

Avances de la investigación biológica en la esquizofrenia: aportaciones de neuroimagen funcional

F. Ortuño, C. Soutullo, J. Pla, P. Molero, I. Landecho, M. Rapado

Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

Correspondencia:

Felipe Ortuño Sánchez-Pedreño
Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica
Clínica Universitaria. Universidad de Navarra.
Avda. Pío XII, 36
31008 Pamplona
(fortunos@unav.es)

Resumen

Se revisan logros de los estudios histológicos que, junto a los hallazgos de la incipiente aplicación de la neuroimagen, han revelado algunos mecanismos implicados en la etiopatogenia y fisiopatología de la esquizofrenia. Desde hace pocos años, la confluencia de las diferentes líneas de investigación han producido importantes avances que marcaran la trayectoria futura de la investigación biológica de la esquizofrenia en psiquiatría, y se han publicado los primeros estudios que relacionan la influencia que ejercen determinados genotipos de genes candidatos, sobre las alteraciones neurofisiológicas, ejecución de test de memoria de trabajo, variaciones estructurales y funcionales y psicopatológicas en pacientes con esquizofrenia, individuos de alto riesgo y personas sanas. En definitiva, estudios que detectan los individuos más vulnerables al padecimiento de este grave trastorno mental.

Palabras clave: Esquizofrenia. Genética. Dopamina. COMT. Neuroimagen.

Introducción

El concepto que actualmente tenemos de la esquizofrenia se estableció hace unos cien años y hoy, pese a los avances del tratamiento psicofarmacológico, se sigue considerando una enfermedad mental grave por las mismas razones que entonces. Se trata de un trastorno de origen cerebral que afecta la capacidad de las personas en muy diversos aspectos psicológicos, como el pensamiento, la percepción, las emociones o la voluntad. Aspectos que característicamente se van deteriorando y transforman la personalidad del paciente. Además, es una enfermedad grave que comienza en edades tempranas, en la adolescencia o al principio de la edad adulta, por lo que va limitando en estas edades críticas el normal desarrollo de las potencialidades intelectuales, emocionales, sociales o laborales y, por su evolución o curso, se caracteriza por brotes, cada vez más frecuentes en el tiempo, que generalmente se repiten varios a lo largo de la vida o que a veces cursa de tal manera que algunos síntomas persisten, en mayor o menor grado, para

Summary

In this article we review the most recent studies in neuroimage that have helped to understand the etiology and pathogenesis of schizophrenia. In the last few years different research lines came together to produce important advances and open new pathways for the future knowledge about schizophrenia. The first studies on the different genotypes involved in schizophrenia were published and also studies on neurophysiology, neuropsychology, structural and functional neuroimage in patients with schizophrenia, persons at high risk for developing the illness, and healthy controls have been developed. In summary, in the last years we have many available studies on different fields that help to understand the etiology and pathology of schizophrenia, and different characteristics in high risk individuals.

Key words: Schizophrenia. Genetics. Dopamine. COMT. Neuroimaging.

siempre desde el inicio del trastorno. Otros datos que subrayan el carácter catastrófico de este trastorno es la elevada tasa de suicidio, en torno al 10%, y su elevada incidencia acumulada a lo largo de la vida (la desarrollan aproximadamente 1 de cada 100 personas).

Fue precisamente por su carácter deteriorante, y por su inicio temprano, por lo que fue denominada inicialmente "demencia precoz"¹ por Kraepelin, quien la definió como una enfermedad con múltiples síntomas y, también, muchas alteraciones en el pensamiento, el comportamiento, la voluntad o las emociones, de tal manera que en unos casos podían presentarse unos síntomas y no en otros casos. Precisamente, también la diversidad de síntomas llamó la atención de Bleuler², quien propuso sustituir el término de demencia precoz por el del "grupo de las esquizofrenias". Con ello enfatizaba que no se trataba de una única enfermedad sino de varias y con el término de esquizofrenia, que hoy seguimos utilizando, etimológicamente mente partida o mente escindida, resaltaba que las asociaciones de ideas estaban fragmentadas y desorganizadas en los pacientes.

La investigación en la esquizofrenia en la década del cerebro

En los últimos años se han producido avances en la investigación de la esquizofrenia. Tomemos como referencia los inicios de los 1990, la denominada década del cerebro, y utilizando como fuente bibliográfica el programa didáctico de la Asociación Mundial de Psiquiatría, "Enseñanza y aprendizaje de la esquizofrenia"³, diseñado para divulgar entre los psiquiatras y médicos en periodo de formación, el consenso de expertos en esta patología. En aquel momento se presentan prometedores algunos logros de varias líneas de investigación de orientación biológica: genética, neurofisiología clínica, neuropsicología, neuropatología, estudio de factores víricos y lesiones durante el parto y junto a ellos, una línea más novedosa que venía aplicando las nuevas técnicas emergentes de neuroimagen estructural y funcional.

Genética

La investigación genética confirma, tanto en los estudios de familiares, con gemelos y de adopción, que la etiología de la esquizofrenia descansa sobre un fuerte componente genético, aunque también influyen los factores ambientales. Sin embargo, en cuanto al modo de transmisión de la enfermedad, queda patente que los modelos mendelianos clásicos de transmisión no nos ayudan a describir la transmisión genética del trastorno. Tampoco los modelos de un locus principal único como mecanismo de transmisión se ven respaldados por los estudios y, a la hora de explicar el patrón familiar de la esquizofrenia, sólo se muestran plausibles modelos con múltiples locus incluyendo interacciones genéticas. Los estudios de ligamiento resultan frustrantes y poco concluyentes⁴⁻⁷.

Los fracasos han obligado a los investigadores a realizar una revisión conceptual y metodológica de la investigación genética. Una vez más, la gran heterogeneidad del trastorno es el factor limitante a la hora de acceder a sus mecanismos genéticos más relevantes y no ha resuelto el límite de la expresión del genotipo esquizofrénico. Para poder detectar genes responsables es necesario especificar y definir el fenotipo de la esquizofrenia. Este es el reto que se impone a la investigación genética del trastorno.

