

# FACULTAD DE MEDICINA DE VALLADOLID

## **ALTERACIONES FUNCIONALES EN ESQUIZOFRENIA**

UN ESTUDIO SOBRE ALTERACIONES EN LA  
CONECTÓMICA CEREBRAL, BASADO EN IMAGEN  
POR TENSORES DE DIFUSIÓN

TRABAJO DE FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
“GRADO EN MEDICINA”

**Autor:** ÓSCAR SOTO ANGONA

**Tutor:** VICENTE MOLINA RODRÍGUEZ

## ÍNDICE

<b>1.- ABSTRACT</b>	<b>2</b>
<b>2.- RESUMEN</b>	<b>2</b>
<b>3.- INTRODUCCIÓN</b>	<b>3</b>
<b>3.1 – RESONANCIA DE DIFUSIÓN (dMRI)</b>	<b>4</b>
<b>3.2 – ÁREAS DE ESTUDIO</b>	<b>5</b>
3.2.1 – ÁREA PREFRONTAL DORSOLATERAL	6
3.2.4 – ÁREAS LÍMBICAS	6
3.2.5 – TÁLAMO	6
3.2.6 – CAUDADO	7
<b>4. – METODOLOGÍA</b>	<b>7</b>
<b>4.1 – PROCESADO DE T1</b>	<b>8</b>
<b>4.2 – PROCESADO DE DMRI</b>	<b>9</b>
<b>4.3 – CONECTÓMICA</b>	<b>10</b>
<b>5.- RESULTADOS</b>	<b>11</b>
<b>5.1 – CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA</b>	<b>11</b>
<b>5.2 – COMPARACIÓN DE MEDIAS DE STREAMLINES</b>	<b>11</b>
<b>5.3 – ANÁLISIS DISCRIMINANTE POR PASOS</b>	<b>13</b>
<b>6.- CONCLUSIONES</b>	<b>15</b>
<b>7.- DISCUSIÓN</b>	<b>16</b>
<b>8.- AGRADECIMIENTOS</b>	<b>18</b>
<b>9.- BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>18</b>

## 1.- ABSTRACT

Recent studies show schizophrenia to be a disease with various underlying causes that may be the cause of its very different clinical manifestations.

In the end, the schizophrenia patient would have a brain whose functional cortical regions are connected differently, with reduced integrity in white matter connections compared to those in a healthy person's brain.

To prove this, we have used Magnetic Resonance Imaging (MRI), through a method called diffusion MRI, which shows differences in water diffusion, and thus allows to tell apart the connections between different areas. After obtaining the images from 21 patients and 21 controls, we have processed them in order to get a matrix of connectivity with the number of streamlines (tractography lines that represent the predominant water diffusion directions) connecting diverse areas relevant for the schizophrenic symptomatology.

The results show significant differences between controls and patients with schizophrenia, specially regarding the connection between hippocampus and frontal areas; we have also taken into account the differences between first episodes and long time evolution schizophrenics in order to rule out medication-caused changes, and still have found similar differences (although in reduced areas) between first episodes and controls.

This results may help to get a better knowledge of the underlying neurobiological causes of this illness, and to establish objective diagnosis methods based on neuroimages, although there's a long way to go, in which we will have to validate the results of this technique in a more efficient and testable way.

## 2.- RESUMEN

Estudios recientes correlacionan la esquizofrenia con varias causas subyacentes que justifican sus diferentes manifestaciones clínicas. Esto causaría que un paciente con esquizofrenia tuviese un cerebro cuyas regiones corticales estarían conectadas de una manera diferente, con una conectividad afectada con respecto al caso de una persona sana (control).

Para probar esto, hemos utilizado resonancia magnética, con un método llamado resonancia de difusión, que permite detectar diferencias en la difusión del agua, y a partir de ello describir características de las conexiones entre diferentes áreas. Después de obtener estas imágenes de 21 pacientes y 21 controles, las hemos procesado digitalmente con el fin de obtener una matriz de conectividad con el número de *streamlines* (líneas obtenidas de tractografía que representan las direcciones de difusión predominantes) entre diversas áreas relevantes para la esquizofrenia.

Los resultados muestran diferencias significativas entre controles y pacientes con esquizofrenia, sobre todo en las conexiones entre el hipocampo y las regiones frontales; además, se han tenido en cuenta las diferencias entre primeros episodios de esquizofrenia y pacientes de larga evolución, para descartar cambios causados por la medicación, y se han seguido encontrando diferencias similares (aunque en un número más reducido de áreas) entre primeros episodios y controles.

Estos resultados podrían ayudar a conocer mejor el sustrato neurobiológico de esta enfermedad, y establecer métodos diagnósticos objetivos basados en la neuroimagen, aunque queda un largo camino por recorrer que pasa por validar los resultados de esta técnica de una forma más eficaz y contrastable.

### 3.- INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es una enfermedad con una enorme cantidad de manifestaciones clínicas; además, varía mucho entre individuos, y algunas de las alteraciones que presenta pueden aparecer también en la población normal de forma aislada. La bibliografía sobre su sustrato genético es inmensa, con muchas referencias que plantean alteraciones metabólicas y anatómicas en ciertas regiones corticales como causa de la enfermedad. Ante la heterogeneidad de las alteraciones documentadas en esquizofrénicos, y su presencia como variantes de la normalidad, comenzaron a surgir otras hipótesis sobre su etiología y justificación, que hacían hincapié en cambios globales, como un posible defecto en la maduración cerebral durante la adolescencia, problemas en el metabolismo de la dopamina, o defectos en la poda neuronal, que

modificarían el porcentaje de neuronas inhibitorias. En la actualidad, se asume que esta patología tiene un componente multifactorial, fruto del efecto acumulativo de varios agentes, y de su interacción con el entorno. En conjunto, todos estos factores darían lugar a un cerebro con una conectividad diferente a la del individuo que consideramos normal: las conexiones entre diferentes áreas serían distintas en estas personas y de esta manera el funcionamiento global del cerebro se vería afectado, causando la sintomatología.

