

Neuroimagen funcional y estructural del cerebro sano y enfermo

1

R. J. Beninger

1.1. Introducción

Una de las primeras ocasiones en las que se utilizaron imágenes cerebrales en la era moderna fue accidental. A un desafortunado individuo (E.K., de 47 años de edad) que había sido golpeado violentamente por un tranvía y lanzado contra el suelo, se le produjo una laceración del cuero cabelludo. Había sufrido una fractura craneal y presentaba cefalea, vómitos y desgana. Aproximadamente dos semanas y media después del accidente, las radiografías mostraban una gran dilatación de los ventrículos por un medio gaseoso, por lo que se procedió a realizar una descompresión craneal que proporcionó cierto grado de recuperación durante unos días, aunque el paciente falleció cuatro días después de la intervención con fiebre alta (Luckett, 1913). Este caso accidental de neumoencefalografía representa un primer ejemplo de la obtención de información sobre la estructura del cerebro de un individuo vivo mediante neuroimágenes (Oldendorf, 1980).

En la técnica de neumoencefalografía se insufia aire en el espacio subaracnoideo mediante punción lumbar. El líquido cefalorraquídeo es desplazado por el aire y, al ser éste unas ochocientas veces menos denso que aquél, aumenta la visibilidad de los espacios que en condiciones normales están llenos de líquido cefalorraquídeo y puede verse en las radiografías. Los métodos y procedimientos neumoencefalográficos se desarrollaron con el fin de proporcionar información estructural y de aliviar, en el mayor grado posible, la cefalea, las náuseas, la hipertensión vascular, el sincopal, etc. Casualmente, esta técnica proporcionó las primeras ‘neuroimágenes’ de los cerebros vivos de pacientes esquizofrénicos. La neumoencefalografía ofreció una técnica preliminar con una resolución apta para definir las estructuras de los cerebros con trastornos, y ya a mediados del siglo XX se hicieron pruebas con el fin de relacionar el rendimiento de la función cognitiva con hallazgos radiológicos de patología cerebral en la esquizofrenia (Haug, 1962).

En el presente libro se ofrece una visión de conjunto de las técnicas de imagen que proporcionan resolución *estructural*, como la neumoencefalografía, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), y de las técnicas que proporcionan resolución *funcional*, como la medición del flujo sanguíneo cerebral regional (FSCR), la tomografía por emisión de positrones (PET), la resonancia magnética funcional (RMF) y la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), con el propósito de discutir ciertos estados patológicos como telón de fondo de realidades clínicas específicas que han sido esclarecidas y descritas. A pesar de las posibles dudas sobre su capacidad explicativa y de los peligros de una mala interpretación, las neuroimágenes estructurales y funcionales parecen ofrecer un elemento de lo inaudito: distinguiendo la intimidad de la estructura en presencia de cambios en el registro de la actividad regional, ofreciendo una miríada de retos en tiempo real. Las imágenes hacen posible el estudio de la anatomía y función del cerebro vivo en diferentes condiciones de reposo o funcionamiento. Utilizadas con fines diagnósticos, las técnicas estructurales determinan la localización y extensión de la lesión cerebral. Las técnicas funcionales posibilitan la evaluación de las regiones del cerebro que se encuentran activas cuando se están realizado determinadas tareas cognitivas o motoras.

1.2. Las técnicas radiológicas que utilizan contraste

Las técnicas radiológicas que utilizan contraste requieren la inyección de una sustancia que absorbe de forma eficaz los rayos X (es decir, una sustancia radiopaca) en uno de los compartimentos del cerebro. La sustancia inyectada aumenta el contraste entre dicho compartimento y los tejidos cerebrales circundantes (véase también Posner y Raichle, 1994). En la *neumoencefalografía*, una técnica radiológica con contraste, se sustituye cierto volumen de líquido cefalorraquídeo por aire. Como el aire es translúcido, los ventrículos y cisuras del cerebro quedan perfectamente visibles en la radiografía realizada a continuación. Las deformaciones locales de los ventrículos o de las cisuras pueden indicar el lugar donde se localiza un tumor, mientras que cualquier aumento general del tamaño de los ventrículos y cisuras o surcos puede ser indicativo de una atrofia cerebral difusa o de una alteración estructural asociada a un estado patológico (véase más adelante). La *arteriografía cerebral*, otra técnica radiológica con contraste, útil para visualizar el sistema circulatorio del cerebro, consiste en la toma de radiografías mientras se infunde un contraste radiopaco en una arteria cerebral. Las arteriografías son más útiles para detectar y localizar una lesión vascular, pero el desplazamiento de los vasos sanguíneos de su posición normal puede sugerir la presencia de un tumor.

Moore y cols., (1935) presentaron imágenes neumoencefalográficas de una mujer de 27 años diagnosticada de esquizofrenia paranoide, en las que se observaban surcos notablemente dilatados por toda la superficie de los lóbulos frontal y parietal. La paciente había presentado "alucinaciones auditivas, delirios de persecución y un deterioro moderado..." a lo largo de dos años y medio, sin ninguna remisión. La neumoencefalografía proporcionó un método para cuantificar el vo-

lumen del sistema ventricular mediante la determinación de la cantidad de líquido cefalorraquídeo extraído al realizar el drenaje completo del sistema ventricular, lo cual era una práctica estándar durante las décadas de 1920 y 1930. Se realizó un drenaje completo en cincuenta y siete pacientes esquizofrénicos, encontrándose en cuarenta y nueve de ellos una cantidad de líquido cefalorraquídeo superior a la normal, lo cual constituía una pronta demostración del agrandamiento ventricular (Moore y cols., 1935). En esta etapa salieron a la luz dos hallazgos importantes de la resolución estructural del cerebro esquizofrénico: (i) la dilatación de los surcos, y (ii) la dilatación de los ventrículos. Finalmente, la neumoencefalografía acabó siendo reemplazada por nuevas técnicas de imágenes.

La tomografía computarizada (TC) se convirtió hace tres décadas en la técnica prominente y primordial de elección (p. ej., Johnstone y cols., 1976; Schwartz y cols., 1985) no sólo para obtener imágenes del cerebro esquizofrénico sino también del cerebro afectado por otros procesos neurológicos, como la estenosis acueductal y la hidrocefalia. La resonancia magnética (RM) facilitó la detección de alteraciones estructurales aún más sutiles (p. ej., Hopkins y Lewis, 2000; Lawrie y Abukmeil, 1998; McCarley y cols., 1999). Asimismo, la RMF permitió evaluar la actividad cerebral asociada a síntomas o grupos de síntomas específicos, p. ej. las alucinaciones de la esquizofrenia (Weiss y Heckers, 1999), considerando simultáneamente las alteraciones de las secuelas cognitivas, como la disfunción ejecutiva (Hutton y cols., 1998), la memoria operativa (Park y Holzman, 1992) y la memoria episódica (Saykin y cols., 1991). A continuación se describirán estas nuevas tecnologías.

1.3. La tomografía computarizada (TC)

La *tomografía computarizada (TC)* es una técnica radiológica que permite realizar múltiples exploraciones radiográficas del cerebro en el plano horizontal (Hounsfield, 1973). Los rayos X son analizados por un ordenador, lo que posibilita la obtención de imágenes del cerebro. Los inventores de la TC, Godfrey Hounsfield y Alan Cormack, recibieron el premio Nobel de Fisiología y Medicina en el año 1979 por su trabajo. Su invención cambió la medicina, reemplazando métodos tales como la *neumoencefalografía* y la arteriografía cerebral por una técnica segura y más fiable. Ofreció a los neuropsicólogos la posibilidad de estudiar la relación existente entre el cerebro y las incapacidades cognitivas sin tener que esperar a la autopsia para realizar la exploración del cerebro (Raichle, 2000). La persona que va a ser explorada yace sobre su espalda con la cabeza situada dentro de un gran cilindro que contiene la fuente de rayos X en un lado y el detector en el otro. La fuente de rayos X y el detector rotan alrededor de la cabeza en un plano horizontal concreto, tomando una serie de medidas que utiliza el ordenador para generar la imagen correspondiente a ese plano. A continuación, el cilindro se mueve a otro plano y el proceso se repite. Al final se puede obtener una serie de 8-9 imágenes del cerebro. En las imágenes de TC se puede distinguir entre la sustancia gris y la sustancia blanca y pueden verse los ventrículos y otras estructuras cerebrales con una resolución de varios milímetros.