Neurofisiología

La neurofisiología a través de sus diferentes técnicas, ofrece algunas ventajas para el estudio del procesamiento de la información en el cerebro en la esquizofrenia. Los diferentes métodos se aplican en esta patología con distinto grado de éxito. Las más productivas son los potenciales evocados, el estudio de la actividad eléctrica cerebral que se registra como ondas negativas o positivas, intervalos de milisegundos después de determinados tipos de estímulos.

En este sentido, la onda P300, ha sido objeto de múltiples investigaciones⁸⁻¹¹. En condiciones normales esta onda está aumentada cuando al sujeto se le proporciona nueva información o un estímulo inesperado. Los pacientes con esquizofrenia presentan una disminución en esta onda, que guarda relación con la disminución del tamaño del lóbulo temporal, lo que sugiere que esta región es su generador. Por el contrario, se ha visto que la mejoría clínica correlaciona con incrementos de la

onda ante estímulos visuales, más que a auditivos. Las alteraciones en este parámetro en esta patología se ven como un reflejo de descenso en recursos globales de la atención. También la P50 ha sido útil para en el estudio de la actividad de filtro sensorial en la esquizofrenia¹²⁻¹³. Entre otros paradigmas se aplica el de *inhibición de prepulso* o *preseñal*. En condiciones normales la emisión de un estímulo débil seguido de otro intenso induce una respuesta P50 más reducida por la inhibición de la preseñal. Esto no ocurre en los pacientes, lo que sugiere que pueden tener una dificultad en la capacidad de filtrar información.

Finalmente, los estudios de movimientos oculares lentos (SPEM, *smooth pursuit eye movement*), destacan alteraciones en la capacidad para seguir el movimiento de un objeto. La alteración que se describe en estos pacientes consiste en una pérdida de la continuidad del patrón de seguimiento que está invadido por múltiples y pequeñas sacudidas. Hallazgo que se ve replicado en diversos estudios también en la evaluación de los familiares de primer grado de enfermos con esquizofrenia, resultados consistentes con la idea de que las anomalías en el SPEM son un rasgo o marcador de vulnerabilidad para la esquizofrenia¹⁴⁻¹⁵.

Neuropsicología

Desde el abordaje de la neuropsicología clásica se han realizado múltiples trabajos que aplican test desarrollados a propósito de pacientes con daño cerebral circunscrito. Sin embargo, en el caso de la esquizofrenia, la investigación no ha podido detectar regiones discretas disfuncionales a partir de determinados patrones de respuesta a las diversas baterías de test. Ha sido la orientación de la psicología cognitiva, al aplicar un test para identificar con mayor precisión los procesos cognitivos disfuncionales, la que arroja resultados más concluyentes. De esta línea derivan algunos datos de interés que apoyan las hipótesis de la lateralidad. Para algunos autores¹⁶, la mayor dificultad en tareas lingüísticas, donde existe una ventaja normal del hemisferio izquierdo, apunta a que en la esquizofrenia existe un daño mayor en este hemisferio. Sin embargo, otros autores¹⁷ subrayan que también existen alteraciones en el procesamiento de caras y aspectos no verbales del lenguaje, que se postulan regulados por el hemisferio derecho. Otros trabajos aportan pruebas a favor de una dificultad en la comunicación de ambos hemisferios¹⁸. Parece existir, sin embargo, un mayor consenso en la relación entre disfunción de los lóbulos que de los hemisferios. En concreto surge un mayor número de estudios neuropsicológicos que apoyan la existencia de alteraciones frontales¹⁹, pocos de alteraciones temporales^{20,21}, son escasos los que aportan alteraciones parietales y muy raros los que sugieren daño occipital^{22,23}.

En cuanto al estudio de los procesos cognitivos, la ejecución de los pacientes en test como el *Continuous Performance Task* (CPT)²⁴⁻²⁶ demuestra que la atención, alteración que clásicamente se había propuesto como fundamental en la esquizofrenia, está efectivamente deteriorada. La atención es una función compleja, en la que se han descrito diversas variedades. Los estudios neuropsicológicos concluyen que los pacientes esquizofrénicos presentan limitaciones en los aspectos "controlados" o "voluntarios" de la atención sobre los componentes "automáticos"²⁷.

Un modelo que se propone con insistencia a lo largo de la década de los noventa es el del denominado sistema "ejecutivo central" y "el sistema atencional supervisor"^{28,29}. Este sistema superior se encarga de controlar y coordinar módulos cognitivos que funcionan con cierta independencia unos de otros, como la memoria, la percepción, la atención y el lenguaje. Muchos de los fracasos en los diferentes dominios cognitivos en la esquizofrenia pueden explicarse a partir de una disfunción de este nivel superior. Un test muy extendido para evaluar un tipo de memoria denominada *memoria de trabajo*, supeditada al control de este sistema ejecutivo central, es el conocido test de clasificación de tarjetas de Wisconsin³⁰ (Wisconsin card Sorting Test, WCST).

Complicaciones obstétricas y perinatales

Las complicaciones obstétricas y las infecciones víricas son factores ambientales que contribuyen a la patogénesis de la esquizofrenia según estudios recopilados desde los años setenta y ochenta. El aumento de la prevalencia de las complicaciones obstétricas en esquizofrénicos se demostró en el estudio de alto riesgo de Copenhague³¹, realizado en una cohorte de sujetos con historia de complicaciones durante el parto.

El avance más importante sobre la relación entre esquizofrenia e infecciones víricas tuvo lugar en 1988, cuando un grupo de investigadores de Helsinki detectó una elevada prevalencia del trastorno en hijos de madres que, durante un periodo (hacia 1957) de pandemia del virus de influenza A2 por todo el mundo, se encontraban en el segundo trimestre de embarazo. Se han postulado mecanismos para explicar como ambos factores pueden contribuir al origen del trastorno, por su influencia nociva en periodos críticos del desarrollo cerebral. Sin embargo, surge entonces la cuestión de por qué entonces una interferencia del desarrollo cerebral fetal puede permanecer clínicamente silente hasta la pubertad o la adolescencia tardía.

Hallazgos histológicos

La existencia de un daño cerebral en estadios precoces del desarrollo cerebral es también una de las conclusiones más respaldadas e importante en la investigación de la patología de la esquizofrenia. Los estudios patológicos describen diversas alteraciones macroscópicas y microscópicas muy sutiles en diversas estructuras cerebrales³². La mayoría de estudios en cerebros postmortem de pacientes con esquizofrenia han detectado reducciones de volumen o bien en el número de células o desestructuración en muchas de las áreas del sistema límbico, sistema crítico en el procesamiento emocional, hipocampo, amígdala circunvolución parahipocámpica y cíngulo. Pero también en regiones funcionalmente importantes, tanto corticales (corteza prefrontal) como subcorticales, especialmente en el tálamo.