En este estudio, se pretende demostrar la siguiente hipótesis: **los pacientes con esquizofrenia presentan un déficit relevante en la conectividad estructural entre ciertas áreas, independiente del tratamiento recibido y el tiempo de evolución de la enfermedad.**

### 3.1 – Resonancia de Difusión (dMRI)

Para poder comprobar esta hipótesis, ciertas técnicas permiten analizar la organización de las conexiones cerebrales, entre ellas el electroencefalograma (EEG), la resonancia magnética funcional (fMRI), y el método utilizado para el presente trabajo: la **resonancia de difusión (dMRI)**.

Esta modalidad se basa en la aplicación de secuencias de adquisición que son sensibles al movimiento microscópico de las moléculas de agua en los tejidos. Esto permite caracterizar dicha difusión en un sistema anatómico concreto, como son las fibras axonales que conectan regiones de la corteza cerebral de interés, gracias a que en la sustancia blanca, la difusión es fundamentalmente anisótropa (el agua se difunde predominantemente en la dirección de las fibras), en lugar ser isótropa (si se difundiera por igual en todas las direcciones). Esta técnica permite valorar la conformación cerebral, especialmente en lo que respecta a la materia blanca, por varias razones:

- La RM convencional basa su contraste en diferencias en la composición química, que se trasladan a una diferencia en los tiempos de relajación; esto hace que la materia blanca aparezca prácticamente homogénea. Sin embargo, la dMRI genera contrastes en función de la orientación de las fibras, lo que permite una mejor identificación de las mismas.

- La dMRI permite obtener información acerca de cómo están conformadas las conexiones entre las diferentes regiones cerebrales, asignando valores objetivos que describen ciertas características de dichas conexiones.

Por todo esto, la resonancia de difusión es un método excelente para explorar la conectividad cerebral estructural a nivel de la materia blanca, y poder establecer estudios comparativos. <sup>1</sup> Es necesario precisar que la resonancia de difusión no es capaz de detectar las fibras individuales que se encuentran en el cerebro. En su lugar, obtiene información acerca del comportamiento de la difusión en cierta región anatómica, que a su vez podemos relacionar con la estructura axonal que subyace. Así pues, cuando se obtiene un número de líneas o "streamlines" conectando dos regiones, se trata de una medida de la frecuencia relativa con la que se generan estas líneas, no de un conteo de las fibras individuales existentes realmente.

### 3.2 – Áreas de Estudio

Desde que la técnica dMRI comenzó a popularizarse como método para documentar alteraciones en la conectividad cerebral, la bibliografía que documenta cambios en la conexión entre diversas regiones no cesa de crecer. Las áreas que se estudian son muy diversas, pero hay varias que tienen una gran relevancia y aparecen de forma recurrente; no obstante, en la mayor parte de estudios, el objeto son tractos de materia blanca documentados anatómicamente, mientras que el nuestro se centra en las conexiones específicas entre las áreas seleccionadas, sin conocer su disposición anatómica a priori.

Para decidir cuáles seleccionar, nos hemos basado en su sustrato funcional a la hora de causar sintomatología (como se explica a continuación), en estudios previos que documentan diferencias entre pacientes y controles<sup>2</sup>, y en las conexiones anatómicas que existen entre dichas áreas<sup>3</sup>. En todas las áreas estudiadas, hemos utilizado las de ambos hemisferios (izquierdo y derecho).

### 3.2.1 – Área Prefrontal Dorsolateral

La alteración en regiones prefrontales es probablemente una de las mejores documentadas como sustrato de la esquizofrenia<sup>4 5</sup>; tienen un papel preponderante en las funciones mentales superiores, y su desajuste podría llevar a la desorganización de la actividad de otras regiones, que a su vez podrían generar percepciones mentales que no se ajustasen a la realidad, o a comportamientos primarios inapropiados. La anisotropía fraccional en esta región parece correlacionarse con los síntomas negativos de la enfermedad<sup>6</sup> y, por otra parte, también hay estudios que documentan hiperactividad en este área, en sujetos sanos con alto riesgo de desarrollar psicosis<sup>7</sup>.

### 3.2.4 – Áreas límbicas

Estas regiones están relacionadas con la formación y mantenimiento de la memoria operativa<sup>8</sup>, un rasgo alterado en la esquizofrenia, y su alteración ha sido explorada como posible predictor en sujetos con riesgo de desarrollar esquizofrenia.<sup>9 10</sup> Además, la teoría de la “liberación límbica” explicaría parte de la sintomatología y del comportamiento del paciente esquizofrénico<sup>11</sup>, por lo que su conexión con regiones frontales, que ejercen el control inhibitorio sobre las conductas primarias, resulta de gran interés. Fundamentalmente, nos hemos centrado en las áreas hipocampal, parahipocampal, y cíngulo<sup>12</sup>.

### 3.2.5 – Tálamo

Algunos estudios muestran que las conexiones del tálamo con regiones frontales presentan diferencias entre esquizofrénicos y controles<sup>13</sup>. Además, el tálamo es la estructura principal que conecta la corteza cerebral con los ganglios basales, actuando de puente entre ambas regiones, por lo que las alteraciones que se dan en ellas podrían tener también cierta repercusión a nivel talámico.

