



**Universidad de Valladolid**

TRABAJO FIN DE GRADO

# **A**lteración de la **Conectividad fronto-estriatal** en la **Esquizofrenia** asociada a **parkinsonismo**

FACULTAD DE MEDICINA

**DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA**

Presentado por **Jorge Blanco Vilches**

Tutor: **Dr. Vicente Molina**

## RESUMEN

El parkinsonismo puede encontrarse en pacientes con esquizofrenia, independientemente de los efectos secundarios debidos al tratamiento. La posible etiología de estos trastornos del movimiento en la esquizofrenia todavía está poco estudiada. De acuerdo a los hallazgos previos, podría existir una asociación entre las alteraciones en la conectividad fronto-estriatal y el parkinsonismo. Para investigar esta posible relación, seleccionamos 24 pacientes con esquizofrenia (11 de ellos con primeros episodios) y valoramos el parkinsonismo usando la escala de efectos extrapiramidales (escala de Simpson-Angus, S-A\_ SAS), además de la conectividad prefronto-caudada, mediante resonancia magnética (RM) potenciadas en T1 y de difusión. Se calculó la anisotropía fraccional (FA) y la cantidad de fibras (*Streamlines* ; SC) a partir de los tractos de sustancia blanca que unen las regiones prefrontal rostromedial (PFRM) y prefrontal superior medial (PFSM) de ambos hemisferios con el núcleo caudado. La asociación entre parkinsonismo y cognición general y social también fue evaluada. Las puntuaciones totales de la escala de parkinsonismo se relacionaron inversamente con el recuento de la cantidad de fibras de sustancia blanca y la anisotropía fraccional en el tracto PFRM-caudado del hemisferio derecho, que también se encontró en los pacientes con primer episodio de forma aislada. Las puntuaciones de la SAS también se asociaron inversamente con las puntuaciones de la cognición social, memoria verbal, memoria de trabajo y hubo una relación directa con los síntomas negativos de la enfermedad. No hubo ninguna relación significativa entre la duración de la enfermedad, la dosis del tratamiento y las puntuaciones de la escala S-A. Nuestros datos apoyan la existencia de una alteración de la conectividad fronto-estriatal en los pacientes con esquizofrenia relacionada con el parkinsonismo.

**Palabras clave:** Parkinsonismo, esquizofrenia, caudado, DTI, Simpson-Angus

## INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un trastorno de influencia poligénica y probablemente multifactorial<sup>1</sup>, cuya patogenia hoy en día se desconoce (**Fig. 1**). Su prevalencia está en torno al 1%, con una incidencia de aproximadamente el 1,5 por 10000<sup>2</sup>. La edad típica de aparición es al final de la adolescencia, siendo raro que se manifieste en la infancia o la edad adulta avanzada (por encima de los 45 años). Es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres (1,4:1)<sup>3</sup>. En los primeros, hay datos que indican que el pronóstico es peor<sup>4</sup>, y en mujeres, la edad de inicio es más tardía. El diagnóstico es clínico y se basa en los criterios de consenso que establecen el DSM-V<sup>5</sup> o la Clasificación Internacional de Enfermedades, con la presencia de diferentes dimensiones sintomáticas en forma de síntomas positivos, negativos, desorganización del discurso y/o comportamiento gravemente desorganizado o catatónico.

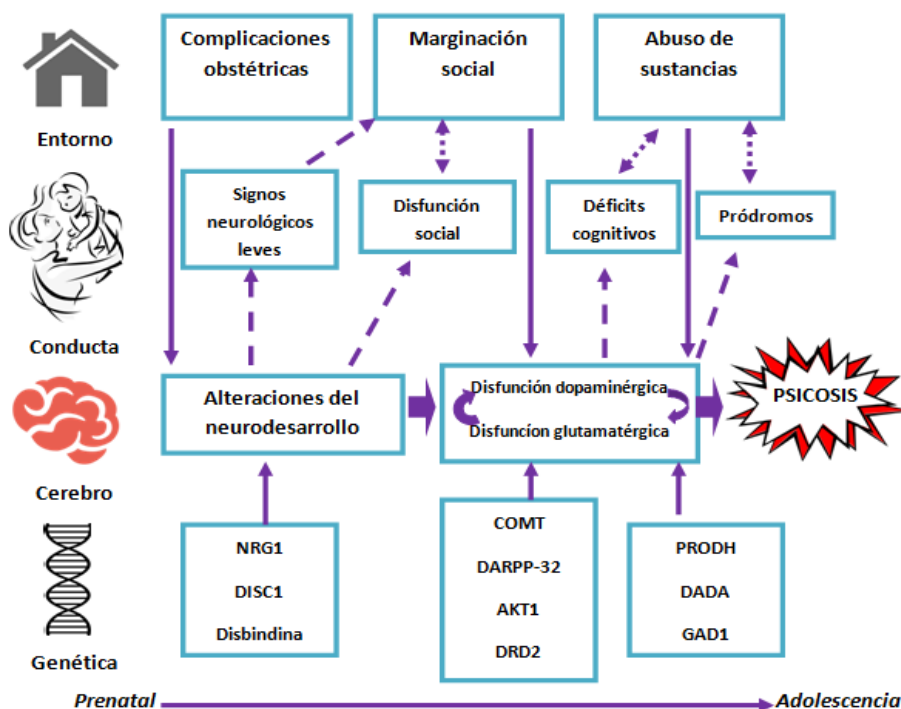


Figura 1. Etiología de la psicosis. Modificada de<sup>6</sup>

Además del abanico de síntomas típicos, en algunos pacientes con esquizofrenia aparecen síntomas motores, no relacionados con los efectos de la medicación antipsicótica. Algunos autores denominan estos síntomas como “*anomalías motoras genuinas*” (*genuine motor abnormalities*)<sup>7,8</sup>. Estos síntomas se suelen clasificar en tres grupos: síntomas neurológicos menores, movimientos involuntarios anormales (AIMs) (discinesia tardía, parkinsonismo espontáneo, acatisia y distonía) y los fenómenos catatónicos<sup>7</sup>.

Aunque algunas de estas alteraciones motoras se asemejan clínicamente a la discinesia inducida por antipsicóticos, también se han descrito esas anomalías motoras genuinas (GMA) en pacientes mucho antes de introducir la medicación antipsicótica<sup>8</sup>. Los datos previos apoyan que la expresión de las GMA cambia cuantitativamente, en función de la gravedad de la enfermedad, siendo los síntomas catatónicos el mayor grado de desarrollo de su presentación<sup>8</sup>.

Cada vez existen más evidencias de que en la esquizofrenia se encuentran alteraciones significativas en la estructura cerebral, por lo que las investigaciones al respecto tratan de aclarar las bases neurobiológicas del trastorno. Aunque la patofisiología de ese trastorno aún no ha sido esclarecida, algunas hipótesis y hallazgos fundamentales parecen haber sobrevivido a lo largo de los años y han sido corroboradas con los modernos métodos de imagen cerebral, como por ejemplo la existencia de desconectividad cerebral<sup>9</sup>. De igual manera la presencia de GMAs se ha mostrado de forma consistente en determinados grupos de pacientes con esquizofrenia. Así la fisiología del sistema motor en el ser humano, podría ayudarnos a comprender el componente neurobiológico que se asocia a las GMAs.

Los ganglios de la base están implicados en el control del tono muscular, postural, y la coordinación de movimientos. Estas estructuras, junto con la sustancia nigra y los núcleos subtalámicos, componen el llamado circuito subcortical. La red cortical motora, está formada por el córtex prefrontal, el córtex premotor, la corteza motora primaria, la post-parietal, el área somatosensorial primaria y el córtex motor suplementario. Estas regiones tienen un papel importante en la ideación, secuencia y modulación de los movimientos voluntarios. Una alteración en el sistema motor, que pueda afectar

tanto a la red cortical, como subcortical, conduciría a una serie de signos y síntomas en los que se incluirían las GMA<sup>8</sup>. Según algunos estudios estos síntomas motores se asocian a alteraciones en estructuras subcorticales, corticales y las conexiones entre ellas, distinguiendo dos tipos de modulaciones alteradas: la vertical y la horizontal. La vertical (conexiones cortico-basales) parece relacionarse con los AIMs<sup>7,8</sup>.

El parkinsonismo, que se incluye dentro de los AIMs, es una manifestación motora que se caracteriza por la presencia de temblor, bradicinesia, rigidez e inestabilidad postural<sup>10</sup>. Su fisiopatología se piensa que deriva de estados hipodopaminérgicos del sistema extrapiramidal motor, que conduce a su vez a una inhibición de las proyecciones tálamo-corticales<sup>9</sup>. El parkinsonismo en la esquizofrenia se ha asociado previamente en la literatura con una alteración de conexiones cortico-subcorticales<sup>7,8</sup>, concretamente de la región prefrontal y su conexión con el estriado (especialmente con el núcleo caudado). En otros casos los AIMs, especialmente la discinesia tardía, se han relacionado con anomalías estructurales en diferentes regiones de los ganglios basales, sobretodo en el núcleo caudado, pero también en el putamen y en el globus pallidus<sup>11</sup>. También se han estudiado algunas áreas corticales que podrían verse implicadas, como el córtex prefrontal<sup>12</sup> y sus conexiones con los ganglios basales<sup>13</sup>. En este estudio nos centramos en el parkinsonismo, ya que supone la forma más prevalente de AIMs en pacientes con esquizofrenia no tratados<sup>8</sup>. El parkinsonismo se ha asociado también a una mayor gravedad de los síntomas negativos y a una alteración de la cognición. Todo ello tiene relación con alteraciones en el córtex prefrontal y los ganglios basales, como ya se mencionó anteriormente<sup>14</sup>.