Además, hay una serie de hallazgos patológicos que dan pistas sobre el origen precoz de las alteraciones. En este sentido, la ausencia de gliosis³³, hace pensar que la alteración se debe producir muy precozmente, cuando el cerebro es aún inmaduro y no tiene capacidad de reacción con gliosis ante una noxa o insulto cerebral, es decir antes del segundo trimestre de vida intrauterina. Por otra parte, los estudios con la técnica de expresión neuronal de NADPHD^{34,35}, muestran una hiperexpresión de este enzima en neuronas localizadas en la sustancia blanca

subcortical que sugiere que estas neuronas, por alguna causa, se detuvieron en su normal proceso de migración cortical. Este hallazgo apoya la hipótesis de la etiología de las alteraciones del neurodesarrollo como causa de esquizofrenia.

Neuroimagen

La neuroimagen, estructural y funcional, complementan los estudios anatomopatológicos en la esquizofrenia. Hasta comienzos de los noventa las técnicas de neuroimagen estructurales comprenden; la tomografía axial computerizada y la resonancia magnética. Por su parte las técnicas funcionales incluyen; la tomografía axial computerizada por emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET).

Aunque las aplicaciones de estas técnicas se centraron inicialmente en la neurología y neurocirugía, pronto los psiquiatras fueron conscientes de su importancia a la hora de abordar los trastornos mentales desde un punto de vista biológico y científico. La aplicación de estas técnicas en psiquiatría, como en otras especialidades médicas, se plantearon inicialmente para conocer la fisiopatología de los trastornos mentales. Aspiran a ser herramientas útiles en el diagnóstico de un trastorno mental detectar factores de riesgo y los parámetros pronósticos y dilucidar el mecanismo de acción de los tratamientos. Hasta el momento, los logros de las técnicas de neuroimagen en los trastornos psiquiátricos permanecen en el primero de los objetivos, es decir del conocimiento fisiopatológico de trastornos como la esquizofrenia y no se concreta aplicabilidad al resto de objetivos.

La neuroimagen estructural ha encontrado en cerebros de pacientes esquizofrénicos una dilatación de los ventrículos y también de las cisuras. Inicialmente mediante tomografía axial computerizada (TAC)³⁶ y posteriormente la resonancia magnética nuclear (RMN)³⁷, la dilatación de los ventrículos laterales, y del tamaño de las cisuras es replicada en varios trabajos³⁸. Las primeras interpretaciones sugerían la existencia de un proceso degenerativo cerebral. Sin embargo, se observó que las alteraciones estaban presentes en pacientes con un primer brote de enfermedad y los estudios longitudinales determinaron que la dilatación ventricular relativa no se incrementa a lo largo del tiempo. Además, algunos investigadores³⁹ encontraron una mayor incidencia de defectos del desarrollo neural en la línea media, como la agenesia parcial o total del cuerpo calloso y la persistencia del cavum septum pellucidum.

En estudios gemelares⁴⁰ se observó que la dilatación de ventrículos es mayor en el gemelo afecto que en el hermano sano, pero en este también era algo mayor que controles sanos. Todo ello sugiere que un factor genético puede conllevar alteraciones del desarrollo cerebral normal y al aumento del tamaño del sistema ventricular; a ello se pueden sumar factores ambientales que, añadidos al factor genético inducen el desarrollo de esquizofrenia.

Por su parte la neuroimagen funcional comienza su aplicación en la investigación de la esquizofrenia inicialmente en condiciones de reposo, comparando el estado de supuesta "inactividad mental" del sujeto despierto, en decúbito supino y en condiciones ambientales de escasa estimulación luminosa. El hallazgo más célebre es el de la hipofrontalidad⁴¹⁻⁴⁷, menores índices de flujo sanguíneo en los lóbulos frontales respecto a los controles. A comienzos de los años noventa la hipótesis de la

hipofrontalidad cuenta con una veintena de estudios, de los cuales, quince replican este hallazgo, cuatro no detectan diferencias frente a controles sanos y un estudio detecta hiperfrontalidad. Pero la hipofrontalidad se detectó también en condiciones de activación cognitiva⁴⁸⁻⁵⁰, que emplean el conocido test de ordenamiento de las tarjetas de Wisconsin (WCST). Se evidencia que la ejecución de este test incrementa en probandos sanos el flujo sanguíneo en la corteza prefrontal dorsolateral que es considerablemente menor o no significativo en pacientes con esquizofrenia, quienes además logran rendimientos cuantitativa y significativamente menores en dicho test y cualitativamente distintos, al presentar característicamente más errores de tipo perseverativo.

La hipoactivación frontal no era debida a la cronicidad ni al tratamiento, ya que los estudios se realizan en primeros brotes de enfermedad y pacientes no tratados. Por el contrario la hipofrontalidad guarda relación con intensidad de los síntomas de tipo negativo⁴⁴. En cualquier caso los resultados apoyan la antigua hipótesis de la disfunción frontal en la esquizofrenia.

Sin embargo, pronto se observó que la función cerebral durante la ejecución del WCST es un problema algo más complejo que la mera participación prefrontal en condiciones normales, o la hipofrontalidad en la esquizofrenia. Por el contrario, en la ejecución normal del WCST, una compleja interacción de regiones corticales y subcorticales intervenían activándose, con incrementos del flujo o metabolismo de la corteza prefrontal, mientras que otras regiones se desactivaban compensatoriamente, por ejemplo en corteza de asociación polimodal, y además que regiones subcorticales también intervenían, modificando su actividad (flujo o metabolismo) en uno u otro sentido⁵⁰⁻⁵³. Paralelamente, la ejecución de este test en la esquizofrenia no se limitaba a un déficit de participación prefrontal sino que aquellas regiones que deberían modificar su actividad parecen presentar patrones diferentes especialmente relacionadas, incluso proporcionales, a la comisión de errores de tipo perseverativo, característicos en esta patología.

