o medios (BA 21/22), al igual que Dierks¹¹ y similar a Silbersweig²⁹, y activación prefrontal durante el período de alucinaciones, implicando áreas auditivas primarias no dominantes (lado derecho en cada sujeto y bilateral en dos de ellos). No es posible realizar una localización precisa de la activación, existiendo variaciones marcadas y lateralidad de las activaciones, reflejando la distinta naturaleza de la experiencia de cada individuo y las variaciones del diseño de los tres estudios (tanto la manera de presionar el botón como la instrumentación es diferente). Lennox⁹, sostiene que en la experiencia alucinatoria existe una activación anómala de las vías auditivas normales. Estas vías han sido descritas en voluntarios sanos mediante la activación bilateral temporal en respuesta a la presentación de material verbal³⁰⁻³².

La ausencia de activación del córtex auditivo primario tras estimulación acústica en pacientes esquizofrénicos con alucinaciones auditivas ha sido descrita en un estudio con RMf¹².

En resumen, estos datos sugieren que las alucinaciones auditivas «compiten» con el habla externa en los sitios de procesamiento dentro del córtex temporal, existiendo una competencia fisiológica por un sustrato neurológico común^{9,10}. La consistente actividad en áreas frontales derecha e izquierda (BA 46/47) obtenida en Lennox⁹ no se observa en el estudio de Dierks¹¹ o Silbersweig²⁹. En un caso evaluado por Lennox et al.²⁸, comentado previamente, demuestran que la actividad frontal era secundaria a la actividad temporal durante las alucinaciones auditivas. Esta actividad frontal podría estar relacionada con una respuesta emocional de la alucinación o recuperación de memoria verbal, una función que también está asociada con la activación en estas áreas^{33,34}. Tampoco se encuentra actividad en el área de Broca (BA 44 y 45) en ningún sujeto. Todos estos hallazgos no ofrecen apoyo a la teoría de que las alucinaciones auditivas surgen de anomalías

del lenguaje interior o subvocal tal y como han sugerido diferentes autores^{13,14,35}.

ESTUDIOS DEL FENÓMENO ALUCINATORIO MEDIANTE TAREAS DE ACTIVACIÓN SENSORIAL

Las investigaciones realizadas con tareas de estimulación o activación sensorial estudian los cambios en la actividad cerebral durante la realización de una tarea sensorial específica. En el área de la esquizofrenia son especialmente relevantes los estudios realizados con PET y RMf por un equipo multicéntrico focalizados en comprender la etiopatogenia del proceso alucinatorio más que el sustrato neuroanatómico específico durante la captura del síntoma. Estos estudios son la base de la teoría del lenguaje interior o *inner speech*.

Los primeros estudios publicados por McGuire et al.^{13,36} evalúan mediante PET con H₂O¹⁵ los procesos cerebrales asociados con la autogeneración del lenguaje y de las imágenes verbales. Para ello evaluaron tres grupos de sujetos (pacientes esquizofrénicos con y sin historia de alucinaciones auditivas de forma consistente durante las exacerbaciones de su enfermedad y controles sanos) realizando tres tareas: una de control, otra de lenguaje interior y otra de generación de imágenes mentales verbales auditivas.

La tarea control consistía en leer silenciosamente grupos de palabras, la mayoría de tipo peyorativo, el resto agradable y neutro. La tarea de lenguaje interior (*inner speech*) trataba de recitar mentalmente sin ningún movimiento articulatorio una frase que empezaba con «tú eres...» y finalizaba con las palabras mostradas anteriormente. Y por último, la tarea de generación de imágenes mentales verbales auditivas era idéntica a la anterior tarea, sólo que imaginándose que se trataba de la voz de otra persona dirigida contra ellos.