Las regiones cerebrales relacionadas con estas alteraciones motoras se han estudiado mediante técnicas de imagen funcional y estructural en los pacientes esquizofrénicos<sup>8</sup>. En nuestro caso para estudiar los tractos de sustancia blanca entre estas regiones referidas anteriormente, nos basamos en imágenes obtenidas por Resonancia Magnética cerebral (RM) de difusión y DTI (*Digital Tensor Imaging o Imagen de Tensor Digital*) y medimos dos variables, la anisotropía fraccional (FA) y la cantidad de fibras (*Streamlines; SC*)<sup>15</sup>. La FA es un parámetro que se emplea para medir la integridad de la mielina. La difusión

libre del agua tiene lugar en condiciones normales en todas las direcciones posibles, lo que recibe el nombre de difusión isotrópica. Si el agua difundiera en un medio con barreras, como es un axón con mielina, la difusión deja de ser uniforme, pasando a denominarse “anisotrópica”. La ruta de difusión en los axones será paralela al sentido de orientación de las fibras. Se espera que la difusión anisotrópica se incremente en áreas axonales altamente ordenadas. La anisotropía se puede medir de varias formas, la FA es una de ellas. Una FA de 0 corresponde a una esfera perfecta y cuanto más se aproxime a 1, mejor será la difusión lineal ideal. La medida nos informa de la esfericidad de la difusión, pero con los programas post-procesamiento podemos extraer también información direccional<sup>16</sup>. Esta propiedad se ha utilizado anteriormente con este fin y se ha observado una alteración de la misma en los tractos que conectan la región frontal con el núcleo caudado<sup>17</sup>.

El SC se determina mediante la tractografía basada en imágenes de difusión por RM y la técnica con la que se extrae puede ser determinista o probabilística. Ambas se basan en la utilización de información local de la orientación de las fibras entre uno o más voxels (cuadros que componen la imagen), previamente obtenida. Se interpreta como una medida de la densidad de distribución de las fibras, siguiendo su trayecto desde el lugar de inicio, hasta las zonas por las que pasan. La información que aporta es a menudo interpretada como “intensidad de la conexión”<sup>18</sup>.

El objetivo de este estudio es valorar la correlación entre el parkinsonismo y la FA y SC de las conexiones entre las regiones prefrontal superior medial (PFSM) y prefrontal rostral medial (PFRM) derecha e izquierda con el núcleo caudado, así como la correlación del parkinsonismo con otras variables relevantes de la esquizofrenia como son: la cognición global y social, los síntomas positivos y negativos, la respuesta al tratamiento (medida como impresión clínica global o CGI) y la dosis de medicación antipsicótica.

Se analizan estas correlaciones en pacientes con un primer episodio psicótico (11 pacientes de la muestra) y en pacientes con esquizofrenia crónicos (13 pacientes de la muestra). Solo 17 pacientes de la muestra tuvieron parkinsonismo de acuerdo a las puntuaciones obtenidas en la SAS. Al estudiar

estas asociaciones, se pretende encontrar una relación entre el parkinsonismo y la conectividad fronto-estriatal.

La hipótesis de trabajo es que existe una asociación entre el parkinsonismo y la disminución de la FA y SC de los tractos que conectan la corteza prefrontal y el núcleo caudado. Este circuito se ve implicado tanto en funciones motoras como cognitivas. Por lo tanto, el parkinsonismo puede asociarse a ciertos déficits cognitivos en la esquizofrenia. Para este propósito también se valoran los correlatos cognitivos del parkinsonismo en la muestra.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

La muestra incluyó 24 pacientes diagnosticados de esquizofrenia según criterios DSM-5, 11 de ellos con un primer episodio psicótico y mínimamente tratados. La proporción de varones/mujeres fue de 12:12 (8:3 en primeros episodios). Los sujetos tenían una edad media de 33,94 años (31,3 en primeros episodios). El grupo general tenía una media de 14,7 años de educación, muy similar a la de los pacientes con primeros episodios (14,6). La duración media de la enfermedad era de 64,7 meses en general y de 37,6 meses en los primeros episodios (**Tabla 1 en anexo**). Los participantes fueron informados acerca del estudio y firmaron el consentimiento informado. No se incluyeron los controles sanos ya que en este caso los signos de parkinsonismo deberían estar ausentes. Además las características de los tractos de sustancia blanca que están incluidos en este estudio ya han sido comparadas entre una muestra que incluía este grupo de pacientes y controles sanos en una publicación previa <sup>17</sup>.

Los criterios de inclusión en el caso de los pacientes fueron los siguientes: diagnóstico de esquizofrenia según criterios DSM-5, y para los pacientes con un primer episodio, una duración de la enfermedad de al menos un año. El diagnóstico fue realizado por un experto clínico (Dr. Vicente Molina). Todos los pacientes estaban recibiendo dosis estables de antipsicóticos atípicos en el momento de los estudios con RM. Los pacientes con primer episodio fueron tratados mínimamente durante un mes o menos, excluyendo así en parte los efectos del tratamiento antipsicótico sobre los resultados. Los síntomas fueron

puntuados en función de la Escala de los Síndromes Positivo y Negativo para la Esquizofrenia (PANSS)<sup>19</sup>.

Los criterios de exclusión fueron: cociente intelectual por debajo de 70, abuso de sustancias presente o en el pasado (excepto cafeína y nicotina), traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia de, más de un minuto, y alguna otra enfermedad mental o neurológica.

El estudio cumplió con los estándares de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

### **Evaluación del parkinsonismo**

El parkinsonismo fue valorado mediante la Escala de Efectos Extrapiramidales de Simpson-Angus (SAS)<sup>20</sup>. Esta escala puntúa en 10 categorías y otorga una puntuación total. Debido al tamaño de nuestra muestra, solo se usó la puntuación total (la suma de todos los ítems dividido entre 10). Esta escala es una herramienta válida y fiable para el estudio y valoración del parkinsonismo<sup>21</sup>.

### **Evaluación cognitiva**

El cociente intelectual (IQ) fue valorado por medio de una versión breve en español de la escala Wechsler de Inteligencia para Adultos (WAIS-III). Otras escalas utilizadas fueron la Batería de Evaluación Breve de la Cognición en la Esquizofrenia (BACS)<sup>22</sup> y el Test de Clasificación de las Tarjetas de Wisconsin (WCST; número de categorías y porcentaje de errores reiterativos), que en general evalúa la capacidad de abstracción, formación de conceptos y capacidad de cambio de estrategias cognitivas, todas ellas funciones ejecutivas que parecen estar afectadas en pacientes con esquizofrenia. Se obtuvieron las puntuaciones de las subescalas de la versión española de la BACS, incluyendo: memoria verbal (aprender una lista), memoria de trabajo (lapso de dígito), velocidad motora (realizar una tarea motora), fluencia verbal (FAS), atención y velocidad de proceso (codificación de símbolos) y resolución de problemas (mediante el test de la Torre de Londres).



## **Evaluación de la cognición social**

Otro aspecto incluido en la evaluación fue la cognición social, que es un área con importantes déficits en la esquizofrenia. Se valoró la cognición social usando el Test de Inteligencia Emocional de Mayer, Salovey y Caruso (MSCEIT)<sup>23</sup>. Este test incluye caras, diseños y dibujos para representar emociones, así como preguntas y propuestas acerca de situaciones emocionales, personales y sociales, puntuando en las dimensiones de la percepción, facilitación, entendimiento y administración de las emociones. Estos datos estuvieron disponibles en solo 15 pacientes.