### 3.2.6 – Caudado

El caudado es uno de los ganglios basales, cuyo papel es clave en la esquizofrenia, y se relaciona con la resistencia al tratamiento<sup>14</sup>. Además, está involucrado en los procesos de aprendizaje y memoria, y pertenece a un circuito que presenta conexiones con las áreas frontales.

## 4. – METODOLOGÍA

A todos los pacientes y controles se les ha realizado una adquisición de resonancia magnética en la que se han adquirido dos tipos de imágenes por sujeto:

- Imagen potenciada en T1, que nos proporcionará la imagen anatómica de alta calidad que es necesaria para segmentar (delimitar) las regiones corticales de interés.
- DWIs (imágenes ponderadas en difusión), que contienen la información sobre la difusión del agua de la que hemos hablado, y que nos permitirá extraer patrones de difusión que revelan información sobre las fibras nerviosas.

Tras la obtención de dichas imágenes, se han procesado de forma adecuada mediante una serie de programas, utilidades y librerías:

- Slicer (<https://www.slicer.org>)<sup>15</sup>
- FSL (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>)<sup>16</sup>
- MRtrix (<http://jdtournier.github.io/mrtrix-0.2>)<sup>17</sup>
- Freesurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>)<sup>18</sup>
- MRIConvert (<https://lcn.uoregon.edu/downloads/mriconvert/mriconvert-and-mcverter>)

Para acelerar el proceso, se ha utilizado un script en MatLab (<http://es.mathworks.com/products/matlab>), que nos ha permitido automatizar los pasos a seguir en el procesamiento de las imágenes.

El proceso seguido es el siguiente:

#### 4.1 – Procesado de T1

- Obtención de una imagen tridimensional del cerebro (T1) y transformación a un formato adecuado de trabajo.
- Segmentación cerebral automática mediante FreeSurfer: el programa identifica los distintos componentes anatómicos del cerebro tanto a nivel cortical como subcortical, utilizando atlas anatómicos para identificar cada una de las áreas específicas dentro de la imagen cerebral proporcionada.
- Una vez hecho esto, se han seleccionado aquellas áreas de interés en la esquizofrenia (que son las que se han seleccionado para el presente estudio, y se mencionan a continuación). Estas áreas serán la base sobre la que se calculen los *streamlines* tendidos entre ellas.

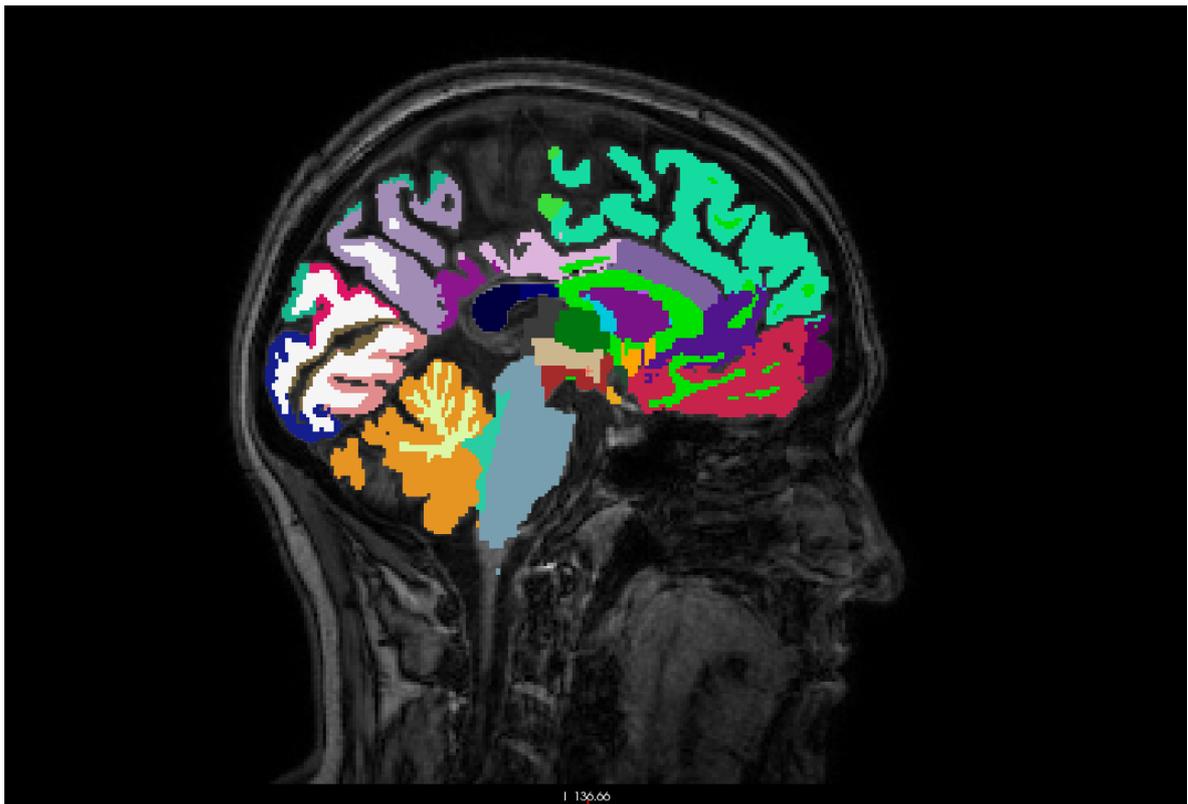


Figura 1 - mapeado cerebral con las distintas regiones anatómicas, superpuesto a la imagen de la resonancia magnética.