Las áreas comunes de activación en los tres grupos durante las tareas de *inner speech* y de imaginación verbal auditiva fueron un incremento de la actividad de la región frontal inferior izquierda (área de Broca) y una disminución de la actividad alrededor de la región occipito-temporal derecha. Además, la tarea de imaginación verbal auditiva también se asocia a una reducción de la actividad del córtex cingular posterior. Las únicas diferencias halladas fueron en los pacientes con predisposición a las alucinaciones que mostraron una disminución en la activación de la zona rostral del área motora suplementaria (AMS) y del GTM izquierdo cuando imaginan sentencias mediante la voz de otra persona. Un dato importante es que únicamente existían diferencias en el grupo de pacientes con historia de alucinaciones y no entre los otros dos grupos (sanos y sin alucinaciones).

Estos datos entroncan, según McGuire y su equipo, con los estudios electrofisiológicos que muestran una reducción en esta región del GTM cuando los sujetos hablan en voz alta³⁷, corroborada también en estudios de

fonación con monos³⁸. La explicación es que cuando se genera el habla a nivel frontal inferior izquierdo también se envía información a regiones específicas de percepción del habla (situadas GTM izquierdo [área de Wernicke]) para evitar percibir el habla interior como externo. La anormal reducción de la actividad en el GTM izquierdo cuando los pacientes alucinados articulan mentalmente palabras ajenas sugiere que una comunicación defectuosa entre las áreas responsables de la generación y percepción del lenguaje podría incrementar la probabilidad de confusión del habla interna por la externa y así contribuir a la vulnerabilidad de estos pacientes con alucinaciones.

La AMS está implicada en el inicio de los movimientos, incluyendo la articulación del lenguaje³⁹. Esta área se activa también en pacientes con miembros amputados, creando el fenómeno de miembro fantasma. Por otra parte, activaciones anómalas de esta área pueden producir movimientos inintencionados, por ejemplo, la activación de los músculos fonatorios registradas en algunos estudios^{40,41} que se producen durante las alucinaciones auditivas verbales y que son propias del lenguaje interior o subvocal. Las alteraciones de la AMS descrita en pacientes esquizofrénicos con historia de alucinaciones pueden reflejar una confusión en el origen de instrucciones para la autogeneración del lenguaje.

La hipoactividad de estas dos regiones (GTM y AMS) se entiende como un reflejo de la confusión en la generación y percepción del lenguaje de los pacientes con historia de alucinaciones con respecto a los controles y pacientes esquizofrénicos sin historia de alucinaciones.

Estos mismos hallazgos han sido replicados en estudios^{14,35} realizados mediante RMf. Ocho pacientes esquizofrénicos con historia de alucinaciones auditivas y seis sujetos controles fueron evaluados mientras realizaban tareas de *inner speech* e imaginación verbal auditiva, observando que los pacientes esquizofrénicos mostraban una activación menor que los controles en las áreas implicadas en la automonitorización del lenguaje cuando realizaban tareas de *inner speech*.

Otros tres estudios^{10,12,27} han sido realizados mediante RMf. Woodruff et al. observaron máxima activación del gyrus temporal medial y superior (GTM/GTS), correspondiente a las áreas BA 21 y 22 y área BA 42 y también el tálamo dorsomedial durante las alucinaciones. La activación del GTM derecho coincidió con la activación inducida por el habla externa en el estado no alucinatorio. David et al.¹² estudiaron un caso de historia de alucinaciones intermitentes y crónicas (tanto auditivas como visuales) en período de exacerbación y remisión de las alucinaciones y exponiéndolo intermitentemente a estímulos visuales y auditivos. La presencia de alucinaciones auditivas disminuía la respuesta en el GTS y GTM delante de la estimulación auditiva. En 1997, Woodruff et al.¹⁰ ampliaron estos hallazgos con un estudio de rasgo y estado. Los hallazgos son consistentes con la hipótesis de que las alucinaciones auditivas «compiten» con el habla externa en los sitios de procesamiento dentro del córtex temporal^{9,10,12}.