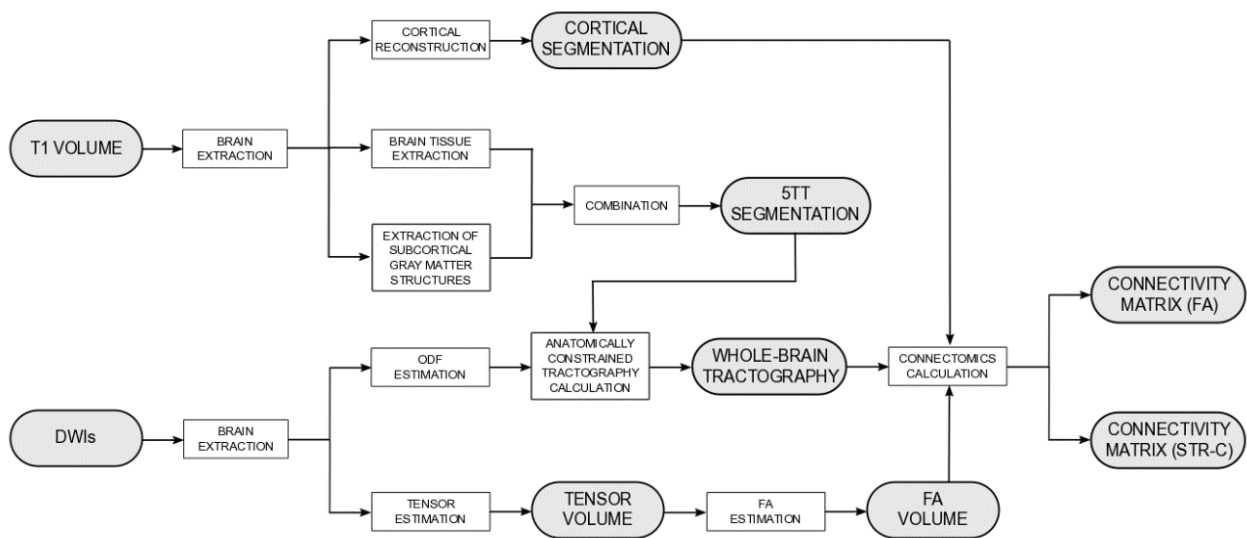
## **Procesamiento de imágenes**

Obtuvimos las imágenes potenciadas en T1 y las imágenes de difusión gracias a una unidad de Resonancia Magnética Nuclear Philips Achieva de 3 teslas. Imágenes potenciadas en T1 e imágenes de difusión. Para las imágenes potenciadas en T1 los parámetros de adquisición de la imagen fueron: secuencia de campo turbo eco (TFE), matriz de 256X256, resolución espacial de 1x1x1 mm<sup>3</sup> y 160 cortes cubriendo todo el cerebro. De acuerdo a la importancia del núcleo caudado en el desarrollo de los AIMs, se llevó a cabo una medición del volumen del caudado usando el software de la aplicación Free-Surfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>).

Respecto a las imágenes potenciadas en secuencia de difusión, los parámetros ajustados de acuerdo al protocolo de obtención de las imágenes fueron: 61 direcciones de gradiente, un volumen en la línea de base, b-valor= 1000 s/mm<sup>2</sup>, 2x2x2 mm<sup>3</sup> de tamaño por voxel, matriz de 128x128 y 34 cortes que cubren el cerebro en su totalidad. El tiempo de obtención fue de 18 minutos. Aquellas estructuras sin interés se eliminaron con la herramienta de extracción cerebral FSL (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk>). La reconstrucción cerebral se consiguió a través de *FreeSurfer*. Se separaron la sustancia gris, la blanca y el líquido cefalorraquídeo (LCR), además las estructuras de sustancia gris subcorticales se obtuvieron con las aplicaciones “*fast*” y “*first*” de FSL, respectivamente. Se combinaron estas estructuras para formar una imagen de “cinco tipos de tejidos” (5tt) mediante la utilización de “5ttgen” de MRtrix ([www.mrtrix.org](http://www.mrtrix.org)).

De las imágenes de difusión (DWIs), se extrajo el cerebro usando la herramienta “dwi2mask” de MRtrix v3.12<sup>24</sup>. Después, empleando MRtrix, se estimó la orientación y distribución de los datos de difusión, con la utilización de la deconvolución esférica y la tractografía, usando los datos de difusión y los de 5tt obtenidos de las imágenes potenciadas en T1, ajustando el número de conexiones por sujeto en 2.000.000. De forma paralela se estimó el DTI en cada voxel usando un método de menos cuadros y de ahí se extrajeron los valores de anisotropía fraccional. La FA mide la cantidad de anisotropía en el tensor de difusión, que consiste en calcular cuánto se desvía de la difusión isotrópica total.

Posteriormente las matrices de conectoma se extrajeron de la salida de la tractografía y de los volúmenes de segmentación cortical. 84x84 matrices de conectividad se obtuvieron por medio de la FA y el recuento de la cantidad de fibras (SC) como medidas de conectoma. Se muestra un diagrama de la línea de procesamiento en la **Figura 2**.



**Figura 2.** Esquema de procesamiento de las imágenes, con el recuento de cantidad de fibras y obtención de los valores de anisotropía fraccional. Siendo FA la anisotropía fraccional (calidad de las fibras) y STR-C el recuento de fibras (la cantidad de fibras).

## **Análisis estadístico**

La hipótesis principal del estudio se analizó mediante el coeficiente de correlación  $\rho$  (rho) de Spearman. El  $\rho$  (rho) permite medir la correlación o asociación entre dos variables aleatorias continuas cuando no existe una distribución normal. Es una medida no paramétrica, que sigue las mismas normas de interpretación que el coeficiente de correlación de Pearson (paramétrico): tiene en cuenta valores entre 1 y -1, el 0 indica que no hay correlación, el hecho de que exista correlación entre las variables no implica causalidad o dependencia entre ellas, el signo indica la dirección de la correlación y cuanto más cercano sea el valor a 1 o a -1, más fuerza tendrá la correlación.

Se empleó este coeficiente entre las puntuaciones de parkinsonismo y la FA y SC en los tractos que conectan el córtex prefrontal medial superior y el prefrontal rostral medial (de ambos hemisferios) con el núcleo caudado. Los mismos coeficientes se emplearon para valorar la asociación entre los volúmenes del caudado y los resultados de la escala Simpson-Angus. En caso de encontrar asociaciones significativas entre conectividad estructural y las puntuaciones de la SAS, se calcularían los coeficientes para los pacientes con primer episodio de forma aislada.

Para evaluar la asociación entre parkinsonismo, estado cognitivo, cognición social y síntomas clínicos, calculamos también los coeficientes rho de Spearman entre las puntuaciones totales de la SAS y la BACS, MSCEIT y los síntomas recogidos en las puntuaciones de la PANSS.

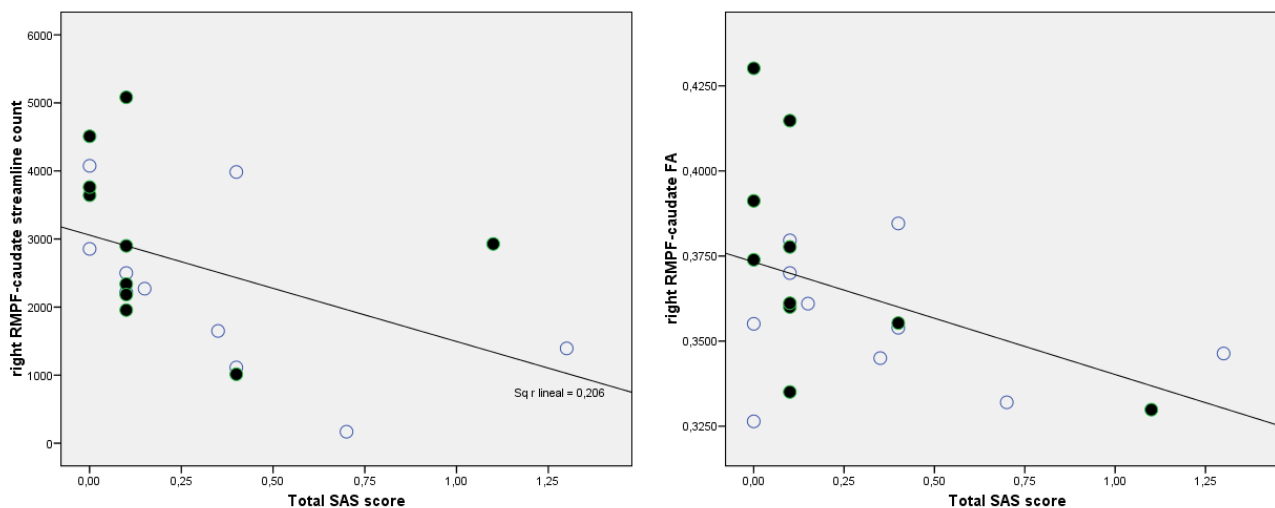
Finalmente, se miden las posibles asociaciones entre el parkinsonismo, la dosis de antipsicóticos y la respuesta al tratamiento (valorado como impresión clínica global- CGI).

## RESULTADOS

De los 24 pacientes incluidos en el estudio se han tenido en cuenta distintas subpoblaciones (distintas n) en función de la disponibilidad de datos a la hora de analizar los resultados obtenidos.

