

This file has been cleaned of potential threats.

If you confirm that the file is coming from a trusted source, you can send the following SHA-256 hash value to your admin for the original file.

083ffde1d4f1296f2de82fae80110ebb698d72b0536f1252d8345428968a3a55

To view the reconstructed contents, please SCROLL DOWN to next page.

EMEL-SJD

(Estudio con Magnetoencefalografía
en Esquizofrenia según Liddle –
Hospital de San Juan de Dios)

INTRODUCCIÓN

Relevancia de la investigación propuesta

En 1987 Peter Liddle y colaboradores¹², en una serie de experimentos clínicos utilizando fenomenología, neuropsicología y resonancia magnética funcional (RMNf), propusieron tres formas genéricas de la esquizofrenia³:

- con distorsión de la realidad
- desorganizada⁴
- con retardo psicomotor⁵

¹ Liddle, P. F. (1987). “The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy.” *Br J Psychiatry* **151**: 145-51.

² Liddle, P. F. (1987). “Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction.” *Psychol Med* **17**(1): 49-57.

³ Liddle, P. F. and T. R. Barnes (1990). “Syndromes of chronic schizophrenia.” *Br J Psychiatry* **157**: 558-61.

⁴ Recientemente una revisión sistemática y un meta-análisis sobre genética de la esquizofrenia han dado más peso a este subgrupo. Rietkerk, T., M.P. Boks et al. (2008). “The genetics of symptom dimensions of schizophrenia: Review and meta-analysis.” *Schizophr Res* **102**(1-3): 197-205.

⁵ Semkowska, M., M. A. Bedard, et al. (2001). “[Hypofrontality and negative symptoms in schizophrenia: synthesis of anatomic and neuropsychological knowledge and ecological perspectives].” *Encephale* **27**(5): 405-15.

En 1992 esta clasificación fue revalidada mediante ulteriores estudios de neuroimagen⁶⁷ y estadística multivariante⁸. Series largas de pacientes también apuntaban en la dirección del modelo de factor triple⁹ y desechaban la clasificación dual de Tim Crow¹⁰. Un meta-análisis de todos los estudios sobre los síntomas de esquizofrenia confirma que la mejor clasificación fenomenológica es, precisamente, la propuesta por Peter Liddle¹¹. La gran ventaja de la clasificación de Liddle estriba en su fundamentación neurobiológica y la integración estos fundamentos con su neuropsicología¹². Las nosologías al uso, tanto la DSM como la CIE, han seguido clasificaciones de la esquizofrenia basadas puramente en constructos clínicos y con una notable inercia histórica, pero carecen de una fundamentación etiopatogénica en su formulación.

Hasta ahora nadie ha intentado comprobar si marcadores neurofisiológicos más sofisticados, como la magnetoencefalografía (MEG), confirman o apoyan la clasificación propuesta por Liddle¹³.

Fundamentación

La esquizofrenia es una enfermedad compleja y heterogénea, con una etiología

⁶ Liddle, P. F. (1992). "Regional brain abnormalities associated with specific syndromes of persistent schizophrenic symptoms." *Clin Neuropharmacol* **15 Suppl 1 Pt A**: 401A-402A.

⁷ Liddle, P. F. (1992). "PET scanning and schizophrenia--what progress?" *Psychol Med* **22**(3): 557-60.

⁸ Liddle, P. F. (1992). "Syndromes of schizophrenia on factor analysis." *Br J Psychiatry* **161**: 861.

⁹ Brekke, J. S., J. A. DeBonis, et al. (1994). "A latent structure analysis of the positive and negative symptoms in schizophrenia." *Compr Psychiatry* **35**(4): 252-9.

¹⁰ Crow, T.J. (1980). Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *Br J Psychiatry* **137**: 383-6.

¹¹ Smith, D. A., C. M. Mar, et al. (1998). "The structure of schizophrenic symptoms: a meta-analytic confirmatory factor analysis." *Schizophr Res* **31**(1): 57-70.