1.4. La resonancia magnética (RM)

La *resonancia magnética (RM)* ofrece mejor resolución que la TC, es una técnica no invasiva y proporciona imágenes en cualquier plano. La RM se realiza pasando un intenso campo magnético a través de la cabeza del paciente, utilizando para ello tres juegos de imanes colocados en pendiente sobre ejes ortogonales. El intenso campo magnético ocasiona que los núcleos de algunos átomos giren con una determinada orientación. Al hacer pasar una onda de radiofrecuencia a través del cerebro, estos núcleos emiten sus propias ondas de radio. La energía de estas ondas de radio emitidas permite identificar la molécula. Los principios físicos asociados a la RM fueron descubiertos de forma independiente por Felix Bloch y Edward Purcell en 1946, lo que les valió la concesión del premio Nobel de Física en 1952 (Raichle, 2000). El escáner de la RM está sincronizado con las frecuencias de radio de los átomos de hidrógeno. La densidad de los átomos de hidrógeno varía de unas regiones cerebrales a otras, lo que permite que el escáner las reconozca; por ejemplo, la sustancia gris, la sustancia blanca y el líquido cefalorraquídeo pueden distinguirse fácilmente. La resolución de la RM depende de la intensidad de los imanes. El campo magnético de la mayoría de los aparatos utilizados con fines médicos tiene una intensidad de 1,5 Tesla, lo que proporciona una resolución inferior a 1 mm.

Las neuroimágenes estructurales obtenidas mediante la TC y la RM han contribuido a que en la actualidad se disponga de una vasta cantidad de pruebas de la existencia de alteraciones estructurales en diversos estados patológicos. A partir de la explosión de observaciones neuroanatómicas, algunos patrones de signos encontrados han alcanzado un grado suficiente de fiabilidad. Por ejemplo, volviendo una vez más a las alteraciones cerebrales observadas en la esquizofrenia, se han extraído tres hallazgos principales:

- (a) La mayoría de los estudios indican que el cerebro de los pacientes esquizofrénicos presenta ventrículos más grandes que los de los sujetos normales o controles (véase también, Andreasen *y cols.*, 1996), aún después de haber prestado una gran atención a la estadística, utilizando una batería de procedimientos para controlar varios tipos de artefactos. La diferencia de tamaño entre los cerebros enfermos y los normales es del orden de 0,70 desviaciones estándar (Raz y Raz, 1990). La variable aplicada más habitualmente es la razón del tamaño ventricular dividido por el tamaño del cerebro (la llamada razón cerebroventricular, RCV), que ajusta. La mayoría de los estudios resaltan los ventrículos laterales, pero también se han comunicado casos de dilatación del tercer ventrículo, que parece asociarse a la dilatación de los ventrículos laterales. La Figura 1.1 muestra la dilatación ventricular, presente simultáneamente con una reducción del tálamo, tal como mostraron Andreasen y colaboradores (1996). La historia de la dilatación ventricular en el cerebro esquizofrénico debe verse a la luz de otras observaciones: en primer lugar, la dilatación de los ventrículos laterales observada en las mujeres esquizofrénicas no es de la misma magnitud que la encontrada en los pacientes varones, y de hecho algunos incluso la consideran insignificante; en segundo lugar, la dilatación de los ventrículos latera-

les de los pacientes alcohólicos crónicos que se han mantenido abstinentes durante algunos meses experimenta una reducción significativa, lo que sugiere la existencia de una asociación entre esta alteración estructural concretamente con configuraciones sintomáticas positivas.

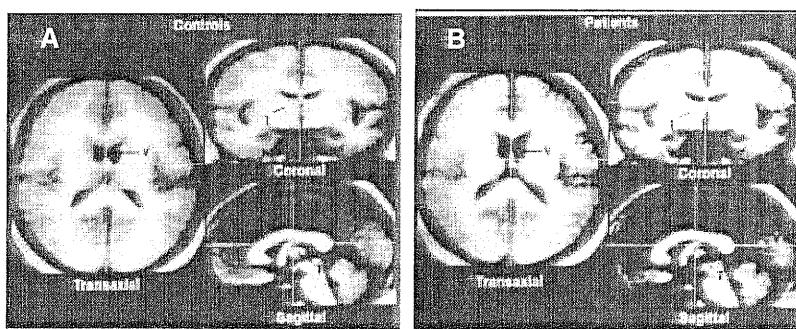


Figura 1.1. Tres vistas ortogonales de los "cerebros medios" de (A) 47 voluntarios varones sanos y (B) 39 pacientes varones diagnosticados de esquizofrenia. Las líneas cruzadas corresponden a las coordenadas de la localización tridimensional. T, talamo; V, ventrículos.

- (b) Se ha observado también que los pacientes esquizofrénicos presentan surcos corticales más grandes que los controles normales. Aparentemente, la dilatación de los surcos corticales es independiente de la dilatación de los ventrículos, lo que puede indicar que estas alteraciones corresponden a distintas patologías, y efectivamente parecen tener antecedentes diferentes (Cannon y cols., 1989). Desde una perspectiva neuroembriónica, las alteraciones de los surcos de la corteza observados en la esquizofrenia pueden estar asociadas a un riesgo familiar de padecer esta enfermedad, mientras que las alteraciones ventriculares podrían deberse a una combinación del riesgo familiar y de complicaciones obstétricas.
- (c) El análisis estructural mediante RM frecuentemente muestra alteraciones en la asimetría hemisférica. Normalmente, el cerebro se extiende más frontalmente en el hemisferio derecho y más posteriormente en el hemisferio izquierdo; este patrón de asimetría hemisférica lateral se conoce como "par de torsión". En los pacientes esquizofrénicos se ha observado reducción, abolición o incluso inversión de la asimetría del par de torsión cerebral normal (Luchins y cols., 1982). Por otra parte, las diferencias anatómicas entre los controles y los pacientes esquizofrénicos pueden ser más prominentes en un hemisferio que en el otro, por ejemplo con respecto a las diferencias lateralizadas en el hemisferio derecho (Andreasen y cols., 1994). Los estudios mediante imágenes han proporcionado mucha información sobre las alteraciones estructurales asociadas a varios estados patológicos neuropsiquiátricos.

Los estudios con RM han identificado varias "regiones de interés" relacionadas con las alteraciones cerebrales de la esquizofrenia: a pesar de ciertas contra-