El grupo de pacientes en general mostró una asociación inversa entre la puntuación total de la escala Simpson-Angus (SAS) y el recuento de la cantidad de fibras (SC) desde la región prefrontal rostral medial (PFRM) derecha al caudado ( $\rho = -0,508$ ,  $p = 0,037$ ;  $n = 17$ ) (**Tabla 2 del anexo**). En el grupo de primeros episodios, las correlaciones fueron menores y no significativas ( $\rho = -0,330$ ,  $p = 0,352$ ;  $n = 10$  \_ SC de PFRM- caudado) (**Fig.3**). En el caso de la región prefrontal superior medial (PFSM) derecha, la correlación entre las puntuaciones totales de la SAS y cantidad de fibras, mostró también una correlación inversa, próxima a la significación estadística en el grupo general ( $\rho = -0,468$ ,  $p = 0,058$ ;  $n = 17$ ). En los pacientes con primeros episodios tampoco fue significativa esta correlación.

Con respecto a la FA en los tractos que conectan la región PFSM derecha con el caudado derecho mostraron también una correlación inversa con la puntuación total SAS en el global de pacientes ( $\rho = -0,482$ ,  $p = 0,05$ ;  $n = 17$ ) (**Tabla 3 del anexo**). En primeros los episodios también hay una correlación inversa significativa entre la FA de las conexiones de las regiones PFRM y PFSM derechos al caudado y las puntuaciones totales de la SAS ( **Fig. 3**;  $\rho = -0,647$ ,  $p = 0,043$  y  $\rho = -0,698$ ,  $p = 0,025$  respectivamente;  $n = 10$ ) (**Tabla 4 del anexo**).



**Figura 3.** Diagramas de dispersión que muestran la asociación entre parkinsonismo (puntuación total de SAS) y el recuento de fibras (izquierda) y FA (derecha) para los tractos de sustancia blanca que conectan la región prefrontal rostral medial derecha (PFRM) con el núcleo caudado derecho. Los puntos negros corresponden a pacientes con primer episodio y los blancos a pacientes crónicos.

No hubo asociación significativa entre los volúmenes del caudado y las puntuaciones de la escala de Simpson-Angus (SAS) (**Tabla 5 del anexo**).

Las puntuaciones totales de la SAS se asociaron de forma significativa y directa con los síntomas negativos de la enfermedad, medidos a través de la PANSS, de manera que a un mayor parkinsonismo manifestado por el paciente, mayores eran los síntomas negativos ( $\rho = 0,506$ ,  $p = 0,023$ ;  $n = 20$ ) (**Tabla 6 del anexo**).

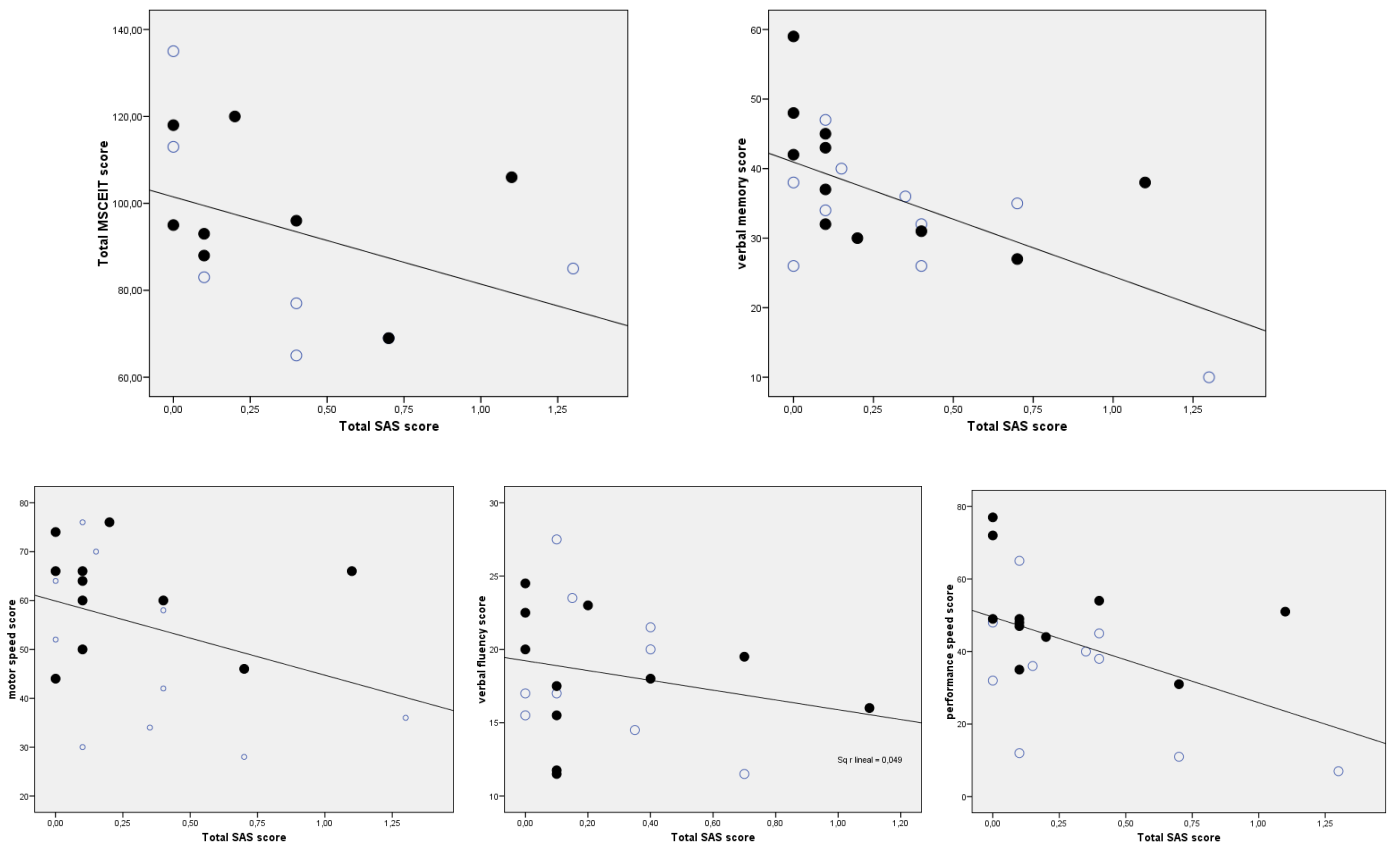
Las puntuaciones totales de la SAS no se correlacionaron con los síntomas positivos ( $\rho = 0,117$ ,  $p = 0,624$ ;  $n = 20$ ).

Las puntuaciones totales de la SAS tampoco expresaron en los resultados una asociación significativa con la evolución clínica del paciente, en lo que se refiere a la respuesta al tratamiento (CGI) ( $\rho = 0,181$ ,  $p = 0,472$ ;  $n = 18$ ) (**Tabla 7 del anexo**) y tampoco hubo una asociación significativa en relación con la dosis de tratamiento antipsicótico, equivalente a mgs de clorpromazina ( $\rho = 0,2$ ,  $p = 0,534$ ;  $n = 12$ ) (**Tabla 8 del anexo**).

Respecto a los resultados de la correlación entre las puntuaciones totales de la SAS y cognición, se encontró una relación significativa con las tareas de

memoria verbal ( $\rho = -0,616$ ,  $p = 0,006$ ;  $n = 18$ ), serie de números ( $\rho = -0,561$ ,  $p = 0,015$ ;  $n = 18$ ) y con tareas de codificación de símbolos ( $\rho = -0,510$ ,  $p = 0,031$ ;  $n = 18$ ). La asociación mostrada en las puntuaciones de los distintos instrumentos evaluativos fue inversa, es decir, que los sujetos esquizofrénicos con más parkinsonismo mostraron una reducción de sus capacidades cognitivas (**Tabla 9 del anexo**).

También se obtuvo una correlación inversa significativa entre puntuación total de la SAS y cognición social evaluada por medio de las puntuaciones totales de la MSCEIT ( $\rho = -0,629$ ,  $p = 0,005$ ) (**Fig. 4**).



**Figura 4.** Diagramas de dispersión que muestran la asociación entre parkinsonismo (puntuación total de SAS) y la actividad cognitiva en las esferas de cognición social (puntuación en MSCEIT,  $\rho = -0,629$ ,  $p = 0,005$ ), memoria verbal ( $p = 0,006$ ), memoria de trabajo ( $\rho = -0,561$ ,  $p = 0,01$ ), velocidad de ejecución ( $\rho = -0,510$ ,  $p = 0,03$ ), velocidad motriz ( $\rho = -0,414$ ,  $p = 0,08$ ), fluencia semántica ( $\rho = -0,309$ ,  $p = 0,23$ ) y resolución de tareas ( $\rho = -0,385$ ,  $p = 0,11$ ).

## DISCUSIÓN

En esta muestra de pacientes con esquizofrenia, que incluye una alta proporción de pacientes con un primer episodio psicótico (mínimamente tratados) se ha encontrado una asociación significativa entre la presencia de parkinsonismo y déficits en conectividad estructural entre las regiones prefrontal rostral medial (PFRM) derecha y prefrontal superior medial (PFSM) derecha, con el núcleo caudado derecho.