¹² Liddle, P. F., K. J. Friston, et al. (1992). "Cerebral blood flow and mental processes in schizophrenia." *J R Soc Med* **85**(4): 224-7.

¹³ Hay algunos intentos utilizando EEG y potenciales evocados en esquizofrenia temprana. Groom, M. J., A. T. Bates, et al. (2008). "Event-related potentials in adolescents with schizophrenia and their siblings: a comparison with attention-deficit/hyperactivity disorder." *Biol Psychiatry* **63**(8): 784-92.

y fisiopatología todavía no suficientemente elucidadas¹⁴¹⁵¹⁶, hasta el punto de que muchos autores hablan de esquizofrenias o de espectro de la esquizofrenia¹⁷. En este espectro los aspectos neurofisiológicos del fenotipo esquizofrénico son clave¹⁸.

La complejidad cerebral es un marcador del estado basal del cerebro. Esta complejidad puede ser analizada de varias maneras, pero la propuesta por Lempel y Ziv es frecuentemente usada en enfermedades psiquiátricas. En el caso de la esquizofrenia la complejidad basal está aumentada¹⁹ y dicha complejidad parece disminuir cuando la esquizofrenia es tratada y mejora²⁰. Nuestro grupo ha usado con éxito esta medida para comprobar el funcionamiento de fármacos en el trastorno de hiperactividad²¹, y existe evidencia de neuroimagen acerca del efecto de los antipsicóticos en la zona frontal²², algo para lo que la clasificación de Liddle se muestra particularmente útil.

Por otro lado se sabe que la conectividad cerebral está alterada en la esquizofrenia²³²⁴²⁵²⁶²⁷. Esta deficiente conectividad parece estar implicada en el

¹⁴ Kasai, K., A. Iwanami et al. (2002). Neuroanatomy and neurophysiology in schizophrenia. Neurosci Res **43**(2): 93-110.

¹⁵ Walker, E., L. Kestler et al. (2004). Schizophrenia: etiology and course. Annu Rev Psychol **55**: 401-30.

¹⁶ Hirayasu, Y. (2007). Brain imaging in schizophrenia. Neuropathology **27**(6): 601-3.

¹⁷ Liddle, P., W. T. Carpenter, et al. (1994). "Syndromes of schizophrenia. Classic literature." Br J Psychiatry **165**(6): 721-7.

¹⁸ Thaker, G.K. (2008). Neurophysiological endophenotypes across bipolar and schizophrenia psychosis. Schizophr Bull **34**(4): 760-73.

¹⁹ Loh, M., E.T. Rolls and G. Deco. A Dynamical Systems Hypothesis of Schizophrenia. PLoS Comput Biol **3**(11): e228. doi:10.1371/journal.pcbi.0030228.

²⁰ Li, Y., S. (2008). Tong et al. Abnormal EEG complexity in patients with schizophrenia and depression. Clin Neurophysiol **119**(6): 1232-41.

²¹ Fernández, A., T. Ortiz et al. En prensa.

²² Lane, C. J., E. T. Ngan, et al. (2004). "Immediate effects of risperidone on cerebral activity in healthy subjects: a comparison with subjects with first-episode schizophrenia." J Psychiatry Neurosci **29**(1): 30-7.

²³ Ioannides, A.A., V. (2004) Poghosyan et al. Real-time neural activity and connectivity in healthy individuals and schizophrenia patients. Neuroimage **23**(2): 473-82.

síndrome de desorganización²⁸ y, puede también, en el síndrome negativo de la esquizofrenia. La sincronización del cerebro en controles normales con estímulos a la misma frecuencia y la recuperación pronta de esta sincronización tras la introducción de un estímulo extemporáneo se considera un marcador de conectividad cerebral. Nuestro grupo tiene experiencia en la aplicación de este tipo de tarea a otras enfermedades psiquiátricas.