Estos estudios son consistentes con la noción de que las alucinaciones auditivas están asociadas con alteraciones en áreas cerebrales relacionadas con la monitorización defectuosa y producción mental del lenguaje interior (*inner speech*)^{13,14,35,36,42,43}.

Hipótesis unitaria

En una reciente revisión, Stephane et al.¹⁵ unifican ambas hipótesis acerca del origen de las alucinaciones auditivas verbales. Revisan exhaustivamente los estudios tanto de neuroimagen (funcional y estructural) como electrofisiológicos (estimulación magnética transcranial), electromiográficos y anatomopatológicos *post mortem*.

Concluyen que en el trastorno primario se encontraría una disfunción de las redes corticales responsables de la generación del lenguaje en el que tendría lugar una activación en paralelo: la del componente perceptivo (se activarían áreas responsables de la percepción del lenguaje externo) y la del componente motor (con una actividad variable en las áreas responsables del lenguaje subvocal).

La activación de las áreas de la percepción del lenguaje externo serían responsables de la experiencia alucinatoria, según los datos sugeridos a través de los estudios de neuroimagen funcional y electrofisiología. Los estudios que apoyan la activación de las áreas responsables del lenguaje subvocal provienen de estudios electromiográficos (activación muscular que precede al momento en que el paciente informa de la experiencia alucinatoria y detectada mediante registro de la actividad del labio inferior y del mentón) y estudios de registro de vocalizaciones no audibles mediante micrófonos localizados en la laringe.

LIMITACIONES METODOLÓGICAS

Pese a asumir la dificultad en el estudio de un fenómeno tan transitorio y complejo como es la experiencia alucinatoria, gran parte de los trabajos evaluados adolecen de una serie de limitaciones metodológicas que resumimos a continuación.

Existe una muestra escasa; son muchos los trabajos publicados basándose en casos únicos. Además se observa una falta de grupo control, tanto un grupo de controles sanos como de pacientes esquizofrénicos sin historia de alucinaciones, por lo que no se puede excluir la posibilidad de que la activación diferencial observada en dichas investigaciones sea en relación a la esquizofrenia, es decir, a la propia enfermedad, o a la medicación y no a la propensión del paciente esquizofrénico a alucinar. Es necesario descartar el factor psicosis general del fenómeno alucinatorio en particular. Asimismo a menudo encontramos un grupo control inadecuado. Algunos que disponen de grupo control presentan gran heterogeneidad en relación con la edad, provocando un sesgo importante. Por otro lado existe una gran variedad de técnicas utilizadas. Las comparaciones con otros estudios muestran inconsistencias debido a las diferentes técnicas

utilizadas tanto en relación con la instrumentación (PET, SPECT, RMf) como de los radioligandos y métodos de análisis de imágenes. Por último, observamos variedad de diseños (estudios de rasgo frente a los de estado) no siempre fácilmente comparables.

CONCLUSIONES

En las dos últimas décadas hemos asistido a un significativo avance en el conocimiento del sustrato neurobiológico de las alucinaciones auditivas verbales gracias esencialmente a las técnicas de neuroimagen funcional.

La literatura actual revisada sugiere que en la etiopatogenia de las alucinaciones estaría implicada una disfunción de las redes neuronales responsables de la generación del lenguaje mediante una activación en paralelo de las áreas de percepción del lenguaje externo (córtex auditivo-lingüístico) y de las áreas motoras implicadas en el lenguaje subvocal.

AGRADECIMIENTOS

Este artículo forma parte de un proyecto de investigación financiado por la Fundació la Marató de TV3 (número de expediente: 012410) y por Janssen-Cilag.