Para valorar este déficit de conectividad prefronto-estriatal, se ha medido en las regiones implicadas, la anisotropía fraccional (FA), que informa de la integridad y calidad de la mielina de las fibras que componen los tractos de sustancia blanca que comunican determinadas regiones. Además con el fin de dar suficiente consistencia a los resultados, se ha utilizado también el recuento de la cantidad de fibras (SC) de sustancia blanca que componen un tracto determinado. Los resultados de ambos métodos de medida son concordantes a la hora de mostrar estos déficits estructurales asociados al parkinsonismo medido por medio de la SAS. Si bien es cierto que en el caso de las conexiones entre la región PFSM y caudado derecho la correlación inversa entre la puntuación total de la SAS y cantidad de fibras no es significativa, está próxima a la significación estadística, con lo que se alcanzarían resultados positivos con el incremento del tamaño muestral. Además, los resultados muestran una asimetría entre ambos hemisferios, cuestión que no ocurriría por la influencia de los antipsicóticos. En otros estudios se ha demostrado que en la esquizofrenia existe una especialización cerebral diferente a la de los sujetos sanos en las conexiones de las regiones corticales con el núcleo caudado. Los pacientes con esquizofrenia desarrollan menos estas conexiones en el hemisferio izquierdo, con un patrón contrario en el hemisferio derecho. Estos datos sugieren que la especialización hemisférica podría ser utilizada potencialmente como un biomarcador en el análisis de pruebas de imagen en la esquizofrenia<sup>25</sup>.

Existen otros estudios que corroboran estos déficits estructurales en pacientes con esquizofrenia que no han recibido antipsicóticos<sup>26</sup>. Se han descrito dos patrones alterados de sustancia blanca en los pacientes con este trastorno: uno

con alteraciones más severas de la FA y una media de difusión de las fibras más elevada y otro patrón con una reducción de la FA de forma aislada. Estos datos se midieron en una muestra de 113 pacientes esquizofrénicos, que no habían recibido medicación antipsicótica. Los sujetos con el patrón más alterado, también desarrollaron síntomas negativos más severos. Estos resultados llevan a pensar que hay un sustrato estructural alterado, que afecta a las fibras de sustancia blanca. Una teoría relaciona estas alteraciones en las fibras de sustancia blanca con una disfunción de las regiones corticales que conectan. Se ha propuesto que ciertas mutaciones en los genes que codifican los componentes de la mielina o algunos factores inflamatorios podrían justificar las alteraciones de la sustancia blanca en estos pacientes, así como en la sustancia gris de las regiones cerebrales comunicadas por estos tractos, aunque habría que valorarlo en profundidad en futuras investigaciones<sup>26</sup>.

El parkinsonismo espontáneo está presente en aproximadamente uno de cada cinco pacientes con esquizofrenia no medicados con antipsicóticos<sup>27</sup>. Esta proporción aparece de forma similar en esta muestra, teniendo en cuenta los casos con signos de parkinsonismo significativos (aquellos con una puntuación total en la SAS igual o superior a 0.3). Aunque no se puede descartar de forma absoluta que la asociación entre la alteración en la conectividad estructural y el parkinsonismo se relacione con el tratamiento, no parece que la integridad de la sustancia blanca se modifique por una corta exposición al tratamiento, aunque sí existen datos de aumento de la FA por exposición a la clozapina después de 3 meses<sup>28</sup>. Por tanto los datos recogidos podrían sugerir una alteración de la conectividad prefronto-caudada derecha en pacientes con esquizofrenia que presentan un parkinsonismo espontáneo.

No se han encontrado estudios previos que traten de la asociación entre conectividad cerebral y parkinsonismo en la esquizofrenia. Mediante el uso de actigrafía y un método probabilístico de seguimiento de difusión de fibras, los datos fueron coherentes con una alteración de la organización de las vías motoras en la esquizofrenia, especialmente entre las áreas motoras suplementarias<sup>29</sup>. En el artículo no se habla de parkinsonismo, pero la movilidad total durante el día sugiere de forma indirecta la implicación del área



motora suplementaria en la hipocinesia. Este área está incluida en la región PFSM del estudio.

Otro hallazgo de interés es la asociación encontrada entre la puntuación total de la SAS y la presencia de síntomas negativos. Los síntomas negativos de la esquizofrenia pueden ser divididos en dos dominios: la abolición/apatía, que incluye la asocialidad y la anhedonia y la falta de expresividad que incluye el embotamiento afectivo y la alogia<sup>30,31</sup>. Estos síntomas negativos se han relacionado con disfunción de los circuitos cortico-estriatales, aunque hay más estructuras relacionadas<sup>20</sup>. De hecho se creó que existen dos patrones distintos de anormalidades en la sustancia blanca desde las fases tempranas de la esquizofrenia, que conducen a una expresión más florida de estos síntomas negativos<sup>26</sup>, como se ha explicado previamente.

Una de las teorías con mayor influencia en la esquizofrenia, propone una posible alteración de la región prefrontal que llevaría a una desinhibición de la actividad dopaminérgica, incrementando la neurotransmisión dopaminérgica subcortical, facilitando la aparición de psicosis. Se ha evaluado una posible hiperactividad de la sustancia nigra, que se conecta a la corteza cerebral como un todo, involucrando la corteza prefrontal, precentral y postcentral, así como el lóbulo parietal superior<sup>32</sup>, asociada a la evocación de una tarea. Esta hiperactividad parece estar relacionada con una hipoactividad del área prefrontal y del estriado en el grupo de pacientes con esquizofrenia, dos regiones que quedan relacionadas en este estudio. La integridad de la conexión prefrontal con las regiones disfuncionales de los ganglios basales estaba deprimida en el grupo de pacientes con esquizofrenia que analiza el estudio, como este trabajo. Estos resultados sugieren que esas alteraciones en el funcionamiento del circuito prefronto-estriado-nígrico puede ser una vía común en relación con la patogénesis de los déficits cognitivos y la psicosis en la esquizofrenia<sup>33</sup>.

El córtex prefrontal proyecta sobre el núcleo caudado, formando la vía dorsolateral fronto-subcortical<sup>34</sup>. Este circuito tiene un importante papel en funciones cognitivas y motoras, que resulta coherente con la relación entre estas dimensiones comprendidas en los resultados obtenidos y otros de

estudios previos<sup>35</sup>. En este estudio se siguió a 77 pacientes con esquizofrenia no medicados durante 6 meses y se describieron asociaciones inversas entre el parkinsonismo y la memoria y las funciones ejecutivas, algo similar a los resultados que encontramos en la muestra. El córtex prefrontal proyecta sobre el córtex premotor, que está más directamente asociado con los ganglios basales. Una hipofunción en el área prefrontal, con conexiones directas o más indirectas con los ganglios basales conduciría a un estado hipocinético en algunos pacientes. Sin embargo en el Parkinson primario la bradicinesia se asocia con una actividad incrementada en la corteza premotora y un aumento funcional de la conectividad entre las áreas premotoras y los ganglios basales<sup>36</sup>.

La asociación entre parkinsonismo y cognición social, no había sido explorada previamente en pacientes con esquizofrenia. Los datos recogidos podrían sugerir que un déficit en el núcleo caudado, además de contribuir al parkinsonismo, podría relacionarse con déficits en la cognición social, a través de una hipoactivación del estriado de asociación<sup>37</sup>. Estos déficits podrían estar también relacionados con los síntomas negativos y otros déficits cognitivos de la muestra y explicar su relación con el parkinsonismo.

Los GB contienen algunas de las regiones reguladoras de la dopamina más importantes. Incluyendo los núcleos subtalámicos, el área tegmental ventral y la sustancia nigra, que genera y libera la mayor parte de dopamina cerebral y otras estructuras como el estriado, que manda proyecciones GABA a los núcleos subtalámicos.

La funcionalidad de la conexión nigroestriatal podría predecir la severidad de la psicosis. Hay una fuerte correlación (cuantificada por medio de la PANSS)<sup>22</sup>.

Los pacientes con esquizofrenia tienen anormalidades motoras tipo discinesia y parkinsonismo en cifras más altas que en otros trastornos psicóticos. Estas alteraciones motoras pueden representar una parte integral de la enfermedad, descartando las influencias de la cronicidad y del tratamiento con antipsicóticos<sup>38</sup>.

Si se confirmase que este grupo de pacientes con parkinsonismo primario, presenta un sustrato de alteraciones cerebrales y cognitivas diferente, con una alteración estructural de las conexiones fronto-estriadas, es posible que pudieran conformar un grupo o subtipo específico de esquizofrenia.

El parkinsonismo (así como otros AIMs) fue asociado con complicaciones obstétricas en pacientes no medicados con neurolépticos (lo que sugiere que eventos desfavorables durante el neurodesarrollo podrían dar lugar a una alteración de la conexión fronto-caudada), peor ajuste premórbido, más síntomas negativos severos y peor respuesta a antipsicóticos. Esto podría estar en relación con la alteración de la conectividad fronto-caudada. Incluso se podría decir que el parkinsonismo supone un marcador de severidad de la enfermedad<sup>23</sup>.