## 4.2 – Procesado de dMRI

- Una vez obtenida la segmentación cerebral, se ha obtenido una tractografía de todo el cerebro a partir de las DWIs (imágenes de difusión de agua); esto significa que se han identificado todas las zonas del cerebro en las que el agua se difunde siguiendo un patrón longitudinal similar, pudiendo establecer y contabilizar “haces” (*streamlines*). La tractografía se realiza en función de un número de tractos totales que se indica al programa que calcule. A mayor número de tractos totales, mayor precisión, pero también mayor tiempo de procesamiento computacional y de necesidad de potencia del mismo. En este caso, se ha utilizado el número de quinientas mil (500000).

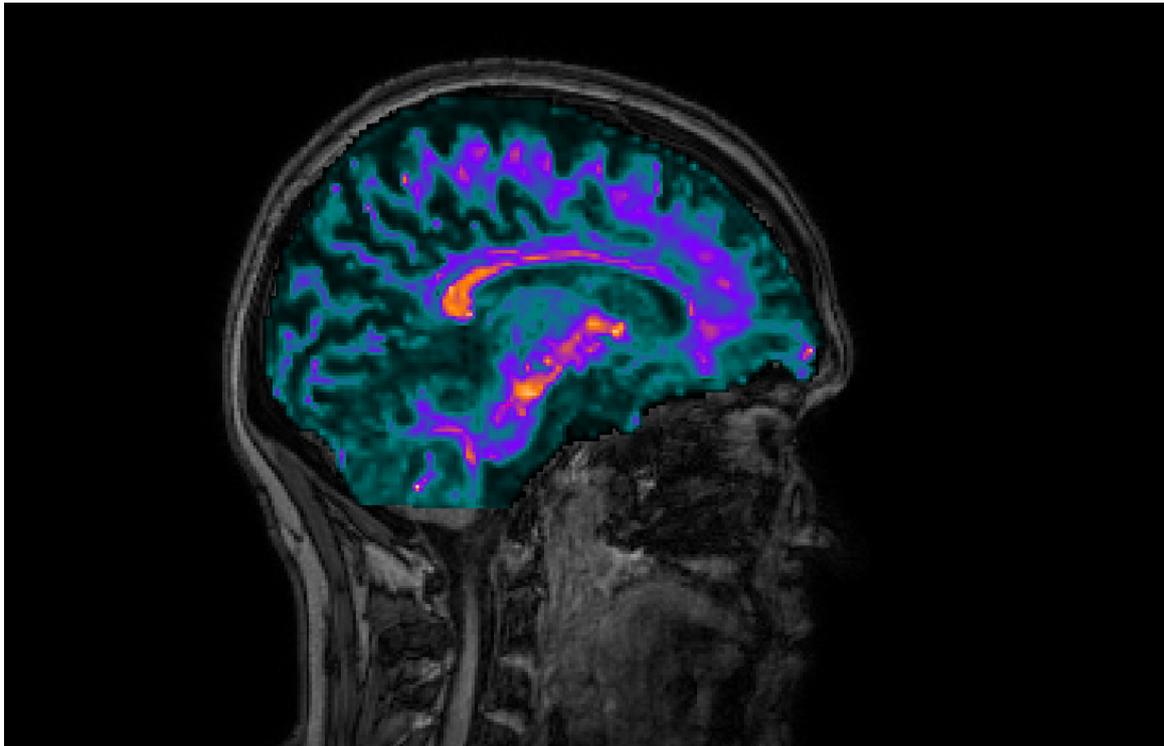


Figura 2 - Resonancia magnética en T1 de un sujeto, sobre la que se superponen los valores de anisotropía fraccional (FA): cuanto más cálido es el color de la zona, mayor FA. La FA es un parámetro escalar (un número) derivado de la dMRI y que describe el grado de anisotropía del perfil de difusión; la relación entre FA y streamlines no es lineal, pero a mayor FA, más probabilidad hay de que un mayor número de fibras pase por esa región (por eso el corpus callosum, por ejemplo, destaca en rojo, ya que es una zona por la que pasan un gran número de axones)

### 4.3 – Conectómica

Tras obtener la segmentación cerebral, obtener los haces que conectan sus distintas áreas, y superponer ambas imágenes, se ha creado un “mapa” de los *streamlines* que conectan las diferentes regiones corticales. A partir del mismo, se ha conseguido una matriz que muestra la conexión entre las áreas que nos interesan:

- Cíngulo anterior
- Hipocampo
- Tálamo
- Caudado
- Área prefrontal (dividida en frontal superior, y frontal rostral medial)