Antecedentes de estudios similares

La MEG es una técnica que permite medir campos magnéticos del cerebro y que se ha probado útil en el estudio de algunas enfermedades psiquiátricas^{29,30} tales como el Alzheimer³¹, trastorno obsesivo-compulsivo^{32,33}, depresión³⁴, síndrome de

²⁴ Calhoun, V. D., K. A. Kiehl, et al. (2004). "Aberrant localization of synchronous hemodynamic activity in auditory cortex reliably characterizes schizophrenia." Biol Psychiatry **55**(8): 842-9.

²⁵ Mendrek, A., K. R. Laurens, et al. (2004). "Changes in distributed neural circuitry function in patients with first-episode schizophrenia." Br J Psychiatry **185**: 205-14.

²⁶ Mendrek, A., K. A. Kiehl, et al. (2005). "Dysfunction of a distributed neural circuitry in schizophrenia patients during a working-memory performance." Psychol Med **35**(2): 187-96.

²⁷ Stip, E., C. Fahim, et al. (2005). "Neural correlates of sad feelings in schizophrenia with and without blunted affect." Can J Psychiatry **50**(14): 909-17.

²⁸ Josin, G. M. and P. F. Liddle (2001). "Neural network analysis of the pattern of functional connectivity between cerebral areas in schizophrenia." Biol Cybern **84**(2): 117-22.

²⁹ Reite, M., P. Teale and D.C. Rojas. (1999). Magnetoencephalography: applications in psychiatry. Biol Psychiatry **45**(12): 1553-63.

³⁰ Banaschewski, T. and D. Brandeis. (2007). Annotation: what electrical brain activity tells us about brain function that other techniques cannot tell us - a child psychiatric perspective. J Child Psychol Psychiatry **48**(5): 415-35.

³¹ Gómez, C., R. Hornero et al. (2007). Analysis of the magnetoencephalogram background activity in Alzheimer's disease patients with auto-mutual information. Comput Methods Programs Biomed **87**(3): 239-47.

³² Amo, C., A. Fernández et al. (2006). Paroxysmal MEG activity in obsessive compulsive patients without SSRIs therapy. Eur Psychiatry **21**(2): 139-41.

³³ Maihöfner C, Sperling et al. (2007). Spontaneous magnetoencephalographic activity in patients with obsessive-compulsive disorder. Brain Res **1129**(1): 200-5.

³⁴ Hunter, A.M., I.A. Cook and A.F. Leuchter AF. (2007). The promise of the quantitative electroencephalogram as a predictor of antidepressant treatment outcomes in major depressive disorder. Psychiatr Clin North Am **30**(1): 105-24.

hiperactividad e/o inatención³⁵, y esquizofrenia³⁶³⁷, aparte de su uso más clásico en epilepsia³⁸. En algunos de los trastornos anteriormente mencionados, entre ellos la esquizofrenia, ha sido usada para estudiar también el efecto de antipsicóticos.

La novedad de nuestra propuesta estriba en que hasta ahora nadie ha investigado si la MEG es un marcador neurobiológico que apoya o contradice la clasificación de Liddle. Es relevante reseñar que en los últimos años ha habido un interés creciente por los modelos de 3 dimensiones (Liddle) y de 6 dimensiones de la esquizofrenia.

Resumen de los hallazgos de Liddle³⁹

En la siguiente tabla se sintetizan los hallazgos de Liddle y colaboradores en relación a los tres síndromes básicos de esquizofrenia propuestos por ellos (algunos símbolos y abreviaturas⁴⁰):

³⁵ Mulas, F., A. Capilla et al. (2006). Shifting-related brain magnetic activity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* **59**(4): 373-9.

³⁶ Rockstroh, B., M. Junghöfer et al. (2006). Electromagnetic brain activity evoked by affective stimuli in schizophrenia. *Psychophysiology* **43**(5): 431-9.

³⁷ Stam, C.J. and J.C. Reijneveld. (2007). Graph theoretical analysis of complex networks in the brain. *Nonlinear Biomed Phys* **5**;1(1):3.