dicciones, varios estudios (p.ej., Andreasen *y cols.*, 1996) han demostrado una reducción del volumen del lóbulo frontal, la llamada "hipofrontalidad", en los pacientes esquizofrénicos. En las áreas del lóbulo temporal, la situación parece más clara ya que varios estudios han encontrado una reducción del volumen del giro temporal superior, regiones anteriores y posteriores, en los pacientes esquizofrénicos que puede estar relacionada, o no, con la gravedad del trastorno del pensamiento (Shenton *y cols.*, 1992) o con la alteración de los elementos electrofisiológicos (p.ej., P300) que procesan la información nueva (McCarley *y cols.*, 1993). Se ha publicado que el lóbulo temporal medio, que comprende estructuras muy importantes para los procesos cognitivos (hipocampo) y la emoción (amígdala), está reducido en el cerebro esquizofrénico (p.ej., Breier *y cols.*, 1992). Andreasen *y cols.* (1994) han desarrollado métodos que permiten comparar un cerebro esquizofrénico "medio" con un cerebro control "medio" con el fin de determinar si existen diferencias entre grupos de pacientes y poblaciones control. Utilizando estos métodos, se obtuvieron diferencias regionales específicas en el tálamo y en la sustancia blanca adyacente. ¿Son las alteraciones estructurales halladas en los estudios de RM indicativas de influencias neurodegenerativas o neuroembrionarias? Al principio, las alteraciones encontradas en estos tipos de estudios se relacionaron con la atrofia cerebral, pero el tema sigue sin resolverse (véase también Miller, 1989). Por ejemplo, la mayoría de los estudios no muestran la evolución de la dilatación ventricular, aunque unos pocos muestran un aumento en el tamaño del ventrículo (Bilder, 1992). Por otra parte, existe un gran consenso en que las alteraciones estructurales observadas en la esquizofrenia reflejan una perturbación del normal desarrollo neuronal embrionario. Otro aspecto que queda por estudiar se refiere a la trascendencia que las alteraciones estructurales puedan tener sobre los distintos tipos de funciones neuropsicológicas. ¿Tiene importancia la dilatación ventricular? Generalmente, las medidas de la dilatación ventricular y de los surcos muestran patrones similares de relación con las evaluaciones neurocognitivas. Así, la dilatación de los ventrículos o de los surcos se asocia en la mayoría de los casos a un mal rendimiento neuropsicológico. Otras medidas referentes a la evaluación de la reducción del volumen de regiones críticas para funciones complejas ofrecen pruebas más directas de la existencia de alteraciones estructurales. Por ejemplo, Nestor *y cols.* (1993) encontraron que la reducción del volumen del lóbulo temporal medio y del giro temporal superior se asociaba con déficits de la memoria y de la abstracción. Los estudios mediante RM siguen identificando regiones de interés para el conocimiento de las alteraciones asociadas a la esquizofrenia.

Aunque la contribución de las imágenes estructurales continúa siendo importante, la neuroimagen funcional ha alcanzado una posición prominente entre las técnicas neurocientíficas disponibles para entender y describir mejor el grado y magnitud de la sensibilidad al tratamiento y del pronóstico a largo plazo de los estados patológicos del cerebro. En el campo de la neurobiología básica, las técnicas de neuroimagen funcional han utilizado ligandos para explorar de forma selectiva las propiedades de la unión al receptor o a subtipos de receptores en los cerebros enfermos (Farde *y cols.*, 1988). Se han investigado varios fenómenos patológicos cerebrales mediante la aplicación de la neuroimagen funcional, por ejemplo utilizando la activación neurocognitiva para determinar ciertas desviaciones carac-

terísticas en las medidas de la actividad cerebral de los pacientes con respecto a la de los controles. Se pueden seleccionar tres métodos representativos con el fin de ilustrar la utilidad de estas técnicas en, por ejemplo, el estudio de las alteraciones del cerebro esquizofrénico: el FSCR, la PET y la MR. Los primeros estudios del flujo sanguíneo cerebral en la esquizofrenia utilizaban una mezcla de oxígeno, nitrógeno y óxido nitroso que los sujetos tenían que inhalar (Kety y cols., 1948). El flujo sanguíneo cerebral se determinaba por la diferencia en las curvas de óxido nitroso en sangre, en la arteria femoral y en la vena yugular interna. Los pacientes esquizofrénicos no presentaban diferencias con respecto a los controles. Sin embargo, los autores dedujeron que la ausencia de diferencias en las medidas globales podían haber enmascarado "alteraciones locales confinadas a regiones importantes" que podrían producir una diferencia crítica en la integridad funcional de los cerebros enfermos.

La aplicación del gas radioactivo xenón como trazador del flujo sanguíneo cerebral, bien mediante infusión o bien por inhalación, dio paso a una nueva era en el uso de la neuroimagen para la evaluación funcional del cerebro. Así, Ingyar y Franzén (1974) demostraron que el flujo sanguíneo de los pacientes esquizofrénicos se caracterizaba por estar relativamente reducido en las regiones frontales del cerebro en comparación con las regiones posteriores, mientras que los cerebros control mostraban el patrón opuesto de flujo sanguíneo, un fenómeno al que actualmente suele conocerse como "hipofrontalidad" (aunque en algunas circunstancias se conoce como "hipointencionalidad", debido a la suposición de que los lóbulos frontales participan en la conducta intencionada). Otras investigaciones aplicaron la técnica de inhalación del xenón al estudio de las imágenes neurocognitivas durante la realización de tareas (Berman y cols., 1986; Weinberger y cols., 1986). En este caso se eligió el Test de las Cartas de Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test) como posible medio para evaluar la actividad cerebral en la región dorsolateral del lóbulo frontal; se observó un aumento de la activación en el lóbulo prefrontal dorsolateral en los controles normales, aumento que no presentaban los pacientes esquizofrénicos. Otras investigaciones sugerían que la corteza prefrontal dorsolateral, aparte de no ejercer una función por sí sola, constituye una parte integral de un circuito neuronal esencial, el circuito prefrontal-temporolímbico. Weinberger y cols. (1992) midieron la actividad del flujo sanguíneo regional tras la inhalación de xenón y determinaron el volumen del hipocampo anterior mediante RM en parejas de gemelos monozigóticos en los que uno de ellos era esquizofrénico. Los déficits funcionales en la corteza prefrontal se correlacionaban con déficits estructurales en el hipocampo anterior del gemelo esquizofrénico de cada pareja, pero no en el gemelo sano. A pesar de su utilidad, ciertos inconvenientes relacionados con la resolución espacial o temporal, así como la diferente precisión obtenida en las regiones corticales en contraposición a las subcorticales, han limitado la aplicabilidad de la técnica FSCR en investigaciones complicadas de neuroimagen funcional-estructural. Los estudios del flujo sanguíneo regional se han aplicado a los conceptos de especialización hemisférica del aprendizaje verbal: p. ej., la corteza fusiforme derecha no mostró efectos de repetición diferentes para las palabras y las no-palabras, mientras que la región fusiforme izquierda mostraba la supresión de la repetición para las palabras y el aumento de la repetición para las no-palabras, y mayor acti-

vidad en esta última región durante la pronunciación de palabras pero no durante la pronunciación de las no-palabras (Herster *y cols.*, 1997). Los estudios del FSCR siguen proporcionando importante información sobre el cerebro funcio-nante.

1.5. La estimulación magnética transcraneal (EMT)

La *estimulación magnética transcraneal (EMT)* es una técnica utilizada para estimular de forma no invasiva el cerebro humano. Durante la EMT, el cerebro se activa con campos magnéticos de duración variable, lo que constituye una valiosa herramienta potencial para aplicaciones básicas y clínicas (Barker, 1999; Hallett, 2000; Pascual-Leone *y cols.*, 2000). Permite activar puntos arbitrarios de la super-ficie cortical y, evaluada junto con otras técnicas de neuroimagen como la PET, la RMF o el EEG, puede valorar la excitabilidad y conectividad corticales (Ilmoniemi *y cols.*, 1999). La EMT puede utilizarse como una herramienta de activación neu-ronal directa para estudiar la reactividad y conectividad funcional de la corteza. Paus *y cols.*, (1997) combinaron la EMT con la PET para demostrar la existencia de una relación entre el número de pulsos de EMT y el FSCR, tanto en el área es-timulada (campo ocular frontal) como en las áreas visuales de la corteza parietal superior y parieto-occipital medial. La EMT se ha aplicado en estudios de plasti-cidad neuronal relativa a las representaciones corticales de los movimientos simples (Classen *y cols.*, 1998), a la plasticidad transmodal en la compensación alcanzada por los individuos con ceguera de origen congénito, con ceguera de aparición tem-prana y con ceguera de aparición tardía, (Sadato *y cols.*, 1996; Cohen *y cols.*, 1999), a la producción del habla (Pascual-Leone *y cols.*, 1991; Epstein, 1998), al aprendizaje de la discriminación (Pascual-Leone *y cols.*, 1994), a la memoria ope-rativa a corto plazo (Pascual-Leone y Hallett, 1994), a la lateralización de los pro-cesos relacionados con la conciencia (Keenan *y cols.*, 2001), a los trastornos obse-sivo-compulsivos (Greenberg *y cols.*, 1997), al trastorno de estrés postraumático (McCann *y cols.*, 1998), a la esquizofrenia y la enfermedad de Parkinson (Pascual-Leone y Català, 1995), así como en estudios de los estados depresivos y de las fluctuaciones del estado de ánimo (George *y cols.*, 1995; George *y cols.*, 1997). A medida que la técnica mejore, resultará fascinante descubrir la importancia que la EMT puede tener para el avance de las neurociencias básicas y clínicas (Walsh y Cowey, 2000).