## **LIMITACIONES**

No se puede delimitar en este estudio la influencia del tratamiento en los síntomas motores experimentados por los sujetos, ya que todos recibieron tratamiento antipsicótico. La muestra es pequeña. Además no se pudieron recoger los datos de todas las pruebas en todos los sujetos. La valoración de la SAS aporta una información útil, pero es una escala heteroaplicada, explorador-dependiente y habría sido óptimo recoger los resultados de la SAS en controles, para confirmar la ausencia de síntomas extrapiramidales en los sujetos sanos. Los pacientes podrían haber sido agrupados por variables, para reducir posibles sesgos.

Todos los pacientes han recibido algún tratamiento antipsicótico y eso supone una limitación que debería plantearse resolver en futuras investigaciones, ya que es posible que una parte de los síntomas parkinsoniformes se deban a la medicación.

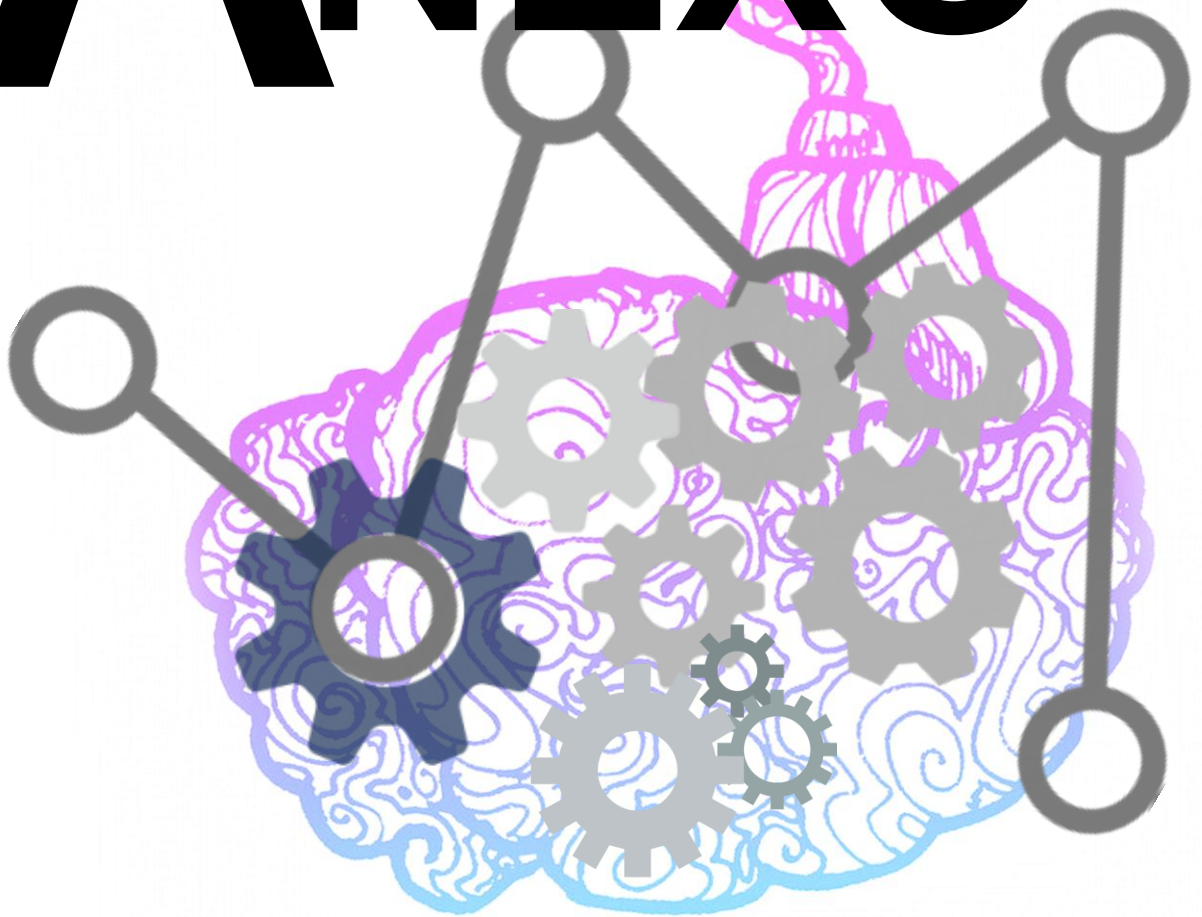
## **CONCLUSIONES**

El parkinsonismo en la esquizofrenia puede estar asociado a una alteración de la integridad y la cantidad de las fibras de sustancia blanca que conectan la región prefrontal con el núcleo caudado. No todos los pacientes con esquizofrenia manifiestan esta sintomatología, como tampoco todos muestran alteraciones estructurales en la conectividad cortico-subcortical. Hay limitaciones como la toma de neurolépticos por nuestros pacientes. El parkinsonismo en estos pacientes se relaciona con una cognición social y global más alteradas, así como con una mayor severidad de los síntomas negativos. La neuroimagen de los signos motores en la esquizofrenia podría significar un avance a la hora de predecir que sujetos tendrán mayor riesgo de desarrollar el trastorno. Podría también influir en la toma de decisiones respecto a la dosificación de un tratamiento concreto en determinados pacientes esquizofrénicos, con estas manifestaciones. A pesar de todo, sería necesario conseguir una muestra mayor, con pacientes que no hayan recibido antipsicóticos, para valorar cual es la contribución de la enfermedad y del tratamiento a esas asociaciones.

## **AGRADECIMIENTOS**

Gracias a Alba Lubeiro por su paciencia a la hora de enseñarme el funcionamiento del Free Surfer. A mis compañeros Daniel y Miguel que me ayudaron a administrar la escala de Simpson-Angus. Agradecer también el apoyo brindado por el doctor Jose A. Blanco y especialmente a mi tutor Vicente Molina por su inestimable ayuda y conocimientos en investigación y estadística, sin él, no habría podido llevar a cabo este trabajo.

# ANEXO



**Tabla 1.** Datos obtenidos de la muestra en pacientes totales y primeros episodios

	<b>Total pacientes (n=24)</b>	<b>Primeros episodios (n=11)</b>
<b>Sexo (M:F)</b>	10:12	8:3
<b>AP dosis (COPZ equivalentes)</b>	356,81 (201,89)	328,12 (181,97)
<b>Duración de enfermedad (meses)</b>	64,66 (78,98)	37,55 (76,89)
<b>Edad (años)</b>	33,94 (8,09)	31,27 (7,60)
<b>Educación (años)</b>	14,71 (3,53)	14,63 (3,80)
<b>Educación parental (años)</b>	11,92 (4,27)	13 (3,88)
<b>PANSS-síntomas positivos</b>	10,70 (2,44)	11 (2,14)
<b>PANSS-síntomas negativos</b>	14,29 (3,40)	14,81 (3,62)
<b>Memoria verbal</b>	35,87 (11,59)	39,5 (9,87)
<b>Memoria de trabajo</b>	17,37 (4,03)	18,2 (4,23)
<b>Velocidad motora</b>	58,5 (12,42)	60,8 (11,08)
<b>Fluencia verbal</b>	19,31 (4,06)	18,825 (3,89)
<b>Velocidad de ejecución</b>	46,5 (16,80)	50,9 (14,35)
<b>Resolución de problemas</b>	15,12 (4,96)	15,2 (4,84)
<b>IQ total</b>	93,66 (12,03)	91,7 (11,45)
<b>WCST errores reiterativos (%)</b>	17,17 (10,84)	15,92 (10,45)
<b>WCST-categorías completadas</b>	4,93 (1,62)	5 (1,63)
<b>PFRM izq-caudado SC</b>	3099,53 (1271,35)	3345,66 (1468,05)
<b>PFSM izq-caudado SC</b>	3832,66 (1713,84)	3743,11 (1988,37)
<b>PFRM drcho-caudado SC</b>	2870,4 (1264,82)	3046,22 (1310,04)
<b>PFSM drcho-caudado SC</b>	4309,06 (2509,46)	4609,22 (3082,03)
<b>PFRM izq-caudado FA</b>	0,36 (0,02)	0,37 (0,02)
<b>PFSM izq-caudado FA</b>	0,41 (0,02)	0,42 (0,02)
<b>PFRM drcho-caudado FA</b>	0,36 (0,02)	0,37 (0,03)
<b>PFSM drcho-caudado FA</b>	0,41 (0,02)	0,41 (0,02)
<b>Volumen caudado izquierdo</b>	3913,37 (718,45)	4097,65 (745,69)
<b>Volumen caudado derecho</b>	4000,63 (765,81)	4198,80 (830,13)
<b>Puntuación total SAS</b>	0,29 (0,39)	0,25 (0,35)
<b>Rigidez-SAS</b>	0,37 (0,50)	0,31 (0,42)
<b>MSCEIT total (cognición social)</b>	95,92(20,35)	98,12 (16,59)