³⁸ Knowlton, R.C. and J. Shih. (2004). Magnetoencephalography in epilepsy. *Epilepsia* **45** Suppl 4: 61-71.

³⁹ Santos JM. En prensa.

⁴⁰ ∅ = flujo
L = izquierdo
R = derecho

<i>Síndromes</i>	<i>Pobreza psicomotora</i>	<i>Desorganización</i>	<i>Distorsión de la realidad</i>
<p><i>Base neuroanatómico-fisiológica</i> ↑∅</p> <p><i>Base neuroanatómico-fisiológica</i> ↓∅</p>	<p>↑∅ cabeza caudado (recibe proyecciones de cortex PF DL)</p> <p>L PF/F* extends to medial PF and ant cingulate cortex</p> <p>↓∅ <u>L parietal</u></p>	<p>↑∅ R cíngulo anterior*</p> <p>↑∅ DM tálamo</p> <p><u>córtex R PF ventral**</u></p> <p>↓∅ córtex asociación parietal bilateral</p> <p>↓∅ área Broca (relativo)</p>	<p>↑∅ L giro parahipocámpico (medio-temporal)*</p> <p>↑∅ L estriado</p> <p>↓∅ post-cíngulo</p> <p>↓∅ córtex temporal L lateral</p>
<i>Lateralización preeminente</i>	L {hipofrontalidad ⁴¹ } pero hay algunos cambios en R; lateralidad sólo asunto de intensidad	R	L
<i>Neuropsicología</i>	*Fallo de generación de palabras e iniciación de movimientos	*aspectos de atención **supresión inefectiva, irrelevante o inapropiada (estímulos mentales o actividad mental → pacientes tienen dificultades supresión estímulos irrelevantes)	* Fallo de la monitorización interna → delirios y alucinaciones por fallo reconocimiento actos generados internamente
<i>Associated with</i>	Síntomas negativos (-)	Trastorno formal del pensamiento (TFP)	Síntomas positivos (+)
<i>Correlaciones clínicas</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Pobreza del habla • ↓ movimientos espontáneos • Expresión facial no-cambiante, pobreza de gestos expresivos, falta de inflexión vocal, carencia de respuesta afectiva • Afecto plano [inactividad, similar a catatonia] 	<ul style="list-style-type: none"> • TFP (y pobreza contenido del habla) • Tendencia a distracción • Afecto inapropiado 	<ul style="list-style-type: none"> • Alucinaciones auditivas⁴² • Delirios (st persecutorios y de referencia)
<i>Test neuropsicológico usado</i>	WCST-Wiscosin Card Sorting Test	Stroop	Monitorización interna mediante movimientos oculares

⁴¹ Se ve más a menudo en pacientes crónicos y asociado a inactividad y síntomas catatónicos. En sujetos normales hay un aumento de la actividad prefrontal (PF) cuando están involucrados en la generación interna de acciones.

⁴² Los pacientes que sufren alucinaciones auditivas mostraron un ↑ ∅ en el área de Broca y ↑ ∅ en el lado izquierdo de los córtex frontal y temporal. La monitorización del “habla interna” por áreas en la zona izquierdo-medial y parte superior del temporal puede estar alterada.

Hallazgos anticipados

Es difícil especular acerca de estos, dada la escasez de estudios con MEG en este área.

En todo caso existen deficiencias en la conectividad neuronal en la esquizofrenia⁴³. Esta conectividad neuronal puede ser medida mediante paradigmas MEG, como los que nosotros proponemos. Otros autores han demostrado con casos aislados que esto puede ser un abordaje interesante⁴⁴.

Nuestro proyecto intenta demostrar si los parámetros MEG permiten diferenciar los grupos de Liddle o, al menos, alguno de ellos. El siguiente paso lógico sería determinar si la respuesta a los fármacos antipsicóticos en estos subgrupos es medible mediante MEG.