BIBLIOGRAFÍA

- Parellada E, Bernardo M, Lomeña F. Neuroimagen y esquizofrenia. *Med Clin (Barc)* 1993;101:227-36.
- Crespo-Facorro B, Arango C. La esquizofrenia: una enfermedad cerebral II. *Neuroimagen funcional. Actas Esp Psiquiatr* 2000; 28(1):31-39.
- Weiss AP, Heckers S. Neuroimaging of hallucinations: a review of the literature. *Psychiatry Res Neuroimaging* 1999; 92:61-74.
- Barta PE, Pearlson GD, Powers RE, Richards SS, Tune LE. Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1990;147: 1475-62.
- Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA. Abnormalities of the temporal lobe and thought disorder in schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study. *N Engl J Med* 1992;327:604-12.
- Forstl H, Besthorn C, Geiger-Kabisch C, Sattel H, Schreiter-Gasser U. Psychotic features and the course of Alzheimer's disease: relationship to cognitive, electroencephalographic, and computerized tomography findings. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:395-9.
- Howaritz E, Bajulaiye R, Losoney M. Magnetic resonance imaging correlates of psychosis in Alzheimer's disease. *J Nerv and Ment Dis* 1995;183:548-9.
- McGuire PK, Shah GMS, Murray RM. Increased blood flow in Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 1993;342(18):703-6.
- Lennox BR, Park SBG, Medley I, Morris PG, Jones PB. The functional anatomy of auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2000;100:13-20.
- Woodruff P, Wright I, Bullmore E, Brammer MJ, Howard RJ, Williams SCR, et al. Auditory hallucinations and the temporal cortical response to speech in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry* 1997;154:1676-82.
- Dierks T, Linden DEJ, Jandl M, Formisano E, Goebel R, Lanfermann H, et al. Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron* 1999;22:615-21.
- David A, Woodruff P, Howard RJ, Mellers JDC, Brammer MJ, Bullmore E, et al. Auditory hallucinations inhibit exogenous activations of association cortex. *Neuro Report* 1996; p. 932-6.
- McGuire PK, Silbersweig A, Wright I, Murray RM, David AS, Frackowiak RSJ, et al. Abnormal monitoring of inner speech: a physiological basis for auditory hallucinations. *Lancet* 1995;346:596-600.
- Shergill SS, Bullmore E, Simmons A, Murray R, McGuire P. Functional anatomy of auditory verbal imagery in schizophrenic patients with auditory hallucinations. *Am J Psychiatry* 2000a;157:1691-3.
- Stephane M, Barton S, Boutros NN. Auditory verbal hallucinations and dysfunction of the neural substrates of speech. *Schizophr Res* 2001;50:61-78.
- Matsuda H, Gyobu T, Hisada K. Iodine-123 iodoamphetamine brain scan in a patient with auditory hallucination. *J Nucl Med* 1988;29:558-60.
- Notardonato H, Gonzalez-Aviles A, Van Heertum RL, O'Connell RA, Yudd AP. The potential value of serial cerebral SPECT scanning in the evaluation of psychiatric illness. *Clin Nucl Med* 1989;14:319-22.
- Musalek M, Podreka I, Suess E, Nutzinger D, Passweg V, Strobl R, et al. Neurophysiological aspects of auditory hallucinations. *Psychopathology* 1988;21:275-80.
- Musalek M, Podreka I, Walter H, Suess E, Passweg V, et al. Regional brain function in hallucinations: a study of regional cerebral blood flow with ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT in patients with auditory hallucinations, tactile hallucinations, and normal controls. *Compr Psychiatry* 1989;30:99-108.
- Buchsbaum MS. Positron-emission tomography and regional brain metabolism in schizophrenia research. En: Volkow ND, Wolf A, editores. *Positron-emission tomography in schizophrenia research*. Washington DC: American Psychiatric Press, 1991; p. 27-45.
- Gur RC, Gur RE, Obrist W, Skolnick BE, Reivich M. Age and regional cerebral blood flow at rest and during cognitive activity. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:617-21.
- Parellada E, Catafau A, Bernardo M, Lomeña F, Catarineu S, González-Monclús E. The resting and activation issue of hypofrontality: a SPECT study in neuroleptic-naive and neuroleptic-free schizophrenic female patients. *Biol Psychiatry* 1998;44:787-90.
- Cleghorn JM. Brain metabolism during auditory hallucinations. *Society for Neuroscience Abstracts* 1988;14:1259.
- Cleghorn JM, Garnett ES, Nahmias C, Brown GM, Kaplan RD, Szechtman H, et al. Regional brain metabolism during auditory hallucinations in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1990;157:562-70.
- Cleghorn JM, Franco S, Szechtman B, Kaplan RD, Szechtman H, Brown GM, et al. Toward a brain map of auditory hallucinations. *Am J Psychiatry* 1992;149: 1062-9.
- Suzuki M, Yuasa S, Minabe Y, Murata M, Kurachi M. Left superior temporal blood flow increases in schizophrenic and schizophreniform patients with auditory hallucination: a longitudinal case study using ¹²³I-IMP-SPECT. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993;242:257-61.
- Woodruff P, Brammer MJ, Mellers J, Wright I, Bullmore E, Williams S. Auditory hallucinations and perception of external speech. *Lancet* 1994;346:1035.