## Conectividad anatómica

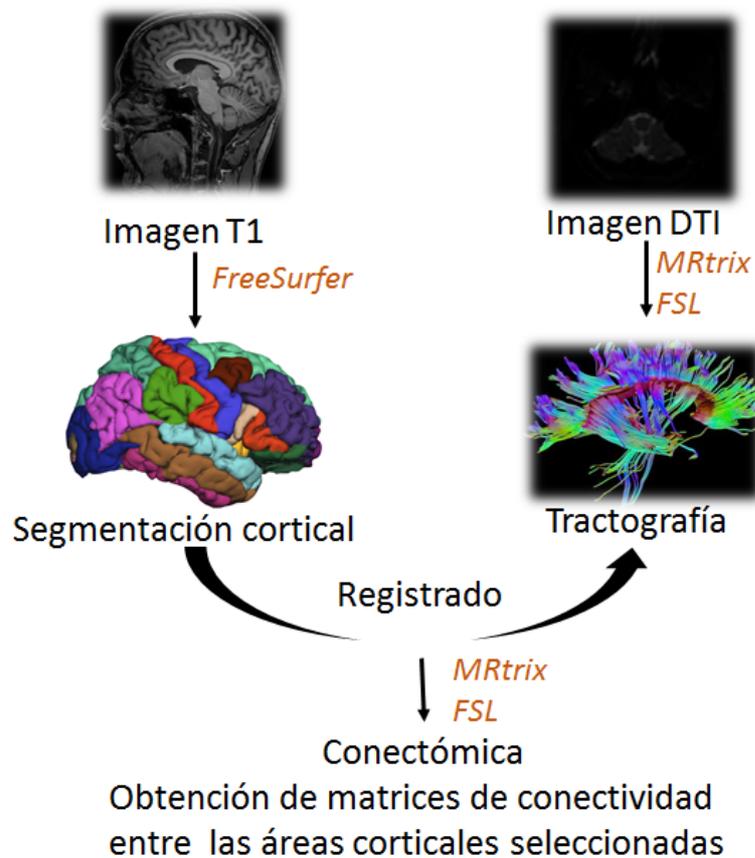


Figure 3 - Resumen del proceso llevado a cabo para obtener la conectómica de los sujetos. Imagen creada por Alba Lubeiro.

## 5.- RESULTADOS

Tras obtener los datos en sus matrices de conectividad, se han procesado utilizando el programa SPSS (versión 23.0).

En la muestra hay 21 casos y 21 controles, siendo importante destacar que hay 12 pacientes esquizofrénicos de larga duración, y 9 primeros episodios (personas que han sufrido un primer episodio psicótico y no habían sido previamente tratadas). Las similitudes entre ambos grupos de pacientes permitirían descartar los cambios neuronales inducidos por la medicación, o la propia influencia de los cambios sociales que se producen tras la aparición de la enfermedad (aislamiento, por ejemplo), como origen de las diferencias con controles.

### 5.1 – Características de la muestra

La muestra tiene las siguientes características en cuanto a sexo y edad:

Muestra	Sexo (M:F)	X <sup>2</sup> para sexo	P-value para sexo	Media de edad	X <sup>2</sup> para ead	p-value para edad
Pacientes	15:6	0'933	0'344	36'52	19'133	0'577
Controles	12:9			40'29		

Como se puede observar, en ambos casos, tras efectuar una tabla de contingencias y hallar chi-cuadrado ( $X^2$ ), no se han hallado diferencias significativas entre pacientes y controles en lo relativo a edad y sexo, siendo el p-valor en ambos casos mayor a 0'05 (hipótesis alternativa=diferencias significativas en edad y sexo entre pacientes y controles, descartada)

### 5.2 – Comparación de medias de streamlines

Una vez comprobado que la muestra no presenta diferencias significativas entre pacientes y controles, se ha verificado que la distribución en todas las variables fuese normal mediante **Kolmogorov-Smirnov**, y utilizado una **T-Student** para comparar las medias de streamlines entre las regiones de interés que se han

fijado previamente, observando además que en todos los casos, el número es menor en pacientes que en controles.

A continuación, se ha hecho un análisis similar, pero orientado a comparar primeros episodios (FE) con controles, para verificar si las diferencias significativas se confirman. Para ello, se ha utilizado una **U Mann-Whitney**, ya que la muestra no tiene una distribución normal, al ser más pequeña (9 sujetos de los 21 pacientes).

Los resultados se muestran a continuación:

Conexión entre áreas	Media y desviación estándar m (sd) SQ	Media y desviación estándar m (sd) FE	Media y desviación estándar m (sd) C
Cíngulo anterior dcho – frontal superior dcho	321'76 (103'70)	293'89 (84'21)	351'00 (98'97)
Cíngulo anterior izdo – frontal superior izdo	359'52 (121'95)	374'11 (135'67)	378'71 (110'98)
Hipocampo izdo – frontal rostral medial izdo	21'86* (14'17)	25'78 (16'85)	31'48 (13'59)
Hipocampo izdo – frontal superior izdo	34'33* (19'42)	37'89 (16'68)	45'90 (16'38)
Hipocampo dcho – frontal rostral medial dcho	14'29* (7'41)	15'00 (9'25)	23'24 (13'46)
Hipocampo dcho – frontal superior dcho	28'14*** (14'33)	28'33** (14'87)	49'14 (17'12)
Tálamo dcho – frontal rostral medial dcho	64'29** (30'80)	60'33* (26'62)	102'19 (41'88)
Tálamo dcho – frontal superior dcho	129'86** (63'103)	117'67* (38'74)	193'29 (74'43)
Tálamo izdo – frontal rostral medial izdo	84'90 (37'49)	102'11 (40'44)	103'57 (48'09)
Tálamo izdo – frontal superior izdo	153'10 (65'81)	157'56 (39'03)	170'14 (56'77)
Caudado dcho – frontal rostral medial dcho	157'14 (85'23)	194'44 (100'21)	165'05 (90'55)

<b>Caudado dcho – frontal superior dcho</b>	219'52 (116'55)	221'78 (131'58)	243'86 (131'05)
<b>Caudado izdo – frontal rostral medial izdo</b>	172'10 (58'48)	196'56 (60'22)	180'57 (78'49)
<b>Caudado izdo – frontal superior izdo</b>	186'90 (84'50)	146'00 (45'76)	194'00 (103'50)

(SQ= total de pacientes esquizofrénicos, C= controles, FE= primeros episodios)

\* p<0'05 \*\*p<0'01 \*\*\*p<0'001

Como se puede observar, hay 6 regiones con diferencias significativas en pacientes, que se reducen considerablemente al utilizar únicamente primeros episodios en la comparación; no obstante, es muy interesante observar que aquéllas presentes, también coinciden con la muestra total, lo que parece dar validez al estudio.

### 5.3 – Análisis discriminante por pasos

Por último, hemos realizado un **análisis discriminante por pasos**, con el que conseguimos reducir al máximo el número de variables necesarias para clasificar a nuestra muestra en esquizofrénicos o sanos.