OBJETIVOS

General

Comprobar si la MEG permite diferenciar entre los grupos propuestos por Liddle en pacientes con esquizofrenia crónica, y a estos en general de individuos sanos.

Específicos

1. Comparar los datos MEG en grupos de esquizofrénicos en su conjunto con sanos.

⁴³ Begré, S. and T. Koenig, (2008). Cerebral disconnectivity: an early event in schizophrenia. *Neuroscientist* **14**(1): 19-45.

⁴⁴ Josin, G. M. and P. F. Liddle (2001). "Neural network analysis of the pattern of functional connectivity between cerebral areas in schizophrenia." *Biol Cybern* **84**(2): 117-22.

2. Comparar los datos MEG entre cada uno de los 3 subgrupos de esquizofrenia con el grupo control (sanos), y ver en qué parámetros MEG cada uno de los subgrupos de esquizofrénicos se desvían más de los sanos.

MEDIDAS

- Variable independiente: medidas MEG de complejidad LZC y de conectividad mediante paradigma de sincronización con estímulo visual extemporáneo

- PANSS
- Medición clínica mediante el módulo de psicosis del SCAN
- Medidas neuropsicológicas
 - ▶ Wiscosin
 - ▶ Stroop
- Electrooculograma

ASPECTOS BIOÉTICOS

Este es un protocolo **sin** intervención farmacológica.

Este protocolo será sometido a los comités de bioética de la red de Hospitales de San Juan de Dios en España y al del Hospital Clínico Universitario San Carlos (Madrid).

MÉTODOS

Selección de la muestra y estrategia de asignación

Serie de pacientes escogidos de manera aleatoria entre pacientes del Hospital Psiquiátrico de San Juan de Dios (Ciempozuelos, Madrid), previamente diagnosticados de esquizofrenia. La aleatorización se obtendrá mediante asignación por un proceso

de randomización informático de todos aquellos pacientes diagnosticados de esquizofrenia.

Se comprobará y revalidará, en su caso, el diagnóstico mediante una entrevista psiquiátrica semiestructurada, concretamente el módulo de psicosis del SCAN. Si el paciente seleccionado no tuviera el diagnóstico de esquizofrenia mediante la entrevista semiestructurada, no será incluido en el estudio.

El grupo control está basado en sujetos similares en rango de edad y sexo a los casos sin padecimiento psiquiátrico ni padecimiento médico alguno. Se reclutarán entre voluntarios durante aproximadamente el mismo período en que se realice el estudio MEG entre los pacientes esquizofrénicos.

Consentimiento

Los pacientes serán informados y un consentimiento por escrito será obtenido. Caso de que la elección de los pacientes recaiga sobre pacientes incapacitados, se obtendrá consentimiento informado de su representante legal.

Tamaño de la muestra

Actualmente no existe ningún estudio previo realizado en esta patología, por tanto no es posible contar con datos que nos puedan ayudar a estimar el poder de la muestra de pacientes seleccionada.

Este estudio se plantea como un estudio piloto. Existen trabajos previos en otras patologías utilizando técnicas de donde se han reclutado muestras en torno a 20-60 pacientes⁴⁵, si bien estos números pueden encarecer un estudio preliminar en demasía.

⁴⁵ Hulley, SB, Cummings SR, Brownner WS, Grady DG y Newman TB. Designing Clinical Research. Wolters Kluwer, Filadelfia. 3ª edición, 2007. 65-94.

Los estudios previos más parecidos sólo tienen casos aislados⁴⁶. Nosotros proponemos una N = 21 y 10 controles. La literatura científica disponible, incluso en revistas con un factor de impacto considerable en esta área (p. ej., *Brain*⁴⁷ o *Neurology*⁴⁸), publica frecuentemente estudios de neuroimagen con 7-12 casos. Incluso hay estudios con 6 casos que llegan a alcanzar revistas del prestigio de *Neuron*⁴⁹. No es por tanto descabellado hacer un estudio de 20-21 pacientes (7 por subgrupo, 3 subgrupos). De hecho una muestra en torno a 20 en estudios de neuroimagen es bastante considerable.