¿Por qué la hipofrontalidad mediante neuroimagen no llega a ser un parámetro de uso diagnóstico en la esquizofrenia?. Algunos estudios se cuestionaron la sensibilidad y especificidad de la hipofrontalidad y de otros hallazgos disfuncionales en la corteza frontotemporal en esta patología.

Para diferenciar la esquizofrenia de la normalidad, algunos estudios detectan que la hipofrontalidad es poco sensible aunque sí específica. Hay pacientes con esquizofrenia que pueden no presentar este u otros patrones disfuncionales y la hipofrontalidad se ha detectado tanto en diversos trastornos orgánicos o neurológicos, Parkinson, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Gilles de la Tourette, como en otros trastornos psiquiátricos, depresión unipolar, bipolar, trastorno obsesivo compulsivo, autismo, trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

La realidad clínica no suele precisar el planteamiento de diagnóstico diferencial entre esquizofrenia y alguno de los trastornos neurológicos anteriores. Y de hacerlo, el diagnóstico diferencial se basa en la clínica, por lo que la necesidad de pruebas de neuroimagen funcional para este propósito no es necesaria. Ocurre algo parecido en cuanto al diagnóstico diferencial entre esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos, aquí si pueden darse casos de trastornos limitrofes entre psicóticos y del humor. Ante un cuadro de trastornos de ideas entre obse-

sivas y de contenido bizarro o delirante, o ante un trastorno depresivo con síntomas psicóticos, podría ser deseable la existencia de parámetros de neuroimagen útiles para el diagnóstico diferencial. Sin embargo, como hemos comentado, la hipofrontalidad, por su escasa especificidad, o la hipoactividad de otras disfunciones regionales, descritas con menor frecuencia, distan de ser parámetros de interés para uso diagnóstico o pronóstico.

Ciertos logros han sido posibles por los avances de las propias técnicas de neuroimagen. Algunas mejoras en el caso del PET han sido la aplicación de instrumentos estadísticos como el *statistical parametric mapping* (spm). Una serie de técnicas para el análisis de imágenes funcionales que estudia las variaciones pixel por pixel, previa normalización estereotáctica de las imágenes obtenidas, y presenta los resultados del análisis generando una imagen en la que el valor de cada pixel es un cociente estadístico, por ejemplo un valor de t. Este procedimiento es de gran precisión estadística y topográfica. Supone una aportación extraordinariamente valiosa sobre las anteriores técnicas manuales, donde el investigador debía trazar las regiones de interés, sin clara precisión ni consenso entre los grupos de investigación pues difieren entre sí, al igual que los procedimientos semiautomáticos igualmente imprecisos.

El método *spm* permite detectar aquellas regiones cerebrales con variaciones significativas entre dos o varias situaciones cognitivas que interesa estudiar, para localizar de manera precisa qué regiones cerebrales se ven activadas o desactivadas de manera estadísticamente significativa, entre una tarea memorística y otra de reposo, o entre dos tareas de memoria semejantes pero con distinto nivel de dificultad.

Otro importante avance técnico ha sido la síntesis, disponiendo de la cámara de síntesis o ciclotrón, de radiotrazadores como el agua marcada con O¹⁵, que por su corta vida media permite mediciones repetidas bajo distintas condiciones y tareas, con lo que es un método idóneo para estudios bajo activación cognitiva.

La aplicación de la neuroimagen al estudio de receptores y neurotransmisión, a la disponibilidad de radiotrazadores que se unen a receptores dopaminérgicos, como el I¹²³ benzamida. Posteriormente se han incorporado radiotrazadores para los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}, como el carbonil-C¹¹. Por otra parte la posibilidad de superponer imágenes estructurales y funcionales, lo que se ha denominado multimodalidad, permitía estudiar si las posibles variaciones de flujo o metabolismo están relacionadas o son independientes de posibles alteraciones regionales estructurales.

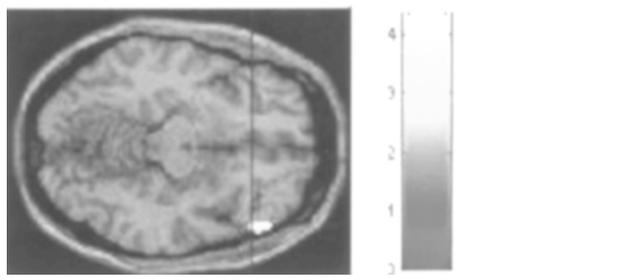
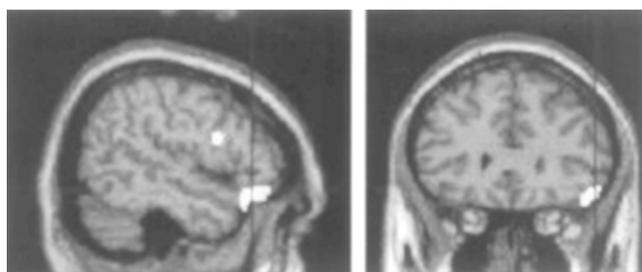
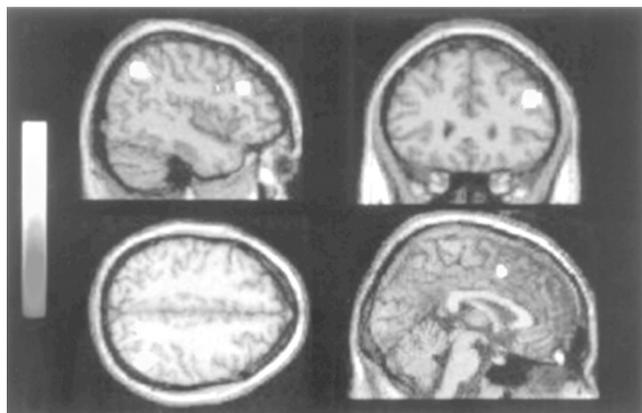
Finalmente, las aplicaciones funcionales de la propia resonancia magnética, denominada resonancia magnética funcional o RMf, tienen actualmente una gran aceptación para el estudio de las funciones cognitivas y emocionales. Al igual que con otras técnicas, se procede a la obtención de imágenes mientras el sujeto a estudio en el propio aparato ejecuta una determinada prueba o test. Las imágenes obtenidas dependerán de los cambios hemodinámicos desencadenados por la actividad. El método más ampliamente aplicado se basa en los cambios locales producidos por la variación de concentración de oxígeno y desoxihemoglobina, relacionados con la actividad neuronal. La aceptación de este procedimiento se debe a que la técnica no introduce radioactividad, puede realizarse cuantas veces se

estime, su resolución espacial y temporal es muy buena y no precisa de otros equipos que el de la propia RM.