Los resultados de la única variable que fue necesaria para efectuar la clasificación son los siguientes:

#### Variables entradas/eliminadas

Paso	Entrada	Lambda de Wilks							
		Estadístico	gl1	gl2	gl3	F exacta			
						Estadístico	gl1	gl2	Sig.
1	Hipocampo dcho - Frontal superior dcho	,683	1	1	40	18,58	1	40	,000

Esto muestra que la variable de **conectividad entre hipocampo derecho y frontal superior derecho es la que más peso tiene a la hora de clasificar a la muestra en pacientes o controles**, pudiendo descartar el resto.

También se efectuó una **validación cruzada** mediante el método “leave-one-out” que no arrojó cambios significativos en la clasificación.

Los resultados de la clasificación efectuada mediante esta única variable son los siguientes:

**Resultados de clasificación<sup>a,c</sup>**

		1=SQ y FE	Pertenenencia a grupos pronosticada		Total
			1	4	
Original	Recuento	1	18	3	21
		4	6	15	21
	%	1	85,7	14,3	100,0
		4	28,6	71,4	100,0
Validación cruzada <sup>b</sup>	Recuento	1	18	3	21
		4	6	15	21
	%	1	85,7	14,3	100,0
		4	28,6	71,4	100,0

a. 78,6% de casos agrupados originales clasificados correctamente.

b. La validación cruzada se ha realizado sólo para aquellos casos del análisis. En la validación cruzada, cada caso se clasifica mediante las funciones derivadas de todos los casos distintos a dicho caso.

c. 78,6% de casos agrupados validados de forma cruzada clasificados correctamente.

Esto significa que, de acuerdo con nuestro estudio, **el número de fibras que conectan el hipocampo derecho con la región frontal superior derecha permiten diferenciar a esquizofrénicos de controles con una sensibilidad del 85'7%, y una especificidad del 71'4 %.**

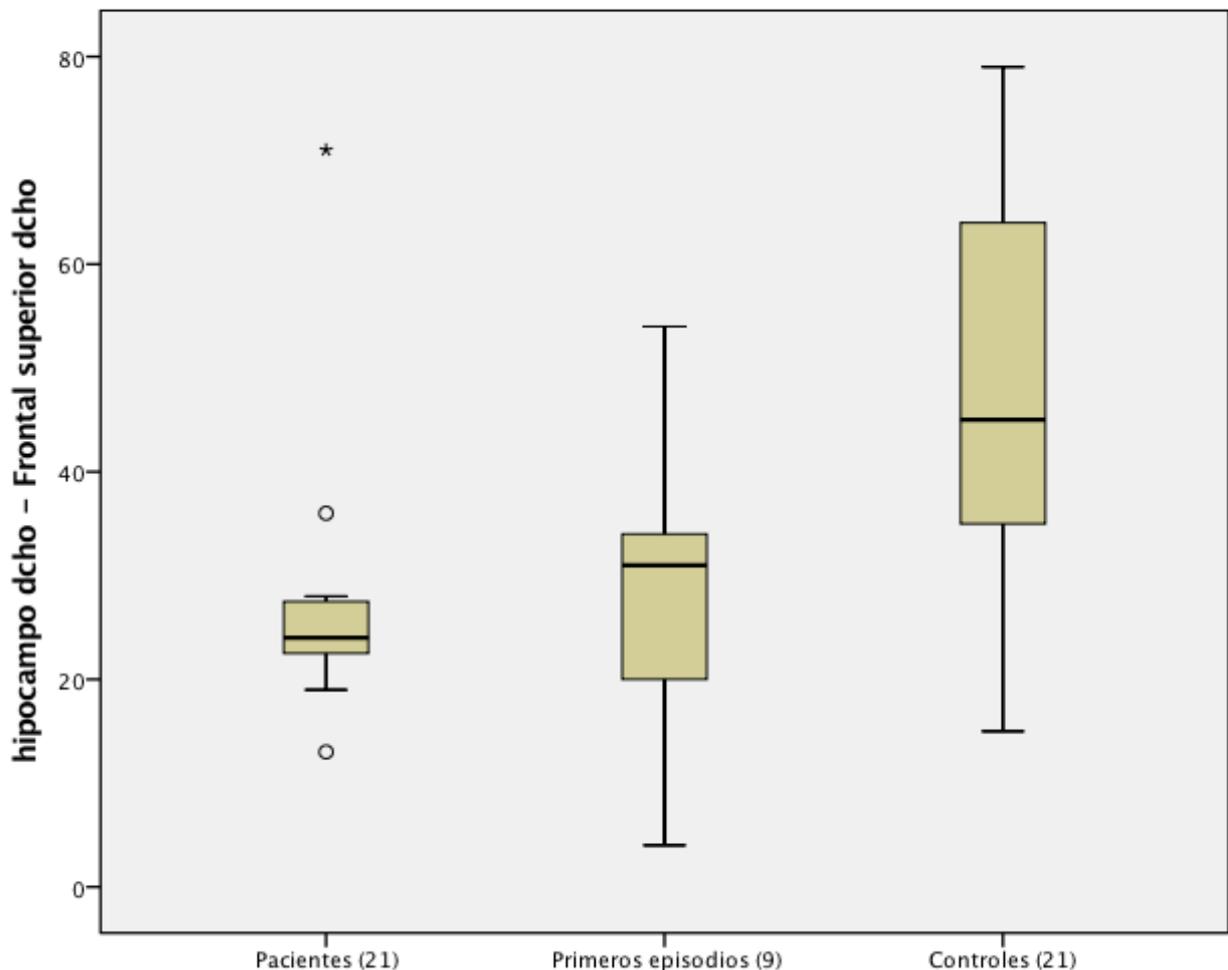


Figura 4 - Diferencias entre pacientes (1), controles (4), y primeros episodios (3) en la conectividad entre hipocampo derecho y frontal superior derecho

## 6.- CONCLUSIONES

De este estudio se pueden extraer varias conclusiones:

- Demuestra que hay diferencias significativas entre pacientes que padecen esquizofrenia y controles sanos, en lo que respecta a la conectividad estructural cerebral entre diversas áreas, relevantes para la esquizofrenia según la literatura previa
- Si restringimos la muestra de pacientes a primeros episodios, el número de alteraciones se reduce pero sigue existiendo, y es consistente con las

que se dan en pacientes esquizofrénicos de larga duración, lo que parece apuntar a un sustrato genético y descartar la medicación como causa de los cambios observados.