Asignación de tareas

Las mediciones clínicas mediante entrevistas semiestructuradas serán obtenidas por los Dres JMM y JMS.

Las pruebas neuropsicológicas serán administradas por los Dres FM y TO (Centro MEG) en colaboración, también, con los psicólogos del Hospital Psiquiátrico de San Juan de Dios (Ciempozuelos, Madrid)

La MEG y el electrooculograma serán realizados en el Centro MEG de la Universidad Complutense de Madrid (Dres PC y LG).

Análisis de datos

Mediante utilización del programa Fieldtrip en el Centro MEG de la Universidad Complutense de Madrid.

Mediciones y ejecución práctica

⁴⁶ Josin, G. M. and P. F. Liddle (2001). "Neural network analysis of the pattern of functional connectivity between cerebral areas in schizophrenia." *Biol Cybern* **84**(2): 117-22.

⁴⁷ <http://brain.oxfordjournals.org/> Accedido el 17 de Septiembre, 2008.

⁴⁸ <http://www.neurology.org/> Accedido el 17 de Septiembre, 2008.

⁴⁹ Mayberg, H.S., A.M. Lozano et al (2005). "Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression". *Neuron* **45**: 651-660.

Los pacientes serán traídos al Centro MEG, pabellón 8 de la Facultad de Medicina, en grupos de 3 en una ambulancia desde el Hospital Psiquiátrico de San Juan de Dios (Ciempozuelos, Madrid). Serán acompañados en todo momento por personal de enfermería de dicho hospital.

La estimación de la realización de todas las pruebas de neurofisiología, incluyendo las explicaciones y la correcta ubicación del casco, es en torno a 45 minutos por paciente.

Los pacientes tendrán lugares para poder descansar durante los tiempos de espera con fácil acceso a los servicios. Habrá en todo momento disponible asistencia médica caso de necesitarse y también dispondrán de agua a voluntad.

Criterios de inclusión y exclusión

Serán incluidos en el estudio todos los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, pacientes del Hospital Psiquiátrico de San Juan de Dios (Ciempozuelos, Madrid) asignados aleatoriamente por computador.

No se incluirán en este estudio aquellos cuyo diagnóstico de esquizofrenia no sea refrendado por una entrevista semiestructurada.

No se incluirán aquellos con una historia reciente (menor o igual a un año) de abuso de sustancias y/o alcohol.

No se incluirán en el estudio aquellos pacientes con un coeficiente intelectual (CI) inferior a 75.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El desenlace principal es comprobar si la MEG diferencia entre los grupos de

esquizofrenia propuestos por Liddle.

Asumimos que habrá una distribución normal de las distintas variables. Si no lo fueran se ejecutarán técnicas de normalización de los datos.

Se comparará si existen diferencias significativas entre los subgrupos de Liddle utilizando la t de Student utilizando los parámetros MEG. Para estudiar la relación entre las variables continuas generadas por la MEG y una variable categórica con tres niveles (los tres subgrupos de Liddle), se usará el coeficiente de correlación puntual multiserieal.

Si existen diferencias estadísticamente significativas se verá qué parámetros MEG permiten diferenciar mejor entre grupos, para lo cual se utilizará análisis de función discriminante. Una vez identificadas las funciones MEG que mejor discriminan entre los tres grupos haremos un análisis de conglomerados que permita comprobar los hallazgos previos.

Si bien los datos biológicos obtenidos con MEG suelen tener distribuciones gaussianas, por lo innovador del estudio, no se puede especular a priori sobre el particular, pero hemos considerado también esta eventualidad.

Si la distribución es normal se puede intentar ver la diferencia mediante la t de Student, como se ha mencionado previamente. Evidentemente los textos de estadística recomiendan que en circunstancias ideales cada grupo debería ser de $N \geq 10$, pero si los marcadores biológicos demostraran una gran consistencia biológica (fueran todos muy próximos en cada subgrupo), se podría aceptar la t de Student como un procedimiento válido.