**Tabla 2.** Correlaciones no paramétricas de parkinsonismo (puntuación total SAS) con cantidad de fibras (SC)

			Parkinsoni smo total	Frontal_rostral_ medial_izq, Caudado_izq SC	Frontal_sup_ izq,Caudado_ izq SC	Caudado_dch, Frontal_rostral_ medial_dch SC	Caudado_dch, Frontal_sup_ Dch SC
Rho de Spearman	Parkinsonismo total	Coeficiente de correlación	1,000	-,104	,118	-,508(*)	-,468
		Sig. (bilateral)	.	,690	,651	,037	,058
		N	24	17	17	17	17
	Frontal_rostral_medial_ izq,Caudado_izq SC	Coeficiente de correlación	-,104	1,000	,558(**)	,065	,295(**)
		Sig. (bilateral)	,690	.	,000	,568	,008
		N	17	79	79	79	79
	Frontal_sup_izq,Caudado_ izq SC	Coeficiente de correlación	,118	,558(**)	1,000	,356(**)	,492(**)
		Sig. (bilateral)	,651	,000	.	,001	,000
		N	17	79	79	79	79
	Caudado_dch,Frontal_ rostral_medial_dch SC	Coeficiente de correlación	-,508(*)	,065	,356(**)	1,000	,567(**)
		Sig. (bilateral)	,037	,568	,001	.	,000
		N	17	79	79	79	79
	Caudado_dch,Frontal_ sup_dch SC	Coeficiente de correlación	-,468	,295(**)	,492(**)	,567(**)	1,000
		Sig. (bilateral)	,058	,008	,000	,000	.
		N	17	79	79	79	79

\* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

**Tabla 3.** Correlaciones no paramétricas entre parkinsonismo (puntuación total SAS) y FA frontal rostral medial (izquierda y derecha) –caudado y FA frontal superior (izquierda y derecha)

			Parkinsonismo total	Frontal_rostral_medial_izq,Caudado_izq_FA	Frontal_sup_izq,Caudado_izq_FA	Caudado_dch,Frontal_rostral_medial_dch_FA	Caudado_dch,Frontal_sup_dch_FA	Cognición social
Rho de Spearman	Parkinsonismo total	Coeficiente de correlación	1,000	-,109	-,243	-,386	-,482(*)	-,629(**)
		Sig. (bilateral)	.	,676	,347	,126	,050	,005
		N	24	17	17	17	17	18
	Frontal_rostral_medial_izq,Caudado_izq_FA	Coeficiente de correlación	-,109	1,000	,808(**)	,272(*)	,231(*)	,121
		Sig. (bilateral)	,676	.	,000	,015	,041	,497
		N	17	79	79	79	79	34
	Frontal_sup_izq,Caudado_izq_FA	Coeficiente de correlación	-,243	,808(**)	1,000	,256(*)	,346(**)	,082
		Sig. (bilateral)	,347	,000	.	,023	,002	,643
		N	17	79	79	79	79	34
	Caudado_dch,Frontal_rostral_medial_dch_FA	Coeficiente de correlación	-,386	,272(*)	,256(*)	1,000	,724(**)	,080
		Sig. (bilateral)	,126	,015	,023	.	,000	,653
		N	17	79	79	79	79	34
	Caudado_dch,Frontal_sup_dch_FA	Coeficiente de correlación	<b>-,482(*)</b>	,231(*)	,346(**)	,724(**)	1,000	,107
		Sig. (bilateral)	,050	,041	,002	,000	.	,546
		N	17	79	79	79	79	34
	Cognición social	Coeficiente de correlación	<b>-,629(**)</b>	,121	,082	,080	,107	1,000
		Sig. (bilateral)	,005	,497	,643	,653	,546	.
		N	18	34	34	34	34	44



**Tabla 4.** Correlaciones no paramétricas entre puntuación total SAS y volumen del caudado, FA y SC en primeros episodios

			Parkinsonismo total
Rho de Spearman	Parkinsonismo total	Coeficiente de correlación	1,000
		Sig. (bilateral)	.
		N	12
	Caudado izquierdo	Coeficiente de correlación	,072
		Sig. (bilateral)	,834
		N	11
	Caudado derecho	Coeficiente de correlación	-,172
		Sig. (bilateral)	,614
		N	11
	Caudado_dch,Frontal_rostral_medial_dch SC	Coeficiente de correlación	-,330
		Sig. (bilateral)	,352
		N	10
	Caudado_dch,Frontal_sup_dch SC	Coeficiente de correlación	-,575
		Sig. (bilateral)	,082
		N	10
	Frontal_rostral_medial_izq,Caudado_izq SC	Coeficiente de correlación	-,097
		Sig. (bilateral)	,790
		N	10
	Frontal_sup_izq,Caudado_izq SC	Coeficiente de correlación	-,155
		Sig. (bilateral)	,669
		N	10
	Frontal_rostral_medial_izq,Caudado_izq_FA	Coeficiente de correlación	-,265
		Sig. (bilateral)	,459
		N	10
	Frontal_sup_izq,Caudado_izq_FA	Coeficiente de correlación	-,252
		Sig. (bilateral)	,482
		N	10
	Caudado_dch,Frontal_rostral_medial_dch_FA	Coeficiente de correlación	<b>-,647(*)</b>
		Sig. (bilateral)	,043
		N	10
	Caudado_dch,Frontal_sup_dch_FA	Coeficiente de correlación	<b>-,698(*)</b>
		Sig. (bilateral)	,025
		N	10

**Tabla 5.** Correlaciones no paramétricas entre parkinsonismo (puntuación total SAS) y volumen del caudado

			Parkinsoni smo total	Caudado izquierdo	Caudado derecho
Rho de Spearman	Parkinsonismo total	Coeficiente de correlación	1,000	-,237	-,349
		Sig. (bilateral)	.	,302	,121
		N	24	21	21
	Caudado izquierdo	Coeficiente de correlación	-,237	1,000	,943(**)
		Sig. (bilateral)	,302	.	,000
		N	21	86	86
	Caudado derecho	Coeficiente de correlación	-,349	,943(**)	1,000
		Sig. (bilateral)	,121	,000	.
		N	21	86	86

**Tabla 6.** Correlaciones no paramétricas entre parkinsonismo (puntuación total SAS) y síntomas negativos y positivos

			Parkinsoni smo total	Síntomas positivos	Síntomas negativos
Rho de Spearman	Parkinsonismo total	Coeficiente de correlación	1,000	,117	,506(*)
		Sig. (bilateral)	.	,624	,023
		N	24	20	20
	Síntomas positivos	Coeficiente de correlación	,117	1,000	,472(**)
		Sig. (bilateral)	,624	.	,000
		N	20	94	94
	Síntomas negativos	Coeficiente de correlación	,506(*)	,472(**)	1,000
		Sig. (bilateral)	,023	,000	.
		N	20	94	94

**Tabla 7.** Correlaciones no paramétricas entre parkinsonismo (puntuación total SAS) y CGI

			Total_pk	CGI_cambio
Rho de Spearman	Total_pk	Coeficiente de correlación	1,000	,181
		Sig. (bilateral)	.	,472
		N	24	18
	CGI_cambio	Coeficiente de correlación	,181	1,000
		Sig. (bilateral)	,472	.
		N	18	47

**Tabla 8.** Correlaciones no paramétricas entre parkinsonismo (puntuación total SAS) y dosis de tratamiento

			Total_pk	equivalentes_cpz
Rho de Spearman	Total_pk	Coeficiente de correlación	1,000	,200
		Sig. (bilateral)	.	,534
		N	24	12
	equivalentes_cpz	Coeficiente de correlación	,200	1,000
		Sig. (bilateral)	,534	.
		N	12	56

Cpz: Clorpromazina

**Tabla 9.** Correlaciones no paramétricas entre parkinsonismo (puntuación total SAS) y cognición

			Parkinsoni smo total	Memoria verbal: suma 5 ensayos	Serie de números	Tarea motora de fichas: fichas correctamente colocadas	Fluidez semántica: promedio	Tarea de codificaciÃ³n de símbolos	Torre de Londres: Total de aciertos
Rho de Spearman	Parkinsonismo total	Coeficiente de correlación	1,000	-,616(**)	-,561(*)	-,414	-,309	-,510(*)	-,385
		Sig. (bilateral)	.	,006	,015	,088	,227	,031	,115
		N	24	18	18	18	17	18	18
	Memoria verbal: suma 5 ensayos	Coeficiente de correlación	-,616(**)	1,000	,576(**)	,436(**)	,459(**)	,648(**)	,467(**)
		Sig. (bilateral)	,006	.	,000	,000	,000	,000	,000
		N	18	383	380	379	375	379	378
	Serie de números	Coeficiente de correlación	-,561(*)	,576(**)	1,000	,357(**)	,441(**)	,541(**)	,499(**)
		Sig. (bilateral)	,015	,000	.	,000	,000	,000	,000
		N	18	380	380	379	375	379	378
	Tarea motora de fichas: fichas correctamente colocadas	Coeficiente de correlación	-,414	,436(**)	,357(**)	1,000	,426(**)	,464(**)	,312(**)
		Sig. (bilateral)	,088	,000	,000	.	,000	,000	,000
		N	18	379	379	379	374	378	377
	Fluidez semántica: promedio	Coeficiente de correlación	-,309	,459(**)	,441(**)	,426(**)	1,000	,517(**)	,326(**)
		Sig. (bilateral)	,227	,000	,000	,000	.	,000	,000
		N	17	375	375	374	375	374	374
	Tarea de codificación de símbolos	Coeficiente de correlación	-,510(*)	,648(**)	,541(**)	,464(**)	,517(**)	1,000	,478(**)
		Sig. (bilateral)	,031	,000	,000	,000	,000	.	,000
		N	18	379	379	378	374	379	378
	Torre de Londres: Total de aciertos	Coeficiente de correlación	-,385	,467(**)	,499(**)	,312(**)	,326(**)	,478(**)	1,000
		Sig. (bilateral)	,115	,000	,000	,000	,000	,000	.
		N	18	378	378	377	374	378	378