1.6. La tomografía por emisión de positrones (PET)

La *tomografía por emisión de positrones (PET)* es una técnica mediante imagen que puede proporcionar información sobre la actividad metabólica del ce-rebro. La técnica en sí depende de la desintegración de isótopos radioactivos (la creación de estos isótopos requiere la disponibilidad de un ciclotrón). Esta desinte-gración supone la escisión de un protón extra en un neutrón y un positrón. Los positrones emitidos se desplazan una media de varios milímetros antes de colisio-

mar con un electrón. La colisión destruye ambas partículas, pero emite dos rayos gamma desde el punto de colisión en dos direcciones, opuestas la una a la otra en 180 grados. La detección simultánea de estas dos partículas permite identificar el lugar de la colisión. La técnica de la PET se aprovecha del hecho de que el flujo sanguíneo aumenta en las áreas del cerebro que están activas para proporcionarles el oxígeno y la glucosa que actúan como carburante de la actividad neuronal. En una versión de la PET, a los individuos que van a ser explorados se les inyecta 2-desoxiglucosa (2-DG), un compuesto de bajo nivel de radioactividad que, como la propia glucosa, es captada por las células activas, donde se acumula. La exploración de la radioactividad del cerebro de una persona a la que se ha inyectado 2-DG y que está realizando, por ejemplo, una tarea de memoria, proporcionará una imagen que indica las regiones cerebrales que estaban activas mientras se realizaba dicha tarea. Otras moléculas, por ejemplo, los precursores de ciertos neurotransmisores, pueden marcarse con un trazador radioactivo. Las imágenes resultantes indicarían las regiones en las que se estaba acumulando la molécula precursora, sugiriendo un aumento de actividad de ese neurotransmisor en aquella región. La resolución de la PET está determinada por la distancia media entre positrones en el tejido cerebral, que es aproximadamente de 4 milímetros.

A pesar de existir cierta variabilidad, se obtuvo una confirmación general en los estudios de PET de la "hipofrontalidad" de los pacientes con esquizofrenia (Andreasen *y cols.*, 1992; Buchsbaum *y cols.*, 1992; Gur y Pearlson, 1993). No obstante, otros procesos neurológicos pueden dar lugar a hipofrontalidad, como el autismo, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad, ciertos subtipos de enfermedad de Alzheimer, la exposición repetida a disolventes orgánicos, la exposición perinatal a una amplia gama de compuestos y el alcoholismo crónico (p. ej., Deutsch, 1992). Otros estudios de PET con 2-DG han mostrado una reducción en la actividad neuronal del tálamo derecho (Buchsbaum *y cols.*, 1996), lo que coincide con las reducciones estructurales, marcadamente significativas, descritas por Andreasen *y cols.* (1996). Hace casi una década se intentó asociar las imágenes de PET obtenidas en pacientes esquizofrénicos con tres síndromes específicos de la enfermedad: pobreza psicomotora/síntomas negativos, desorganización y distorsión psicótica/de la realidad (Liddle *y cols.*, 1992). Mozley *y cols.* (1996), empleando la PET con ^{18}FDG (fluorodesoxiglucosa), mostraron un mal rendimiento asociado a un aumento de la actividad de la corteza frontal inferior y del giro temporal medio en el hemisferio izquierdo. Las alteraciones de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda se asociaron con síntomas negativos, mientras que las de la corteza prefrontal ventral derecha se asociaron con desorganización de la conducta; los síntomas psicóticos se asociaron al lóbulo temporal medio (nótese que otros estudios también han implicado a regiones de la corteza parietal occipital y cingular durante los episodios alucinógenos de los pacientes; véase Szechtman y Woody, en este volumen). La posterior investigación de estructuras más profundas mostró que regiones tales como el hipocampo, el estriado ventral y el tálamo están activados durante las alucinaciones auditivas (Silbersweig *y cols.*, 1995). Una de las desventajas de la PET con 2-DG es que la exploración se prolonga durante largos períodos (aproximadamente 30 minutos), una consideración que dificulta la selección y finalización de tareas funcionales. Por otra parte, la exploración realizada con PET en

la que se utiliza ^{15}O es mucho más corta, ya que el ^{15}O tiene una semivida de sólo 2-3 minutos, lo que hace, por tanto, posible el realizar una amplia gama de tareas y evaluaciones neurocognitivas, como el Test de Cartas de Wisconsin, las pruebas de memoria operativa y funciones ejecutivas, así como las pruebas de procesamiento del lenguaje, atención selectiva y desconexión periódica sensorial. Esta versatilidad de la PET para investigar las relaciones neuropsicológicas-neurobiológicas es también aplicable al estudio de las enfermedades neurodegenerativas (p. ej., la enfermedad de Huntington (Starkstein *y cols.*, 1988).

Durante más de una década se ha realizado el análisis de las propiedades de la unión de los receptores dopaminérgicos en el cerebro humano y de otros primates (Farde *y cols.*, 1989; Farde *y cols.*, 1995; Farde *y cols.*, 2000; Halldin *y cols.*, 1996). Así, O'Leary *y cols.* (1996) estudiaron la atención selectiva en pacientes esquizofrénicos utilizando una tarea auditiva dicótica en la que se presentaba simultáneamente un estímulo al oído derecho y un estímulo diferente al oído izquierdo. Aunque existe una tendencia a que el oído derecho aventaje en el procesamiento de la información verbal (debido a que la información presentada a cada oído se proyecta principalmente al hemisferio opuesto), los sujetos son capaces de dirigir la atención desde un oído al otro. Los individuos control a los que se les indicó que atendieran la información presentada al oído izquierdo mostraron un aumento de la actividad neuronal en el giro superior derecho y una disminución de la actividad en el giro temporal superior izquierdo; los pacientes esquizofrénicos no mostraron este efecto. Del mismo modo, se aplicó la PET con ^{15}O a una prueba de fluidez verbal que causó un aumento de la actividad en la corteza cingulada anterior de los individuos control; los pacientes esquizofrénicos mostraron una menor activación en esta región (Dolan *y cols.*, 1995). Tras realizar estas evaluaciones, a los pacientes y a los controles se les administró apomorfina, un agonista dopaminérgico (DA) mixto de acción directa, o un placebo antes de proceder a la prueba de fluidez verbal y a la exploración con la PET. En estas condiciones, los pacientes esquizofrénicos que recibieron apomorfina mostraron un aumento de la actividad en la corteza cingulada anterior en comparación con los sujetos control que recibieron el agonista, lo que probablemente indica un sistema DA excesivamente sensible en los pacientes esquizofrénicos. Yurgelun-Todd *y cols.* (1996) aplicaron una prueba similar de fluidez verbal a los estudios de neuroimagen con PET y ^{15}O de la corteza prefrontal dorsolateral y del giro temporal superior. Observaron que los pacientes esquizofrénicos presentaban una menor activación que los controles en la región prefrontal dorsolateral, pero mayor activación en la región del giro temporal superior, coincidiendo parcialmente con los resultados del estudio realizado con xenón inhalado por Weinberger *y cols.* (1992), según los cuales los déficits funcionales de la corteza prefrontal dorsolateral se relacionaban con alteraciones estructurales en el hipocampo, implicando, por lo tanto, la existencia de una disfunción en el circuito frontal-temporal.