Si la distribución de datos no fuera normal (incluso tras técnicas de normalización) o hubiera más heterogeneidad en las variables MEG dentro de cada subgrupo, la alternativa es utilizar una prueba no paramétrica, a saber, la prueba de U (si son grupos independientes, que es nuestra hipótesis a priori, dado que ésta es la conclusión de Liddle et al en sus múltiples estudios) o la de Wilcoxon (si estuvieran relacionadas, eventualidad hartamente improbable, pero en la que también hemos pensado).

RELEVANCIA DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA

La validación de la clasificación de la esquizofrenia de Liddle, una de las mejor fundamentadas y con mayor base neurobiológica, no ha sido nunca hecha con MEG. No obstante hay estudios que sugieren en líneas generales que esta línea de investigación es plausible⁵⁰⁵¹. Si se lograra demostrar que la MEG concuerda con los trabajos seminales de Liddle esta clasificación de la esquizofrenia adquiriría más relevancia neurobiológica.

Los intentos previos con potenciales evocados no han dado resultados concluyentes⁵²⁵³, si bien es cierto que están siendo usados para identificar endofenotipos de esquizofrenia⁵⁴⁵⁵, lo cual sitúa a la neurofisiología en la vanguardia de la investigación interdisciplinaria de la esquizofrenia. La MEG se configura como superior, más sensible y más discriminante que los potenciales evocados en distintos tipos de tareas en pacientes esquizofrénicos⁵⁶⁵⁷, capaz incluso de mejorar los

⁵⁰ Kircher, T. T., P. F. Liddle, et al. (2002). "Reversed lateralization of temporal activation during speech production in thought disordered patients with schizophrenia." *Psychol Med* **32**(3): 439-49.

⁵¹ Kircher, T., P. Liddle, et al. (2003). "[Neural correlates of "negative" formal thought disorder]." *Nervenarzt* **74**(9): 748-54.

⁵² Bharath, S., B.N. Gandaghar et al. (2000). P300 in family studies of schizophrenia: review and critique. *Int J Psychophysiol* **38**(1): 43-54.

⁵³ Potter, D., A. Summerfelt et al. (2006). Review of clinical correlates of P50 sensory gating abnormalities in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* **32**(4): 692-700.

⁵⁴ Braff, D.L. and G.A. Light. (2005). The use of neurophysiological endophenotypes to understand the genetic basis of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* **7**(2): 125-35.

⁵⁵ Turetsky, B.I., M.E. Calkins et al. (2007). Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. *Schizophr Bull* **33**(1): 69-94.

⁵⁶ Lu, B.Y., J.C. Edgar et al. (2007). Improved test-retest reliability of 50-ms paired-click auditory gating using magnetoencephalography source modeling. *Psychophysiology* **44**(1): 86-90.

⁵⁷ Thonnessen, H., M. Zvyagintsev et al. (2008). Optimized mismatch negativity paradigm reflects deficits in schizophrenia patients. A combined EEG and MEG study. *Biol Psychol* **77**(2): 205-16.

parámetros neurofisiológicos clásicos⁵⁸.

La MEG ofrece indudables ventajas con respecto a la RMNf. Sin ánimo de ser exhaustivos diremos, en primer lugar, que la MEG es un marcador en tiempo real, a diferencia de la señal BOLD obtenida por la RMNf. El decalaje temporal de dicha señal plantea problemas heurísticos importantes, pues en cierto sentido la RMNf puede ser considerada un epifenómeno de la actividad cerebral. En segundo lugar la MEG ofrece, aparte de la localización, la dimensión temporal, algo de lo que carece la RMNf. De hecho, como muestran las inversiones en nueva tecnología, los laboratorios de investigación más importantes están apostando precisamente por la MEG y por la RMN de tensión-difusión (esta última permite ver la integridad de tractos neuroanatómicos in vivo) y la prueba son las inversiones en este tipo de tecnología en comparación con otras técnicas de neuroimagen.