## **BIBLIOGRAFÍA**

---

- <sup>1</sup> Heilbronner U, Samara M, Leucht S, Falkai P, Schulze TG. The Longitudinal Course of Schizophrenia Across the Lifespan: Clinical, Cognitive, and Neurobiological Aspects. *Harvard Review of Psychiatry*. 2016; 24(2):118-128.
- <sup>2</sup> McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008; 30:67-76.
- <sup>3</sup> Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2010; 22:417-28.
- <sup>4</sup> Grossman LS, Harrow M, Rosen C, et al. Sex differences in schizophrenia and other psychotic disorders: a 20-year longitudinal study of psychosis and recovery. *Compr Psychiatry* 2008; 49:523-9.
- <sup>5</sup> American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*, American Psychiatric Association, Arlington, VA 2014.295.90:54-57
- <sup>6</sup> Tost H, Alam T, Meyer-Lindenberg A. Dopamine and Psychosis: Theory, Pathomechanisms and Intermediate Phenotypes. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2010;34(5):689-700.
- <sup>7</sup> Compton MT, Fantes F, Wan CR, Johnson S, Walker EF. Abnormal movements in first-episode, nonaffective psychosis: Dyskinesias, stereotypies, and catatonic-like signs. *Psychiatry Res*. 2015. 226:192-197
- <sup>8</sup> Hirjak D, Thomann PA, Kubera KM, Wolf ND, Sambataro F, Wolf RC. Motor dysfunction within the schizophrenia-spectrum: A dimensional step towards an underappreciated domain. *Schizophr Res*. 2015. 169:217-233
- <sup>9</sup> Walther S. Psychomotor symptoms of schizophrenia map on the cerebral motor circuit. *Psychiatry Res*. 2015; 233(3): 293-298.
- <sup>10</sup> Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30:1591-601.
- <sup>11</sup> Elkashef AM, Buchanan RW, Gellad F, Munson RC, Breier A. Basal ganglia pathology in schizophrenia and tardive dyskinesia: An mri quantitative study. *Am J Psychiatry*.1994. 151:752-755
- <sup>12</sup> Altshuler LL, Cummings JL, Bartzokis G, Hill MA, May PR. Lateral asymmetries of tardive dyskinesia in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1998. 24:83-86
- <sup>13</sup> Bai YM, Chou KH, Lin CP, Chen IY, Li CT, Yang KC, Chou YH, Su TP. White matter abnormalities in schizophrenia patients with tardive dyskinesia: A diffusion tensor image study. *Schizophr Res*. 2009. 109:167-181

- 
- <sup>14</sup> Cuesta MJ, Sanchez-Torres AM, de Jalon EG, Campos MS, Ibanez B, Moreno-Izco L, Peralta V. Spontaneous parkinsonism is associated with cognitive impairment in antipsychotic-naive patients with first-episode psychosis: A 6-month follow-up study. *Schizophr Bull.* 2014. 40:1164-1173
- <sup>15</sup> Walther S, Federspiel A, Horn H, Razavi N, Wiest R, Dierks T, Strik W, Muller TJ. Alterations of white matter integrity related to motor activity in schizophrenia. *Neurobiol Dis.* 2011. 42:276-283
- <sup>16</sup> Basser, P. J., S. Pajevic, C. Pierpaoli, J. Duda, and A. Aldroubi. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn. Reson. Med.* 2000. 44(4):625–632.
- <sup>17</sup> Molina V, Lubeiro A, Soto O, Rodríguez M, Alvarez A, Hernández r, De Luis-García R Alterations in prefrontal connectivity in schizophrenia assessed using diffusion magnetic resonance imaging. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* in press
- <sup>18</sup> Jones DK, Knösche TR, Turner R. White matter integrity, fiber count, and other fallacies: the do's and don'ts of diffusion MRI. *NeuroImage.* 2013. 73:239–254
- <sup>19</sup> Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (panss) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987. 13:261-276
- <sup>20</sup> Simpson GM, Angus JW .A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1970. 212:11-19
- <sup>21</sup> Janno S, Holi MM, Tuisku K, Wahlbeck K. Validity of simpson-angus scale (sas) in a naturalistic schizophrenia population. *BMC Neurol.* 2005. 5(1):5
- <sup>22</sup> Bliksted, Vibeke; Videbech, Poul; Fagerlund, Birgitte; Frith, Chris. The effect of positive symptoms on social cognition in first-episode schizophrenia is modified by the presence of negative symptoms. *Neuropsychology*, Vol 31(2), Feb 2017, 209-219.
- <sup>23</sup> Mayer JD, Salovey P, Caruso DR, Sitarenios G. Measuring emotional intelligence with the msceit v2.0. *Emotion.* 2003. 3:97-105
- <sup>24</sup> Dhollander T RD, Connelly A. Unsupervised 3-tissue response function estimation from single-shell or multi-shell diffusion mr data without a co-registered t1 image. In: *ISMRM Workshop on Breaking the Barriers of Diffusion MRI.* 2016.
- <sup>25</sup> Mueller S, Wang D, Pan R, Holt DJ, Liu H. Abnormalities in hemispheric especialization of caudate nucleus connectivity in schizophrenia. *JAMA psychiatry.* 2015;72(6):552-560.
- <sup>26</sup> Sun H, Lui S, Yao L, Deng W, Xiao Y, Zhang W, Huang X, Hu J, Bi F, Li T, Sweeney JA, Gong Q. Two patterns of white matter abnormalities in medication-naive patients with first-episode schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging and cluster analysis. *JAMA Psychiatry.* 2015. 72:678-686

- 
- <sup>27</sup> Pappa S, Dazzan P. Spontaneous movement disorders in antipsychotic-naive patients with first-episode psychoses: A systematic review. 2009. *Psychol Med* 39:1065-1076
- <sup>28</sup> Ozcelik-Eroglu, Elcin et al. Effect of clozapine on white matter integrity in patients with schizophrenia: A diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2014. Volume 223 , Issue 3 , 226 - 235
- <sup>29</sup> Bracht T, Schnell S, Federspiel A, Razavi N, Horn H, Strik W, Wiest R, Dierks T, Muller TJ, Walther S. Altered cortico-basal ganglia motor pathways reflect reduced volitional motor activity in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013. 143:269-276
- <sup>30</sup> Stefan Kaiser'Correspondence information about the author Stefan KaiserEmail the author Stefan Kaiser, John Lyne, Ingrid Agartz, Mary Clarke, Lynn Mørch-Johnsen, Ann Faerden. Individual negative symptoms and domains – Relevance for assessment, pathomechanisms and treatment. *Schizophr Res*. 2016. pii: S0920-9964(16)30329-2
- <sup>31</sup> Millan, Mark J. et al. Negative symptoms of schizophrenia: Clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *European Neuropsychopharmacology*. 2014. 24 (5):645 - 692
- <sup>32</sup> Cacciola A, Milardi D, Anastasi GP, et al. A Direct Cortico-Nigral Pathway as Revealed by Constrained Spherical Deconvolution Tractography in Humans. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2016;10:374.
- <sup>33</sup> Yoon JH, Minzenberg MJ, Raouf S, D'Esposito M, Carter CS. Impaired prefrontostriatonigral functional connectivity and substantia nigra hyperactivity in schizophrenia. *Biological psychiatry*. 2013;74(2):122-129.
- <sup>34</sup> Fuster J. Anatomy of the prefrontal cortex. In: Fuster J (ed) *The prefrontal lobe*. Lippincott-Raven, Philadelphia. 1997.6-42
- <sup>35</sup> McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008; 30:67.
- <sup>36</sup> Turner RS, Grafton ST, McIntosh AR, DeLong MR, Hoffman JM. The functional anatomy of parkinsonian bradykinesia. *Neuroimage* . 2003. 19:163-179
- <sup>37</sup> Groenewegen HJ. The basal ganglia and motor control. *Neural Plast*. 2003. 10:107-120
- <sup>38</sup> Victor Peralta, Manuel J. Cuesta. Neuromotor abnormalities in neuroleptic-naive psychotic patients: antecedents, clinical correlates, and prediction of treatment response. *Comprehensive Psychiatry*. 2011. 52( 2):139-145