En el caso de la investigación en la esquizofrenia se distinguen dentro de los estudios al menos tres enfoques: el estudio de la fisiopatología de síntomas psicóticos, el enfoque neuropsicológico y los estudios de neuroimagen y neurotransmisión.

En cuanto al primero de ellos, se trata de dilucidar no la fisiopatología de la enfermedad sino de fenómenos psicopatológicos discretos y claramente diferenciables. Es difícil delimitar

Figuras 1 y 2. Estudio de PET utilizando O15- agua en el que se observan las regiones en las que se incrementa la actividad (aumento significativo del flujo sanguíneo cerebral regional) en 10 controles sanos (Figura 1) y 10 pacientes con esquizofrenia (Figura 2). Se observa que los controles sanos (Figura 1) incrementan la actividad de regiones implicadas en la atención (cingulo anterior, área motora suplementaria, corteza parietal) mientras que los pacientes con esquizofrenia no se incrementan estas regiones sino que lo hacen especialmente regiones orbitofrontales cuando realizan una tarea que requiere un mayor esfuerzo de atención (contar sonidos mentalmente) en comparación con otra más sencilla (contar los sonidos que oye por auriculares). Se comprobó que ambos grupos realizaron adecuadamente esta tarea aunque los controles la realizaron con mayor exactitud.



tar cuando las variaciones de actividad, en determinadas regiones cerebrales, están en relación con un síntoma actualmente presente y no están influidos por la presencia de otras manifestaciones psicopatológicas concomitantes. En cualquier caso, algunos síntomas han facilitado más que otros su visualización mediante neuroimagen. Este es el caso de las alucinaciones auditivas, criterio y síntoma característico de las psicosis en general y de la esquizofrenia en particular. Un método experimental sencillo y que se ha aplicado con éxito, en la RMf y el PET, es que el paciente apriete un botón en distintos momentos en los que perciba alucinaciones. Las imágenes correspondientes a estos momentos se contrastan con las obtenidas en el sujeto donde no las percibe. También se han comparado con las obtenidas en probandos sanos mientras oían comentarios emitidos externamente. En ambos grupos se evidenció un patrón similar de activación bilateral de la corteza auditiva (áreas de Brodmann 40/41/42/22), pero en el caso de los pacientes con alucinaciones además se añadía a este patrón la activación de regiones límbicas, prefrontales y frontales⁵⁴. Este patrón era consistente con modelos experimentales previos.

Otro síntoma fundamental en la esquizofrenia, el pensamiento y discurso incoherente, también ha sido explorado mediante RMf, analizando las imágenes mientras se valoraba la intensidad de la disgregación del discurso de pacientes que interpretan láminas del test de las manchas de Rorschach⁵⁵. La proporción e intensidad de la disgregación del discurso se relacionaba inversamente con el nivel de actividad en el área de Wernicke, región fisiológicamente implicada en la comprensión del lenguaje.

Ciertamente se suman lentamente más estudios que abordan mediante técnicas funcionales otros síntomas de la esquizofrenia. Por ejemplo, síntomas positivos como las ideas delirantes o síntomas negativos como la anhedonia. También se han estudiado síntomas de psicopatología general como la agresividad e impulsividad, aplicando la RM con el modelo de tensor de difusión⁵⁶.

Sin embargo, el número de trabajos de neuroimagen en esquizofrenia que optan por el enfoque neuropsicológico supera al de estudio de síntomas. Probablemente porque este abordaje es más amplio, ya que aporta información valiosa sobre regiones cerebrales implicadas en las distintas funciones psicológicas en la normalidad y no sólo de estados psicopatológicos. Son muchas las contribuciones sobre funciones y disfunciones neuropsicológicas que clásicamente se habían destacado en la esquizofrenia y que ahora se estudian mediante diferentes paradigmas de neuroimagen.

El fracaso del paciente esquizofrénico para la ejecución determinadas tareas cognitivas se debe a la disfunción de un componente de *memoria de trabajo*, que sustenta la habilidad para representar, actualizar y mantener información adecuada al contexto y se explica por una escasa participación de una región de la corteza prefrontal dorsolateral, localizada en el área de 46 de Brodman⁵⁷. Otro trabajo concluye que en la esquizofrenia, ante tareas de memoria y reconocimiento falla la activación fisiológica de regiones prefrontales, límbicas y se activa, por el contrario, otras regiones corticales posteriores⁵⁸.

Otros estudios abordan centralmente las regiones relacionadas en tareas de atención en controles y en pacientes con

esquizofrenia⁵⁹⁻⁶⁰. Es destacable que la atención es una de las funciones cuya alteración había sido propuesta como síntoma fundamental por el propio Bleuler. Pues bien, estudios de neuroimagen detectan como ante tareas de atención sostenida hacia estímulos de contaje mental el cerebro sano precisa de la actividad de las regiones del cíngulo anterior (AB32), corteza prefrontal dorsolateral (BA 9 y 10) área motora suplementaria (BA6) y en las regiones parietales (BA40)⁵⁹. Por el contrario, en el cerebro esquizofrénico la activación parietal, cingular y de dichas regiones prefrontales dorsolaterales fracasa, mientras que otras regiones orbitofrontales pueden sobreactivarse aún cuando los rendimientos en las tareas concretas que se les piden se encuentren prácticamente dentro del rango de la normalidad⁶⁰ (Figuras 1 y 2).

En definitiva estos hallazgos sugieren la estrecha relación entre los fracasos neuropsicológicos con los respectivas alteraciones en los patrones de activación y han sustentado por ello modelos en la esquizofrenia que, bajo distintos nombres, subrayan la relación entre circuitos cerebrales y un procesamiento anómalo de la información^{61,62}. Bajo estas premisas, han aparecido más publicaciones^{61,62} que se adentran en la neuroimagen aplicada a la psiquiatría. Así, las mencionadas disfunciones entre regiones de la CPDL y parietal, estudios de neuroimagen con pruebas de RMNf y diferente tareas cognitivas se detectan también en personas con mayor riesgo por ser familiares de primer rango de pacientes con esquizofrenia, por lo que se han postulado como posibles regiones candidatas a la detección precoz de esquizofrenia⁶³. Por lo tanto, la neuroimagen se utiliza para detectar factores de riesgo. Un reciente estudio español⁶⁴, aborda el objetivo de la predicción del pronóstico de las psicosis, en este caso mediante el parámetro de la densidad de receptores D2 en el cuerpo estriado.