También es interesante destacar las aplicaciones de la PET en las que hay implicación de secuencias motoras (Seitz *y cols.*, 1990). En este contexto, los estudios con PET han demostrado repetidamente la existencia de marcadores coincidentes con los procesos de envejecimiento (Volkow *y cols.*, 2000), por ejemplo la unión del transportador (T) de dopamina (Van Dyck *y cols.*, 1995; Volkow *y cols.*,

1996a), los marcadores de receptores postsinápticos (Suhara *y cols.*, 1991; Volkow *y cols.*, 1996b; Wang *y cols.*, 1998), la relación entre la pérdida del transportador de DA y los receptores dopaminérgicos D₂ (Volkow *y cols.*, 1998a), el potencial de la unión a los receptores dopaminérgicos D₂ y las pruebas de la función ejecutiva y motora (Rinne *y cols.*, 1993; Volkow *y cols.*, 1998b), en la esquizofrenia (Nordström *y cols.*, 1992), en la enfermedad de Huntington (Sedvall *y cols.*, 1994; Lawrence *y cols.*, 1998) y en estudios de la personalidad (Farde *y cols.*, 1997; Laakso *y cols.*, 2000). Los estudios con PET de la función dopaminérgica continúan contribuyendo al conocimiento de la función cerebral en ausencia de enfermedad y en los estados patológicos.

1.7. La resonancia magnética funcional (RMF)

La *resonancia magnética funcional (RMF)* es una variante de la RM que ofrece una buena resolución espacial (varios mm) y temporal (\leq s). La RMF aprovecha la diferente señal de resonancia magnética producida por la oxihemoglobina (la forma de hemoglobina que transporta el oxígeno) y la desoxihemoglobina (la forma sin oxígeno; Turner y Jezzard, 1994). Al igual que la PET y la SPECT, la RMF se basa en el hecho de que el flujo sanguíneo aumenta en las áreas del cerebro que están activas para proporcionarles el oxígeno y la glucosa que actúan como carburante para la actividad neuronal. La utilización del oxígeno por las células activas reduce la oxihemoglobina y aumenta la desoxihemoglobina. En pocos segundos, esta elevación de la desoxihemoglobina produce una respuesta microvascular que aumenta el flujo de sangre rica en oxígeno hacia el área deplecionada. La RMF detecta los cambios localizados dependientes del nivel de oxigenación de la sangre (conocidos por sus siglas en inglés, BOLD) (Ogawa *y cols.*, 1990; Rosen *y cols.*, 1998). La RMF no depende de señales procedentes de agentes que hayan tenido que introducirse en el cerebro, sino de cambios endógenos. Este hecho presenta la ventaja de que es posible realizar observaciones repetidas en el mismo individuo con una resolución temporal de segundos o menor.

Los datos de las neuroimágenes obtenidas mediante RMF se han utilizado para mostrar la diferencia de los efectos de la familiaridad de los estímulos sobre las respuestas a estímulos faciales y simbólicos relacionadas con la repetición en las regiones corticales fusiformes derechas (véase también Henson, 2001; Henson *y cols.*, 1999; 2000). Estos estudios contribuyen al conocimiento de los componentes de la memoria explícita e implícita en los trastornos cognitivos y de su actividad neuronal subyacente (Desimone, 1996). Las regiones fusiformes bilaterales se activan intensamente ante la presentación de caras y símbolos, siendo mayor el efecto producido por las caras y objetos familiares (Gauthier *y cols.*, 1999), un factor a tener en cuenta en las aplicaciones de la técnica en los estados afectivos. Hay que señalar que se han desarrollado análisis curso-temporales (Bandettini *y cols.*, 1993; Cox, 1996) y algunos complicados sistemas cartográficos y anatómicos paramétricos estadísticos para estos tipos de análisis (Ashburner y Friston, 1999; Friston *y cols.*, 1995; Friston *y cols.*, 2000; Schacter *y cols.*, 1995; Vandenberge *y cols.*, 1996). Además, la técnica de la RMF ha encontrado varios campos de investiga-

ción, entre ellos la percepción del dolor (Condés-Lara *y cols.*, 2000; Flor *y cols.*, 1995), la escritura mental (Sugishita *y cols.*, 1996), el envejecimiento (Krishnan *y cols.*, 1990) y la enfermedad de Huntington (Starkstein *y cols.*, 1992).

1.8. La tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)

La *tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)* depende del flujo sanguíneo cerebral. Al individuo que va a ser explorado se le administra un compuesto marcado con radioactividad de semivida corta, bien por inhalación (p. ej., ^{133}Xe) o bien por inyección (p. ej., iodoanfetamina). El compuesto se une a los hematíes y se distribuye por todo el organismo. Cuando el isótopo sufre la desintegración radioactiva emite fotones de alta energía que son detectados por una cámara de radiación gamma que puede moverse rápidamente alrededor de la cabeza; la detección de los fotones desde diferentes ángulos permite la construcción de una imagen tridimensional. Tal como sucedía con la PET, la SPECT puede combinarse con la TC o la RM para localizar mejor las regiones con aumento de flujo sanguíneo. La resolución de las imágenes obtenidas por SPECT, unos 8 mm, es peor que la generada por otras técnicas. Aunque no se utiliza de forma generalizada, la SPECT resulta una técnica de neuroimágenes útiles para evaluar las alteraciones de la función cerebral en varios procesos patológicos, como la depresión, la ansiedad, la hidrocefalia y la esquizofrenia. Recientes estudios del cerebro esquizofrénico con SPECT han descubierto una amplia variedad de disfunciones cognitivas asociadas a modificaciones de la actividad cerebral. Así, Blackwood *y cols.* (1999), utilizando una SPECT con $^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$, encontraron un bajo rendimiento en la escala de la memoria lógica de Wechsler y de los asociados pareados verbales que se asociaba con una reducción de la actividad de la corteza frontal inferior bilateral. Nohara *y cols.* (2000), en un estudio de SPECT con $^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$ en el que se utilizó una prueba de aprendizaje verbal, encontraron una reducción de la activación en varias regiones de la corteza prefrontal asociada a una incapacidad para utilizar estrategias codificadoras semánticas. Sin embargo, estudios previos en los que se utilizó xenon no obtuvieron resultados tan evidentes: por ejemplo, Wood y Flowers (1990), utilizando la SPECT con ^{133}Xe (xenon) durante la realización de tareas de reconocimiento verbal, encontraron una hipofrontalidad relacionada con la tarea asociada al estado de ansiedad, pero no observaron hipoactividad. Paulman *y cols.* (1990), de nuevo utilizando una SPECT con ^{133}Xe (xenon), pero esta vez durante la realización de la prueba de memoria de Luria-Nebraska y el Test de Cartas de Wisconsin, encontraron un FSCR frontal izquierdo disminuido asociado a la realización del Test de Cartas de Wisconsin pero sin relación con la memoria. Basta decir que estos primeros estudios estuvieron plagados de problemas por la pobre resolución espacial del xenon en los estudios de imagen cerebral. Por ello, a pesar de que se comunicaron algunos casos de una relativa falta de activación frontal relacionada con la tarea de memoria, no se ha llegado a ningún consenso (véase también Busatto *y cols.*, 1994; Busatto *y cols.*, 1995; Gur *y cols.*, 1994; Ragland *y cols.*, 1998). Los estudios con SPECT se han utilizado para investigar los hallazgos concomitantes en las imágenes de las disfunciones de la enfermedad de Huntington

(Sax *y cols.*, 1996) y continúan proporcionando datos útiles en el campo de las imágenes.

Las técnicas de neuroimagen funcional miden los cambios hemodinámicos que se cree que están producidos por la actividad sináptica de grupos neuronales (Posner y Raichle, 1994). En estudios de evaluación de la función cognitiva, las regiones cerebrales implicadas de una forma más diferenciada en los procesos cognitivos son más activas que las regiones menos implicadas, requiriendo y recibiendo, por lo tanto, más aporte sanguíneo capilar. La PET y la RMF evalúan el FSCR, pero ¿cómo son, comparativamente, estas técnicas? La PET y la RMF generalmente proporcionan resultados similares (Clark *y cols.*, 1996; Dettmers *y cols.*, 1996; Ojemann *y cols.*, 1998). Sin embargo, parece que la RMF presenta ciertas ventajas sobre la PET que deben tenerse en cuenta a la hora de determinar qué curso tomar:

- a. La RMF asegura una mayor accesibilidad debido a las propiedades en general que requiere el escáner empleado en la PET.
- b. La ausencia de exposición a la radiación en la RMF hace esta técnica más fácilmente aplicable a los estudios longitudinales.
- c. La RMF puede proporcionar una resolución espacial considerablemente mejor.
- d. La RMF obtiene imágenes útiles más rápidamente (2-4 segundos frente a los 30-60 de la PET), lo que permite la medida de la señal BOLD para acontecimientos individuales, como los *items individuales* presentados en una lista de aprendizaje. Esta característica ha dado lugar a la técnica de RMF relacionada con el acontecimiento (Buckner *y cols.*, 1996; Dale y Buckner, 1997). De este modo, gracias a la versatilidad que ofrecen estas ventajas, pueden conocerse mejor distintas cuestiones que ayudan a entender los síntomas cognitivos centrales de los estados patológicos del cerebro, por ejemplo el papel desempeñado por la corteza frontal y temporal inferior en componentes de la estimulación previa, la anatomía funcional de la recuperación de la memoria implícita y explícita, y la dissociación de la función prefrontal e hipocampal en la memoria episódica.