28. Lennox BR, Bert S, Park GM, Jones PB, Morris PG. Spatial and temporal mapping of neural activity associated with auditory hallucinations. *Lancet* 1999;353:644.
29. Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grootoonk S, et al. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 1995;378:176-9.
30. Price CJ, Wise RJS, Warburton EA, Moore CJ, Howard D, Paterson K, et al. Hearing and saying, the functional neuroanatomy of auditory word processing. *Brain* 1996; 119:919-31.
31. Dhankar A, Wexler BE, Fulbright RK, Halwes T, Shulman RG. Functional magnetic resonance imaging assessment of the human brain auditory cortex response to increasing word presentation rates. *J Neurophysiol* 1997;77:476-83.
32. Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Cox RW, Rao SM, Prie-to T. Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 1997;17: 353-62.
33. Fletcher PC, Frith CD, Grasby PM, Shallice T, Frackowiak RSJ, Dolan RJ. Brain systems for encoding and retrieval of auditory-verbal memory. *Brain* 1995;118:401-16.
34. Fletcher PC, McKenna PJ, Frith CD, Grasby PM, Friston KJ, Dolan RJ. Brain activations in schizophrenia during a graded memory task studied with functional neuroimaging. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:1001-8.
35. Shergill SS, Brammer MJ, Williams SCR, Murray RM, McGuire PK. Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 2000b;57:1033-8.
36. McGuire PK, Silbersweig A, Wright I, Murray RM, Frackowiak RSJ, Frith CD. The neural correlates of inner speech and auditory verbal imagery in schizophrenia: relationship to auditory verbal hallucinations. *Br J Psychiatry* 1996;169:148-59.
37. Creutzfeldt O, Ojemann G, Lettich E. Neuronal activity in the human lateral temporal lobe II. Responses to own voice. *Exp Brain Res* 1989;77:475-89.
38. Muller-Preuss P, Newman JD, Jurgens U. Anatomical and physiological evidence for a relationship between the cingular vocalisation area and the auditory cortex in the squirrel monkey. *Brain Res* 1980;202:307-15.
39. Goldberg G. Supplementary motor area structure and function: review and hypothesis. *Behav Brain Sci* 1985;8:567-615.
40. Gould LN. Verbal hallucinations and activity of vocal musculature: an electromyographic study. *Am J Psychiatry* 1948;105:367-72.
41. Green MF, Kinsbourne M. Subvocal activity and auditory hallucinations: clues for behavioral treatments? *Schizophr Bull* 1990; 16(4):617-25.
42. Frith CD, Done DJ. Towards a neuropsychology of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1988;153:437-43.
43. Frith CD, Done DJ. Experiences of alien control of schizophrenia reflect a disorder of central monitoring of action. *Psychol Med* 1989;19:359-64.