La neuroimagen en la investigación en la esquizofrenia

Un ejemplo ilustrativo es la aproximación de la neuroimagen funcional a la teorías de la neurotransmisión. La hipótesis hiperdopaminérgica en la fisiopatología de la esquizofrenia se sustentaba en parte en la aparición de cuadros psicóticos con la administración de fármacos con capacidad para incrementar la dopamina, como la anfetamina, la cocaína y la levodopa y, también, porque los antipsicóticos clásicos son antagonistas del receptores dopaminérgicos. A estos hallazgos se unen las evidencias de estudios de neuroimagen con radiotrazadores con afinidad para receptores D2⁶⁴, y que detectan un aumento de concentración de receptores D2 en el cuerpo estriado de pacientes con esquizofrenia. Por otra parte, los índices de mejoría, como la intensidad de síntomas positivos o el bienestar subjetivo⁶⁵, se relacionan con un porcentaje de ocupación de receptores de D2, que oscila entre un 70 y un 90%.

Sin embargo, la hipótesis hiperdopaminérgica parece insuficiente para explicar algunos fenómenos relacionados con distintos aspectos de la patología esquizofrénica. Los neurolépticos atípicos, como la clozapina, ejercen un potente efecto antipsicótico, comparable al de los clásicos, a pesar de tener una menor afinidad por receptores de tipo D2. Ello sugería que otros sistemas de neurotransmisión, como el serotoninérgico,

podrían estar implicados. La neurotransmisión serotoninérgica se ha estudiado recientemente desde que se han logrado sintetizar radiotrazadores afines a los receptores 5-HT. Con este avance se ha demostrado que la clozapina tiene afinidad por receptores 5-HT_{2A} y 5-HT₁⁶⁶. Esta afinidad sobre receptores de la serotonina, junto con afinidad menor por receptores dopaminérgicos, está probablemente asociada a su perfil atípico, mayor eficacia sobre los síntomas negativos y menor aparición de efectos de tipo extrapiramidal que los antipsicóticos clásicos.

La confluencia de las líneas de neuroimagen, genética, neuropsicológica y neuroquímica en el estudio de la esquizofrenia ha empezado a dar frutos. En concreto el grupo de Weinberger^{67,68} ha estudiado desde estas diversas perspectivas el papel que desempeña en la esquizofrenia la enzima cateco-orto-metil-transferasa (COMT), enzima que cataboliza neurotransmisores como la dopamina o la noradrenalina.

Según los estudios genéticos sobre esta enzima en el ser humano, pueden presentarse dos versiones de la COMT, en función de la presencia de una Adenina (A) o una Guanina (G) en el codón 158. Una versión contiene el genotipo AA, que codifica para metionina en esa posición y otra versión contiene el genotipo GG, que codifica para valina. Todos heredamos dos copias del gen COMT, una de cada uno de nuestros padres. Dependiendo de la mezcla de variaciones los genes de la COMT que heredamos pueden ser genotipo met/met, val/val, o val/met. Y cada una puede tener ventajas y desventajas. En concreto la forma val/val tiene la desventaja de ser termooestable a temperatura corporal con lo que cataboliza más la dopamina, por lo tanto hay menor disponibilidad y una actividad más deficiente de dopamina en lugares como la corteza prefrontal dorsolateral. Esto se manifiesta ante tareas cognitivas de memoria de trabajo, como el WCST; las personas con este genotipo presentan una ejecución con menores rendimientos y, paralelamente, un fracaso en la activación cerebral que resulta menos eficiente que aquellas personas con genotipo val/met o, especialmente, met/met. Este dato se ha evidenciado en diferentes grupos de población: pacientes con esquizofrenia, familiares de los pacientes y controles. Se han evidenciado rendimientos menores en los pacientes respecto a sus familiares sanos y en éstos a su vez también menores que en otros controles. Por lo tanto, este tipo de investigaciones han logrado mostrar cómo un efecto de un gen puede afectar al procesamiento cerebral de información, y cómo puede traducirse en una mayor vulnerabilidad al padecimiento de la esquizofrenia.

En resumen, desde hace dos décadas múltiples aportaciones evidencian que la esquizofrenia tiene un origen genético, que hay alteraciones neurofisiológicas (P300), de la memoria de trabajo, presencia de complicaciones obstétricas e insultos perinatales, alteraciones volumétricas en el sistema límbico, dilatación ventricular, hipofrontalidad, y activación del área de Brodman 40/41/42/22 en las alucinaciones.

Actualmente, la confluencia de las diferentes líneas de investigación comienza a producir avances que marcaran la trayectoria futura de la investigación biológica de la esquizofrenia. De momento ya han aparecido los primeros estudios que relacionan la influencia que ejercen determinados genotipos de genes candidatos, sobre las alteraciones

neurofisiológicas, ejecución de test de memoria de trabajo, variaciones estructurales, funcionales y psicopatológicas en pacientes con esquizofrenia, individuos de alto riesgo y personas sanas. Estos trabajos sugieren que es posible detectar individuos más vulnerables al padecimiento de este grave trastorno mental.

La investigación conjunta desde diversas líneas de investigación ha iniciado un enfoque multidisciplinar para encontrar la etiología y el tratamiento de la esquizofrenia, que haga posible en el futuro la prevención de ésta grave enfermedad y sus secuelas en la persona, la familia y el entorno del paciente.