Bibliografía

- Andreasen NC, Arndt S, Swayze VW, Cizadlo T, Flaum M, O'Leary D, Ehrhardt JC y Yuh WTC (1994). Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging. *Science* 266:294-298.
- Andreasen NC, Rezai K, Alliger R, Swayze VW, Flaum M, Kirchner P, Cohen G y O'Leary DS (1992). Hypofrontality in neuroleptic-naïve patients and in patients with chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 49:943-958.
- Andreasen NC, O'Leary DS, Arndt S, Cizadlo T, Nopoulos P y Flaum M (1996). Neural substrates of frontal function in schizophrenia. In: *Dopamine Disease States* (Eds. RJ Beninger, T Palomo & T Archer), pp. 523-536. Madrid University Press, Madrid.
- Ashburner J y Friston K (1999). Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Human Brain Mapping* 7:254-266.

- Bandettini PA, Jesmanowicz A, Wong EC y Hyde JS (1993). Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *Magnetic Resonance in Medicine* 30:161-173.
- Barker AT (1999). The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. In: *Transcranial Magnetic Stimulation, Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Volume 51*, (Eds. W Paulus, M Hallett, PM Rossini and JC Rothwell), pp. 3-21.
- Berman KF, Zec RF y Weinberger DR (1986). Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 43:126-135.
- Bilder RM (1992). Structure-function relations in schizophrenia: brain morphology and neuropsychology. *Progress in Experimental Personality and Psychopathology Research* 15:183-251.
- Blackwood DHR, Glabus MF, Dunan J, O'Carroll RE, Muir WJ y Ebmeier KP (1999). Altered cerebral perfusion by SPECT in relatives of patients with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 175:357-366.
- Breier A, Buchanan RW, Ahmed E, Munson RC, Kirkpatrick B y Gellad F (1992). Brain morphology and schizophrenia: a magnetic resonance imaging study of limbic, prefrontal cortex, and caudate structures. *Archives of General Psychiatry* 49:921-927.
- Buchsbaum MS, Haier RJ, Potkin SG, Nuechterlein K, Bracha HS, Katz M, Lohr J, Wu J, Lottenberg S, Jerabek PA, Trenary M, Tafalla R, Reynolds C y Bunney WE (1992). Frontostriatal disorder of cerebral metabolism in never-medicated schizophrenics. *Archives of General Psychiatry* 49:935-942.
- Buchsbaum MS, Someya T, Ying Teng C, Abel L, Chin S, Najafi A, Haier RJ, Wu J y Bunney WE (1996). PET and MRI of the thalamus in never-medicated patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 53:191-199.
- Buckner RL, Bandettini PA, O'Craven KM, Savoy RL, Petersen SE, Raichle ME y Rosen BR (1996). Detection of cortical activation during averaged single trials of a cognitive task using functional magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Science USA* 93:14878-14883.
- Buckner RL, Koutstaal W, Schacter DL y Rosen BR (2000). Functional MRI evidence for a role of frontal and inferior temporal cortex in amodal components of priming. *Brain* 123:620-640.
- Buckner RL, Petersen SE, Ojemann JG, Miezin FM, Squire LR y Raichle ME (1995). Functional anatomical studies of explicit and implicit memory retrieval tasks. *Journal of Neuroscience* 15:12-29.
- Busatto GF, Costa DC, Ell PJ, Pilowsky LS, David AS y Kerwin RW (1994). Regional cerebral blood flow (rCBF) in schizophrenia during verbal memory activation: a ^{99m}Tc-HMPAO single photon emission tomography (SPET) study. *Psychological Medicine* 24:463-472.
- Busatto GF, David AS, Costa DC, Ell PJ, Pilowsky LS, Lucey JV y Kerwin RW (1995). Schizophrenic auditory hallucinations are associated with increased regional cerebral blood flow during verbal memory activation in a study using single photon emission computed tomography. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 61:255-264.
- Cannon TD, Madnick SA y Parnas J (1989). Genetic and perinatal determinants of structural brain deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 46:883-889.
- Clark VP, Keil K, Maisog JM, Courtney S, Ungerleider LG y Haxby JV (1996). Functional magnetic resonance imaging of human visual cortex during face matching: a comparison with positron emission tomography. *Neuroimage* 4:1-15.

- Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M y Cohen LG (1998). Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *Journal of Neurophysiology* 79:1117-1123.
- Cohen JD, Perlstein WM, Braver TS, Nyström LE, Noll DC, Jonides J y Smith EE (1997). Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature* 386:604-608.
- Cohen JD, Weeks RA, Sadato N, Celnik P, Ishi K y Hallett M (1999). Period of susceptibility for cross-modal plasticity in the blind. *Annals of Neurology* 45:451-460.
- Condés-Lara M, Barrios FA, Romo JR, Rojas R, Salgado R y Sanchez-Cortazar J (2000). Brain somatic representation of phantom and intact limb: a fMRI study case report. *European Journal of Pain* 4:239-245.
- Cox RW (1996). Software for analysis and visualization of functional magnetic resonance images. *Computers and Biomedical Research* 29:162-173.
- Dale AM y Buckner RL (1997). Selective averaging of rapidly presented individual trials using fMRI. *Human Brain Mapping* 5:329-340.
- Desimone R (1996). Neural mechanisms for visual memory and their role in attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 93:13494-13499.
- Dettmers C, Connelly A, Stephan KM, Turner R, Friston KJ, Frackowiak RSJ y Gadian DG (1996). Quantitative comparison of functional magnetic resonance imaging with positron emission tomography using a force-related paradigm. *Neuroimage* 4:201-209.
- Deutsch G (1992). The nonspecificity of frontal dysfunction in disease and altered states: cortical blood flow evidence. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioural Neurology* 5:301-307.
- Dolan RJ y Fletcher PC (1997). Dissociating frontal and hippocampal function in episodic memory encoding. *Nature* 388:582-585.
- Dolan RJ, Fletcher PC, Frith CD, Friston KJ, Frakowiak RSJ y Grasby PM (1995). Dopaminergic modulation of impaired cognitive activation in the anteri- or cingulated cortex in schizophrenia. *Nature* 378:180-182.
- Epstein CM (1998). Transcranial magnetic stimulation: language function. *Journal of Clinical Neurophysiology* 15:325-332.
- Farde L, Eriksson L, Blomquist G y Halldin C (1989). Kinetic analysis of central [¹¹C]raclopride binding to D₂-dopamine receptors studied by PET – a comparison to the equilibrium analysis. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 9:696-708.
- Farde L, Ginovart N, Halldin C, Chou Y-H, Olsson H y Swahn CG (2000). A PET study of [¹¹C]-CIT-FE binding to the dopamine transporter in the monkey and human brain. *International Journal of Psychoneuropharmacology* 3:203-214.
- Farde L, Gustavsson J y Jönsson E (1997). D₂ dopamine receptors and personality traits. *Nature* 385:590.
- Farde L, Hall H, Pauli S y Halldin C (1995). Variability in D₂ dopamine receptor density and affinity: a PET study with [¹¹C]raclopride in man. *Synapse* 20:200-208.
- Farde L, Wiesel FA, Halldin C y Sedvall G (1988). Central D₂ dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Archives of General Psychiatry* 45:71-76.
- Fior H, Elbert T y Knecht S (1995). Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 375:482-484.

- Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD y Frackowiak RSJ (1995). Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping* 2:189-210.
- Friston KJ, Josephs O, Zarahn E, Holmes AP, Rouquette S y Poline J (2000). To smooth or not to smooth? Bias and efficiency in fMRI time-series analysis. *Neuroimage* 12:196-208.
- Gauthier I, Behrmann M y Tarr MJ (1999). Can face recognition really be dissociated from object recognition? *Journal of cognitive neuroscience* 11:349-370.
- George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, Hallett M y Post RM (1995). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *NeuroReport* 6:1853-1856.
- George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, Little JT, Williams WA, Danielson AL, Greenberg BD, Hallett M y Post RM (1997). Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *American Journal of Psychiatry* 154:1752-1756.
- Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altemus M, Wassermann EM, Post RM y Murphy DL (1997). Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *American Journal of Psychiatry* 154:867-869.
- Gur RE, Jaggi JL, Shtasel DL, Ragland JD y Gur RC (1994). Cerebral blood flow in schizophrenia: effects of memory processing on regional activation. *Biological Psychiatry* 35:15.
- Gur RE y Pearson GD (1993). Neuroimaging in schizophrenia research. *Schizophrenia Bulletin* 19:337-353.
- Halldin C, Farde L, Lundkvist C, Ginovart N, Nakashima Y, Karlsson P y Swahn CG (1996). [¹¹C] -CIT-FE, a radioligand for quantitation of the dopamine transporter in the living brain using positron emission tomography. *Synapse* 22:386-390.
- Hallett M (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 406:147-150.
- Haug JO (1962). Pneumoencephalographic studies in mental disease. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 38:1-114.
- Henson RNA, Shallice T y Dolan R (2000). Neuroimaging evidence for dissociable forms of repetition priming. *Science* 287:1269-1272.
- Henson RNA, Buechel C, Josephs O y Friston K (1999). The slice-timing problem in event-related fMRI. *Neuroimage* 9:125.
- Herbster AN, Mintun MA, Nebes RD y Becker JT (1997). Regional cerebral blood flow during word and nonword reading. *Human Brain Mapping* 5:84-92.
- Hopkins R y Lewis S (2000). Structural imaging findings and macroscopic pathology. In: *The Neuropathology of Schizophrenia*. (Eds. PJ Harrison and GW Roberts), pp. 5-56.
- Hounsfield GN (1973). Computerized transverse axial scanning (tomography): Part I. Description of system. *British Journal of Radiology* 46:1016-1022.
- Hutton SB, Puri BK, Duncan LJ, Robbins TW, Barnes TRE y Joyce EM (1998). Executive function in first-episode schizophrenia. *Psychological Medicine* 28:463-473.
- Ilmoniemi RJ, Ruohonen J y Karhu J (1999). Transcranial magnetic stimulation – a new tool for functional imaging of the brain. *Critical Reviews for Biomedical Engineering* 27:241-284.

- Ingvar DH y Franzén G (1974). Distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia. *Lancet* 1484-1486.
- Keenan JP, Nelson A, O'Connor M y Pascual-Leone A (2001). Self-recognition and the right hemisphere. *Nature* 409:305.
- Kety SS, Woodford RB, Harmel MH, Freyhan FA, Appel KE y Schmidt CF (1948). Cerebral blood flow and metabolism in schizophrenia: the effects of barbiturate semi-narcosis, insulin coma, and electroshock. *American Journal of Psychiatry* 104:765-770.
- Krishnan KRR, Husain MM, McDonald WM, Doraiswamy PM, Figiel GS, Boyko OB, Ellinwood EH y Nemeroff CB (1990). In vivo stereological assessment of caudate volume in man: Effect of normal aging. *Life Sciences* 47:1325-1329.
- Laakso A, Vilkman H, Kajander J, Bergman J, Haaparanta M, Solin O y Hietala J (2000). Prediction of detached personality in healthy subjects by low dopamine transporter binding. *American Journal of Psychiatry* 157:290-292.
- Lawrence AD, Weeks RA, Brooks DJ, Andrews TC, Watkins LHA, Harding AE, Robbins TW y Sahakian BJ (1998). The relationship between dopamine receptor binding and cognitive performance in Huntington's disease. *Brain* 121:1343-1355.
- Lawrie SM y Abukmeil SS (1998). Brain abnormality in schizophrenia: a systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *British Journal of Psychiatry* 172:110-120.
- Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Hirsch SR, Jones T y Frakowiak RSJ (1992). Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 160:179-186.
- Luchins DJ, Weinberger DR y Wyatt RJ (1982). Schizophrenia and cerebral asymmetry detected by computed tomography. *American Journal of Psychiatry* 139:753-757.
- Luckett WH (1913). Air in the ventricles of the brain, following a fracture of the skull. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 237-240.
- McCann UD, Kimbrell TA, Morgan CM, Anderson T, Geraci M, Benson BE, Wassermann EM, Willis MW y Post RM (1998). Repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry* 55:276-279.
- McCarley RW, Shenton ME, O'Donnell BF, Faux SF, Kikinis R, Nestor PG y Jolesz FA (1993). Auditory P300 abnormalities and left posterior superior temporal gyrus volume reduction in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 50:190-197.
- McCarley RW, Wible CG, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt JJ, Fischer IA y Shenton ME (1999). MRI anatomy of schizophrenia. *Biological Psychiatry* 45:1099-1119.
- Miller R (1989). Schizophrenia as a progressive disorder: relations to EEG, CT, neuropathological and other evidence. *Progress in Neurobiology* 33:17-44.
- Moore MT, Nathan D, Elliott AR y Laubach C (1935). Encephalographic studies in mental disease. *American Journal of Psychiatry* 92:43-67.
- Mozley LH, Gur RC, Gur RE, Mozley D y Alavi A (1996). Relationships between verbal memory performances and the cerebral distribution of fluorodeoxyglucose in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry* 40:443-451.
- Nestor PG, Shenton ME, McCarley RW, Haimson J, Smith RS, O'Donnell BF, Kimble MO, Kikinis R y Jolesz FA (1993). Neuropsychological correlates of MRI temporal lobe abnormalities in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 150:1849-1855.
- Nohara S, Suzuki M, Kurachi M, Yamashita I, Matsui M, Seto H y Saitoh O (2000). Neural correlates of memory organisation deficits in schizophrenia: a single photon emission computed tomography study with 99mTc-ethyl cysteinate dimer during a verbal learning task. *Schizophrenia Research* 42:209-222.