- Los cambios en el número de "streamlines" que conectan las áreas observadas permiten clasificar a los sujetos esquizofrénicos con una sensibilidad (85'7%) y especificidad (71'4%) bastante elevadas. Esto apunta a que, además de ayudar a conocer el sustrato funcional de la esquizofrenia, documentar cambios en la conectómica cerebral podría ser útil a la hora de establecer herramientas de ayuda al diagnóstico fiables por neuroimagen.

## 7.- DISCUSIÓN

La esquizofrenia es una enfermedad compleja, que se cuenta entre las que provocan una mayor pérdida de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD)<sup>19</sup>.

Hasta ahora, el diagnóstico y caracterización de esta enfermedad se basan eminentemente en la sintomatología, sin atender a la etiopatogenia, en gran parte debido al desconocimiento de la misma, pese a los ingentes esfuerzos por parte de la comunidad científica por aclararla. De hecho, la heterogeneidad que presentan los numerosos estudios que exploran ambas vertientes, parece apuntar a la existencia de sustratos diferentes para la misma enfermedad, que desembocarían en manifestaciones similares gracias a un efecto acumulativo de los múltiples factores causantes.

Por todo esto, entender las causas subyacentes a la esquizofrenia es indispensable.

Por una parte, sería posible categorizar la enfermedad y efectuar un tratamiento más enfocado y personalizado, que frenara en lo posible el deterioro cognitivo de los enfermos, reduciendo la carga que esta enfermedad supone tanto para los afectados, como para la sociedad.

Pero además, si realmente las alteraciones en la conectividad cerebral tienen un papel importante en la esquizofrenia (al menos en un grupo significativo de casos que la padezcan), como los resultados de este estudio sugieren, intervenir durante la maduración cerebral, que es cuando la mayor parte de las conexiones se establecen de forma permanente, podría permitir evitar su progresión de sujetos en riesgo a enfermos; para ello sería indispensable conocer qué conexiones se ven alteradas (probablemente influidas por un sustrato genético, pero también por eventos estresores del entorno), para poder actuar sobre ellas de una forma dirigida, o en su defecto poder retrotraerse a la causa fundamental de dichas alteraciones, e intervenir directamente en la misma.

Para lograr esto, es importante realizar nuevos estudios que exploren la conectómica entre regiones cerebrales, pues la mayor parte, a diferencia del nuestro, parecen centrarse en explorar otras medidas como la FA en tractos de fibras subcorticales, sin focalizar su atención en las regiones de origen y destino.

Por otro lado, la resonancia de difusión presenta sus limitaciones<sup>20</sup>:

- El análisis de la información se basa en una disminución de la señal (y no en un incremento de ésta) cuando existe difusión de las moléculas de agua, por lo que las imágenes obtenidas son relativamente ruidosas. Esto hace necesario un gran componente de pre y postprocesado, que conduce a una variabilidad de resultados relativamente alta en función del método utilizado, y dificulta la replicabilidad.
- Además, asumir que existe una correlación entre el número de *streamlines* conectando ciertas áreas, y la integridad de las conexiones o incluso el número de las fibras nerviosas que las unen *de facto* presenta ciertos obstáculos: por un lado, al aproximarse a la materia gris, los haces pierden nitidez, con lo que es complicado asegurar que de hecho llegan a estas regiones. Además, los cambios en la anisotropía fraccional que permiten lanzar dichos *streamlines* pueden deberse a un conjunto de factores variados, que no dependen únicamente del número de fibras que pasan por ellos.

Investigar más áreas, con un tamaño muestral mayor, y aislando más *streamlines* totales, verificando que los resultados se replican, permitiría dar una mayor validez a los hallazgos observados; Sería de interés además, buscar una correlación consistente entre los cambios en el número de streamlines, la sintomatología, alteraciones a nivel neuroeléctrico, y alteraciones genéticas.

Para ello, será imprescindible acabar con las viejas nociones del cerebro como órgano compartimentado, con áreas especializadas en ciertas funciones, y entenderlo como un sistema complejo, basado más en las interrelaciones (cambiantes) entre sus partes, que depende de la actuación coordinada y global del conjunto de redes neuronales para su correcto funcionamiento superior, clave para la emergencia de la consciencia, y para establecer las intrincadas relaciones e inferencias que hacen del hombre un animal social con una gran adaptabilidad al entorno.

## 8.- AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer a Rodrigo de Luis García por formarme en el manejo informático del procesado de imágenes y crear el script de MatLab, a Alba Lubeiro por su colaboración y ayuda en todos los pasos del estudio, y a mi tutor Vicente Molina por el seguimiento cercano y las correcciones sugeridas, así como por integrarme en el grupo de investigación.