Bibliografía

- Kraepelin E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. 5ª ed, Barth 1896.
- Bleuler E. *Demencia precoz. El grupo de las esquizofrenias*. Ed. Hormé, 1960.
- Asociación Mundial de Psiquiatría. *Enseñanza y aprendizaje de la esquizofrenia. Un programa educativo de la Asociación Mundial de Psiquiatría*, 1994.
- Hallmayer J, Kennedy JL, Wetterberg L, Sjogren B, Kidd KK, Cavalli-Sforza LL. Exclusion of linkage between the serotonin2 receptor and schizophrenia in a large Swedish kindred. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:216-9.
- Moises HW, Gelernter J, Giuffra LA, Zarcone V, Wetterberg L, Civelli O, et al. No linkage between D2 dopamine receptor gene region and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:643-7.
- Kennedy JL, Giuffra LA, Moises HW, Wetterberg L, Sjogren B, Cavalli-Sforza LL, et al. Molecular genetic studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1989;15:383-91.
- Kennedy JL, Giuffra LA, Moises HW, Cavalli-Sforza LL, Pakstis AJ, Kidd JR, et al. Evidence against linkage of schizophrenia to markers on chromosome 5 in a northern swedish pedigree. *Nature* 1988;336:167-70.
- Shenton ME, Faux SF, McCarley RW, Ballinger R, Coleman M, Torello M, et al. Correlations between abnormal auditory P300 topography and positive symptoms in schizophrenia: a preliminary report. *Biol Psychiatry* 1989;25:710-6.
- Ford JM, Gray M, Whitfield SL, Turken AU, Glover G, Faustman WO, et al. Acquiring and inhibiting prepotent responses in schizophrenia: event-related brain potentials and functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:119-29.
- Dawson ME, Nuechterlein KH. Psychophysiological dysfunctions in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophr Bull* 1984;10:204-32.
- Pae JS, Kwon JS, Youn T, Park HJ, Kim MS, Lee B, et al. LORETA imaging of P300 in schizophrenia with individual MRI and 128-channel EEG. *Neuroimage* 2003;20:1552-60.
- Light GA, Braff DL. Measuring P50 suppression and prepulse inhibition in a single recording session. *Am J Psychiatry* 2001;158:2066-8.
- Patterson JV, Jin Y, Gierczak M, Hetrick WP, Potkin S, Bunney WE, et al. Effects of temporal variability on p50 and the gating ratio in schizophrenia: a frequency domain adaptive filter single-trial analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:57-64.
- Blackwood DH, Young AH, McQueen JK, Martin MJ, Roxborough HM, Muir WJ, et al. Magnetic resonance imaging in schizophrenia: altered brain morphology associated with P300 abnormalities and eye tracking dysfunction. *Biol Psychiatry* 1991;30:753-69.
- Blackwood DH, St Clair DM, Muir WJ, Duffy JC. Auditory P300 and eye tracking dysfunction in schizophrenic pedigrees. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:899-909.
- Gur RE. Left hemisphere dysfunction and left hemisphere overactivation in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1978;87:226-38.
- George L, Neufeld RWJ. Attentional resources and hemispheric functional asymmetry in schizophrenia. *Br J Clin Psychol* 1987;26:35-45.
- Ellis HD, de Pauw KW, Christodoulou GN, Papageorgiou L, Milne AB, Joseph AB. Responses to facial and non-facial stimuli presented tachistoscopically in either or both visual fields by patients with the Capgras delusion and paranoid schizophrenics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:215-9.
- Levin S, Yurgelun-Todd D, Craft S. Contributions of clinical neuropsychology to the study of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1989;98:341-56.
- Kolb B, Wishaw IQ. Performance of schizophrenic patients on tests sensitive to left or right frontal, temporal, or parietal function in neurological patients. *J Nerv Ment Dis* 1983;171:435-43.
- Portnoff LA, Golden CJ, Snyder TJ, Gustavson JL. Deficits of ideokinetic praxis in chronic schizophrenics on a modified version of the Luria-Nebraska Motor Scale. *Int J Neurosci* 1982;16:151-8.
- DeLisi LE, Sakuma M, Kushner M, Finer DL, Hoff AL, Crow TJ. Anomalous cerebral asymmetry and language processing in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997;23:255-71.
- Korsakov IA. Psychophysiological characteristics of visual perception of schizophrenic patients with polarization of the occipital and frontal cortex. *Neurosci Behav Physiol* 1989;19:135-8.
- Nieuwenstein MR, Aleman A, de Haan EH. Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. Wisconsin Card Sorting Test. Continuous Performance Test. *J Psychiatr Res* 2001;35:119-25.
- Laurent A, Saoud M, Bougerol T, d'Amato T, Anchisi AM, Biloa-Tang M, et al. Attentional deficits in patients with schizophrenia and in their non-psychotic first-degree relatives. *Psychiatry Res* 1999;89:147-59.
- Strandburg RJ, Marsh JT, Brown WS, Asarnow RF, Guthrie D, Harper R, et al. Continuous-processing related ERPS in adult schizophrenia: continuity with childhood onset schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;45:1356-69.
- Moelter ST, Hill SK, Ragland JD, Lunardelli A, Gur RC, Gur RE, et al. Controlled and automatic processing during animal word list generation in schizophrenia. *Neuropsychology* 2001;15:502-9.
- Burgess PW, Shallice T. Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia* 1996;34:263-72.
- Shallice T, Burgess PW, Frith CD. Can the neuropsychological case-study approach be applied to schizophrenia? *Psychol Med* 1991;21:661-73.
- Heaton HK, Cheloune GJ, Tally JL, Kay GG, Curtiss G. Wisconsin Card Sorting Test manual revised and expanded. Odessa, FL: *Psychological Assessment Resources*; 1993.
- Mednick SA, Parnas J, Schulsinger F. The Copenhagen High-Risk Project, 1962-86. *Schizophr Bull* 1987;13:485-95.
- Bogerts B. The neuropathology of schizophrenic diseases: historical aspects and present knowledge. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249(suppl 4):2-13.
- Falkai P, Honer WG, David S, Bogerts B, Majtenyi C, Bayer TA. No evidence for astrogliosis in brains of schizophrenic patients. A post-mortem study. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1999;25:48-53.
- Akbarian S, Vinuela A, Kim JJ, Potkin SG, Bunney WE, Jones EG. Distorted distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase neurons in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:178-87.