- Nordström A-L, Farde L, Pauli S, Litton J-E y Halldin C (1992). PET analysis of central [¹¹C]raclopride binding in healthy young adults and schizophrenic patients – reliability and age effects. *Human Psychopharmacology* 7:157-165.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*:87:9868-9872
- Ojemann JG, Buckner RL, Akbudak E, Snyder AZ, Ollinger JM, McKinstry RC, Rosen BR, Petersen SE, Raichle ME y Conturo TE (1998). Functional MRI studies of word-stem completion: reliability across laboratories and comparison to blood flow imaging with PET. *Human Brain Mapping* 6:203-215.
- Oldendorf WH (1980). Computerized tomography in the perspective of past and future imaging methods. The quest for an image of the brain. New York: Raven Press.
- O'Leary DS, Andreasen NC, Hurtig RR, Kesler ML, Rogers M, Arndt S, Cizadlo T, Watkins L, Boles Ponto LL, Kirchner PT y Hichwa RD (1996). Auditory attentional deficits in patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 53:633-641.
- Park S y Holzman PS (1992). Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Archives of General Psychiatry* 49:975-982.
- Pascual-Leone A y Catale MD (1995). Lasting beneficial effect of rapid rate transcranial magnetic stimulation of slowness in Parkinson's disease. *Neurology* 45:550.
- Pascual-Leone A, Gates JR y Dhuna A (1991). Induction of speech arrest and counting errors with rapid rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 41:697-702.
- Pascual-Leone A, Grafman J y Hallett M (1994). Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science* 263:1287-1289.
- Pascual-Leone A y Hallett M (1994). Induction of errors in a delayed response task by repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex. *NeuroReport* 5:2517-2520.
- Pascual-Leone A, Walsh V y Rothwell J (2000). Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience – virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Current Opinion in Neurobiology* 10:232-237.
- Paulman RG, Devous MD, Gregory RR, Herman JH, Jennings L, Bonte FJ, Nasrallah HA y Raese JD (1990). Hypofrontality and cognitive impairment in schizophrenia: dynamic single-photon tomography and neuropsychological assessment of schizophrenic brain function. *Biological Psychiatry* 27:377-399.
- Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T y Evans AC (1997). Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *Journal of Neuroscience* 17:3178-3184.
- Posner MI y Raichle ME (1994). *Images of mind*. New York: Scientific American Library.
- Ragland JD, Gur RC, Glahn DC, Censits DM, Smith R, Lazarev MG, Alavi A y Gur RE (1998). Frontotemporal cerebral blood flow change during executive and declarative memory tasks in schizophrenia: a positron emission tomography study. *Neuropsychology* 12:399-413.
- Raichle ME (2000). A brief history of human functional brain mapping. In: *Brain Mapping: The Systems* (Eds. Toga AW and Mazziotta JC), pp 33-75. Academic Press: New York.
- Rinne JO, Hietala H, Ruotsalainen U, Sälö E, Laihinens A, Nägren K, Lehtokoinen P, Oikonen V y Syvälahti E (1993). Decreases in human striatal dopamine D₂ receptor binding with age: a PET study with [¹¹C]raclopride. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 13:310-314.

- Rosen BR, Buckner RL y Dale AM (1998). Event-related functional MRI: past, present and future. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* **95**:773-780.
- Sadato N, Pascual-Leone A, Grafman J, Ibanez V, Deiber MP, Dold G y Hallett M (1996). Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature* **380**:526-528.
- Sax DS, Powsner R, Kim A, Tilak S, Bhatia R, Cupples LA y Myers RH (1996). Evidence of cortical metabolic dysfunction in early Huntington's disease by single-photon-emission computed tomography. *Movement Disorders* **11**:671-677.
- Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, Mozley D, Mozley LH, Resnick SM, Kester DB y Stafiniak P (1991). Neuropsychological function in schizophrenia: selective impairment in learning and memory. *Archives of General Psychiatry* **48**:618-624.
- Schacter DL, Relman E, Uecker A, Polster MR, Yun LS y Cooper LA (1995). Brain regions associated with retrieval of structurally coherent visual information. *Nature* **376**:587-590.
- Schwartz M, Creasy H, Grady CM, DeLeo JA, Frederickson HA, Cutler NR y Rapaport SJ (1985). Computerized tomographic analysis of brain morphometrics in 30 healthy men, aged 21 to 81 years. *Annals of Neurology* **17**:146-153.
- Sedvall G, Karlsson P, Lundin A, Anvret M, Suhara T, Halldin C y Farde L (1994). Dopamine D1 receptor number – a sensitive PET marker for early brain degeneration in Huntington's disease. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* **243**:249-255.
- Seitz RJ, Roland PE, Bohm C, Greitz T y Stone-Elander S (1990). Motor learning in man: a positron emission tomographic study. *NeuroReport* **1**:17-20.
- Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, Pollack SD, LeMay M, Wible CG, Hokama H, Martin J, Medcalf D, Coleman M y McCarley RW (1992). Left-lateralized temporal lobe abnormalities in schizophrenia and their relationship to thought disorder: a computerized, quantitative MRI study. *New England Journal of Medicine* **327**:604-612.
- Silbersweig DA, Stern E, Frith CD, Cahill C, Holmes A, Grootoornk S, Seaward J, McKenna P, Chua SE, Schnorr L, Jones T y Frackowiak RSJ (1995). A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* **378**:176-179.
- Starkstein SE, Brandt J, Folstein SE, Strauss M, Berthier ML, Pearson GD, Wong D, McDonell A y Folstein MF (1988). Neuropsychological and neuroradiological correlates in Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* **51**:1259-1263.
- Starkstein SE, Brandt J, Bylsma FW, Peyser C, Folstein MF, Folstein SE (1992). Neuropsychological correlates of brain atrophy in Huntington's disease: a magnetic resonance imaging study. *Neuroradiology* **34**:487-489.
- Sugishita M, Takayama Y, Shiono T, Yoshikawa K y Takahashi Y (1996). Functional magnetic resonance imaging (MRI) during mental with phonograms. *NeuroReport* **7**:1917-1921.
- Suhara T, Fukuda H, Inoue O, Itoh T, Suzuki K, Yamasaki T y Tateno Y (1991). Age-related changes in D1 dopamine receptors measured by positron emission tomography. *Psychopharmacology* **103**:41-45.
- Turner R y Jezzard P (1994). Magnetic resonance studies of brain functional activation using echo-planar imaging. In: *Functional Neuroimaging: Technical Foundations*, (Eds. RW Thatcher, M Hallett, TA Zeffiro ER John and M Huerta), pp. 69-78. Academic Press: Toronto.

- Vandenbergh R, Price C, Wise R, Josephs O y Frackowiak RSJ (1996). Functional anatomy of a common semantic system for words and pictures. *Nature* **383**:254-256.
- VanDyke CH, Seibyl JP, Malison RT, Larulle M, Wallace E, Zoghbi SS, Zeaponce Y, Baldwin RM, Charney DS, Hoffer PB y Innis RB (1995). Age-related decline in striatal dopamine transporter binding with iodine-123- -CIT . *Journal of Nuclear Medicine* **36**:1175-1181.
- Volkow ND, Ding YS, Fowler JS, Wang GJ, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R, Smith G, Fields F, Gur R y Wolf AP (1996a). Dopamine transporters decrease with age in healthy subjects. *Journal of Nuclear Medicine* **37**:554-558.
- Volkow ND, Gur RC, Wang GJ, Fowler JS, Moberg PJ, Ding YS, Hitzemann RR, Smith G y Logan J (1998b). Association between decline in brain dopamine activity with age and cognitive and motor impairment in healthy individuals. *American Journal of Psychiatry* **155**:344-349.
- Volkow ND, Logan J, Fowler JS, Wang JG, Gur RC, Wong C, Felder C, Gatley SJ, Ding YS, Hitzemann RR y Pappas N (2000). Association between age-related decline in brain dopamine activity and impairment in frontal and cingulated metabolism. *American Journal of Psychiatry* **157**:75-80.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Ding YS, Gur RC, Gatley JS, Logan J, Moberg PJ, Hitzemann RR, Smith G y Pappas N (1998a). Parallel loss of presynaptic and postsynaptic dopamine markers in normal aging. *Annals of Neurology* **44**:143-147.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley JS, MacGregor RR, Schlyer D, Hitzemann RR y Wolf AP (1996b). Measuring age-related changes in dopamine D2 receptors with [^{11}C]raclopride and [^{18}F]N-methylspiroperidol. *Psychiatry Research* **67**:11-16.
- Walsh V y Cowey A (2000). Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience* **1**:73-79.
- Wang Y, Chan GLY, Holden JE, Dobko T, Mak E, Schulzer M, Huser JM, Snow BJ, Ruth TJ, Calne DB y Stoessl AJ (1998). Age-dependent decline of dopamine D1 receptors in human brain: a PET study. *Synapse* **30**:56-61.
- Weinberger DR, Berman KF, Suddath R y Torrey FE (1992). Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. *American Journal of Psychiatry* **149**:890-897.
- Weinberger DR, Berman KF y Zec RF (1986). Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* **43**:114-124.
- Wood FB y Flowers DL (1990). Hypofrontal vs. hypo-sylvian blood flow in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* **16**:413-424.
- Yurgelun-Todd DA, Waternaux CM, Cohen BM, Gruber SA, English CD y Renshaw PF (1996). Functional magnetic resonance imaging of schizophrenic patients and comparison subjects during word production. *American Journal of Psychiatry* **153**:200-206.