El presente Trabajo de Fin de Grado se ha realizado en el contexto del proyecto de investigación PI15/00299, financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

## 9.- BIBLIOGRAFÍA

---

<sup>1</sup> Mori, S. (2007). *Introduction to Diffusion Tensor Imaging. Introduction to Diffusion Tensor Imaging*.  
<http://doi.org/10.1016/B978-044452828-5/50025-9>

<sup>2</sup> Kanaan, R. A. A., Kim, J.-S., Kaufmann, W. E., Pearlson, G. D., Barker, G. J., & McGuire, P. K. (2005). Diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 58(12), 921–9.  
<http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.015>

<sup>3</sup> Adel K. Afifi, Ronald A. Bergman (1999) Neuroanatomía Funcional. Texto y Atlas. (Mc Graw Hill Interamericana) Mexico D.F.

- 
- <sup>4</sup> Wheeler, A. L., Wessa, M., Szeszko, P. R., Foussias, G., Chakravarty, M. M., Lerch, J. P., Voineskos, A. N. (2015). Further neuroimaging evidence for the deficit subtype of schizophrenia: a cortical connectomics analysis. *JAMA Psychiatry*, *72*(5), 446–55. <http://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.3020>
- <sup>5</sup> Antonius, D., Prudent, V., Rebani, Y., D'Angelo, D., Ardekani, B. A., Malaspina, D., & Hoptman, M. J. (2011). White matter integrity and lack of insight in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophrenia Research*, *128*(1-3), 76–82. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2011.02.020>
- <sup>6</sup> Kubicki, M., McCarley, R., Westin, C.-F., Park, H.-J., Maier, S., Kikinis, R., Shenton, M. E. (n.d.). A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, *41*(1-2), 15–30. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2005.05.005>
- <sup>7</sup> Thermenos, H. W., Juelich, R. J., DiChiara, S. R., Mesholam-Gately, R. I., Woodberry, K. A., Wojcik, J., ... Seidman, L. J. (2016). Hyperactivity of caudate, parahippocampal, and prefrontal regions during working memory in never-medicated persons at clinical high-risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, *173*(1), 1–12. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2016.02.023>
- <sup>8</sup> Luck, D., Danion, J.-M., Marrer, C., Pham, B.-T., Gounot, D., & Foucher, J. (2010). The right parahippocampal gyrus contributes to the formation and maintenance of bound information in working memory. *Brain and Cognition*, *72*(2), 255–63. <http://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.09.009>
- <sup>9</sup> Thermenos, H. W., Juelich, R. J., DiChiara, S. R., Mesholam-Gately, R. I., Woodberry, K. A., Wojcik, J., ... Seidman, L. J. (2016). Hyperactivity of caudate, parahippocampal, and prefrontal regions during working memory in never-medicated persons at clinical high-risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, *173*(1), 1–12. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2016.02.023>
- <sup>10</sup> Thermenos, H. W., Seidman, L. J., Poldrack, R. A., Peace, N. K., Koch, J. K., Faraone, S. V., & Tsuang, M. T. (2007). Elaborative verbal encoding and altered anterior parahippocampal activation in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia using FMRI. *Biological Psychiatry*, *61*(4), 564–74. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.04.044>
- <sup>11</sup> Molina, V. (2012). *La psicosis. Ideas sobre la locura*. (S. L. Biblioteca Nueva, Ed.). Madrid.
- <sup>12</sup> Mitelman, S. A., Shihabuddin, L., Brickman, A. M., Hazlett, E. A., & Buchsbaum, M. S. (2005). Volume of the cingulate and outcome in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *72*(2-3), 91–108. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2004.02.011>
- <sup>13</sup> Quan, M., Lee, S. H., Kubicki, M., Kikinis, Z., Rathi, Y., Seidman, L. J., Levitt, J. J. (2013). White matter tract abnormalities between rostral middle frontal gyrus, inferior frontal gyrus and striatum in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *145*(1-3), 1–10. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2012.11.028>
- <sup>14</sup> Mouchlianitis, E., McCutcheon, R., & Howes, O. D. (2016). Brain-imaging studies of treatment-resistant schizophrenia: a systematic review. *The Lancet. Psychiatry*, *3*(5), 451–63. [http://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00540-4](http://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00540-4)
- <sup>15</sup> Fedorov, A., Beichel, R., Kalpathy-Cramer, J., Finet, J., Fillion-Robin, J.-C., Pujol, S., Kikinis, R. (2012). 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magnetic Resonance Imaging*, *30*(9), 1323–41. <http://doi.org/10.1016/j.mri.2012.05.001>
- <sup>16</sup> Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W., & Smith, S. M. (2012). FSL. *NeuroImage*, *62*(2), 782–90. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.015>

- 
- <sup>17</sup> Tournier, J.-D., Calamante, F., & Connelly, A. (2012). MRtrix: Diffusion tractography in crossing fiber regions. *International Journal of Imaging Systems and Technology*, 22(1), 53–66. <http://doi.org/10.1002/ima.22005>
- <sup>18</sup> Cardinale, F., Chinnici, G., Bramerio, M., Mai, R., Sartori, I., Cossu, M., Ferrigno, G. (2014). Validation of FreeSurfer-Estimated Brain Cortical Thickness: Comparison with Histologic Measurements. *Neuroinformatics*, 12(4), 535–542. <http://doi.org/10.1007/s12021-014-9229-2>
- <sup>19</sup> Rössler, W., Joachim Salize, H., van Os, J., Riecher-Rössler, A., Aleman, A., Kahn, R. S., Bullmore, E. T. (2005). Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *European Neuropsychopharmacology*, 15(4), 399–409. <http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.009>
- <sup>20</sup> Jones, D. K., Knösche, T. R., & Turner, R. (2013). White matter integrity, fiber count, and other fallacies: The do's and don'ts of diffusion MRI. *NeuroImage*, 73, 239–254. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.081>