35. Akbarian S, Bunney WE Jr, Potkin SG, Wigal SB, Hagman JO, Sandman CA, *et al.* Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:169-77.
36. Weinberger DR. Computed tomography (CT) findings in schizophrenia: speculation on the meaning of it all. *J Psychiatr Res* 1984;18:477-90.
37. Marenco S, Weinberger DR. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grave. *Dev Psychopathol* 2000;12:501-27.
38. Wolf SS, Hyde TM, Weinberger DR. Neurobiology of schizophrenia. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1993;6:86-92.
39. Wolf SS, Hyde TM, Weinberger DR. Malformations of the septum pellucidum: two distinctive cases in association with schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 1994;19:140-4.
40. McNeil TF, Cantor-Graae E, Weinberger DR. Relationship of obstetric complications and differences in size of brain structures in monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:203-12.
41. Weinberger DR, Berman KF. Speculation on the meaning of cerebral metabolic hypofrontality in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988;14:157-68.
42. Wuebben Y, Winterer G. Hypofrontality a risk-marker related to schizophrenia? *Schizophr Res* 2001;48:207-17.
43. Manoach DS, Press DZ, Thangaraj V, Searl MM, Goff DC, Halpern E, *et al.* Schizophrenic subjects activate dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task, as measured by fMRI. *Biol Psychiatry* 1999; 45:1128-37.
44. Wolkin A, Sanfilippo M, Wolf AP, Angrist B, Brodie JD, Rotrosen J. Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:959-65.
45. Andreasen NC, Rezaei K, Alliger R, Swayze VW, Flaum M, Kirchner P, *et al.* Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry* 1992;42:943-58.
46. Clegghorn JM, Garnett ES, Nahmias C, Firnau G, Brown GM, Kaplan R, *et al.* Increased frontal and reduced parietal glucose metabolism in acute untreated schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989;28:119-33.
47. Buchsbaum MS, Wu JC. Hypofrontality in schizophrenia as assessed by PET. *Am J Psychiatry* 1987;144:122-3.
48. Ramsey NF, Koning HA, Welles P, Cahn W, van der Linden JA, Kahn RS. Excessive recruitment of neural systems subserving logical reasoning in schizophrenia. *Brain* 2002;125:1793-807.
49. Parellada E, Catafau AM, Bernardo M, Lomena F, Catarineu S, Gonzalez-Monclus E. The resting and activation issue of hypofrontality: a single photon emission computed tomography study in neuroleptic-naive and neuroleptic-free schizophrenic female patients. *Biol Psychiatry* 1998;44:787-90.
50. Parellada E, Catafau AM, Bernardo M, Lomena F, Gonzalez-Monclus E, Setoain J. Prefrontal dysfunction in young acute neuroleptic-naive schizophrenic patients: a resting and activation SPECT study. *Psychiatry Res* 1994;55:131-9.
51. Tien AY, Schlaepfer TE, Orr W, Pearlson GD. SPECT brain blood flow changes with continuous ligand infusion during previously learned WCST performance. *Psychiatry Res* 1998;82:47-52.
52. Volz HP, Hubner G, Rzanny R, Rosser G, Preussler B, Eichhorn M, *et al.* High-energy phosphates in the frontal lobe correlate with Wisconsin Card Sort Test performance in controls, not in schizophrenics: a ³¹P-magnetic resonance spectroscopic and neuropsychological investigation. *Schizophr Res* 1998; 31:37-47.
53. Volz HP, Gaser C, Hager F, Rzanny R, Mentzel HJ, Kreitschmann-Andermahr I, *et al.* Brain activation during cognitive stimulation with the Wisconsin Card Sorting Test--a functional MRI study on healthy volunteers and schizophrenics. *Psychiatry Res* 1997; 75:145-57.
54. Copolov DL, Seal ML, Maruff P, Ulusoy R, Wong MT, Tochon-Danguy HJ, *et al.* Cortical activation associated with the experience of auditory hallucinations and perception of human speech in schizophrenia: a PET correlation study. *Psychiatry Res* 2003; 122:139-52.
55. Kircher TT, Liddle PF, Brammer MJ, Williams SC, Murray RM, McGuire PK. Neural correlates of formal thought disorder in schizophrenia: preliminary findings from a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:769-74.
56. Hoptman MJ, Volavka J, Johnson G, Weiss E, Bilder RM, Lim KO. Frontal white matter microstructure, aggression, and impulsivity in men with schizophrenia: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 2002;52:9-14.
57. Barch DM, Carter CS, Braver TS, Sabb FW, MacDonald A, Noll DC, *et al.* Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naive patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:280-8.
58. Crespo-Facorro B, Wiser AK, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Boles Ponto LL, *et al.* Neural basis of novel and well-learned recognition memory in schizophrenia: a positron emission tomography study. *Hum Brain Map* 2001;12:219-31.
59. Ortuño F, Ojeda N, Arbizu J, Lopez P, Marti-Climent JM, Penuelas I, *et al.* Sustained attention in a counting task: normal performance and functional neuroanatomy. *Neuroimage* 2002; 17:411-20.
60. Ojeda N, Ortuño F, Arbizu J, Lopez P, Marti-Climent JM, Penuelas I *et al.* Functional neuroanatomy of sustained attention in schizophrenia: contribution of parietal cortices. *Hum Brain Mapp* 2002;17:116-30.
61. Braff DL. Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993;19:233-59.
62. Andreasen NC, Nopoulos P, O'Leary DS, Miller DD, Wassink T, Flaum M. Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol Psychiatry* 1999; 46:908-20.
63. Keshavan MS, Dick E, Mankowski I, Harenski K, Montrose DM, Diwadkar V, *et al.* Decreased left amygdala and hippocampal volumes in young offspring at risk for schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;58:173-83.
64. Perez V, Catafau AM, Corripio I, Martin JC, Alvarez E. Preliminary evidence of striatal D2 receptor density as a possible biological marker of prognosis in naive schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:767-70.
65. de Haan L, van Bruggen M, Lavalaye J, Booij J, Dingemans PM, Linszen D. Subjective experience and D2 receptor occupancy in patients with recent-onset schizophrenia treated with low-dose olanzapine or haloperidol: a randomized, double-blind study. *Am J Psychiatry* 2003;160:303-9.
66. Chou YH, Halldin C, Farde L. Occupancy of 5-HT_{1A} receptors by clozapine in the primate brain: a PET study. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;166:234-40.
67. Goldberg TE, Egan MF, Gscheidle T, Coppola R, Weickert T, Kolachana BS, *et al.* Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:889-96.
68. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, *et al.* Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:6917-22.