La neurofisiología de la esquizofrenia es una de las áreas con mayor número de lagunas, en parte por los resultados poco concluyentes de los potenciales evocados antes mencionados. La MEG es una técnica más sofisticada que puede arrojar luz sobre alguno de estos aspectos, pero está claro que los marcadores neurofisiológicos explican más la red neuronal implicada en la esquizofrenia que otras técnicas de neuroimagen y, a más añadir, estas redes son relevantes en relación al tratamiento⁵⁹. Añádase a esto que la sincronía/asincronía⁶⁰ que existe entre distintas regiones cerebrales puede ayudar a entender las bases neurales de la esquizofrenia^{61,62}, y que la técnica óptima para estudiar tales eventos es la MEG. Por tanto el estudio que

⁵⁸ Thoma, R.J., F.M. Hanlon. (2004). Auditory sensory gating deficit and cortical thickness in schizophrenia. *Neurol Clin Neurophysiol* **30**;2004: 62.

⁵⁹ Ford, J.M., J.H. Krystal and D.H. Mathalon. (2007). Neural synchrony in schizophrenia: from networks to new treatments. *Schizophr Bull* **33**(4): 848-52.

⁶⁰ Huang, M.X., J.C. Edgar et al. (2003). Predicting EEG responses using MEG sources in superior temporal gyrus reveals source asynchrony in patients with schizophrenia. *Clin Neurophysiol* **114**(5): 835-50.

⁶¹ Georgopoulos, A. P., E. Karageorgiou, et al. (2007). "Synchronous neural interactions assessed by magnetoencephalography: a functional biomarker for brain disorders." *J Neural Eng* **4**(4): 349-55.

⁶² Banaschewski, T. and D. Brandeis. (2007). Annotation: what electrical brain activity tells us about brain function that other techniques cannot tell us - a child psychiatric perspective. *J Child Psychol Psychiatry* **48**(5): 415-35.

planteamos es no sólo innovador, sino que trata específicamente de arrojar luz sobre las bases y/o correlatos neurofisiológicos de la esquizofrenia.

Algunos autores implican los problemas de conectividad antes mencionados en los signos neurológicos blandos de la esquizofrenia⁶³, que según algunos permite diferenciar entre psicosis del espectro de la esquizofrenia y aquellas afectivas⁶⁴. La conectividad cerebral de la red neuronal evaluada en su conjunto ofrece también interesantes avenidas para poder diferenciar la esquizofrenia de los trastornos afectivos⁶⁵.

La MEG ha sido útil en la evaluación de psicofármacos. El problema es que no existen muchos datos normativos todavía con MEG y es necesario sentar bases nosológicas y normativas primeramente para después abordar problemas psicofarmacológicos con una mejor base. Nuestro estudio plantea sentar estas bases para, ulteriormente, proceder con la investigación de los efectos de antipsicóticos^{66,67}. Hay, de hecho, ciertos parámetros MEG vinculados al receptor NMDA que brindan interesantes oportunidades de investigación en relación a los psicofármacos^{68,69,70}. La continuación lógica de esta investigación sería el estudio acerca de cuáles son las

⁶³ Liddle, P. F. (1987). "Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction." *Psychol Med* **17**(1): 49-57.

⁶⁴ Boks, M. P., P. F. Liddle, et al. (2004). "Neurological soft signs discriminating mood disorders from first episode schizophrenia." *Acta Psychiatr Scand* **110**(1): 29-35.

⁶⁵ Rockstroh, B. S., C. Wienbruch, et al. (2007). "Abnormal oscillatory brain dynamics in schizophrenia: a sign of deviant communication in neural network?" *BMC Psychiatry* **7**: 44.

⁶⁶ Liddle, P. F. (2000). "Cognitive impairment in schizophrenia: its impact on social functioning." *Acta Psychiatr Scand Suppl* **400**: 11-6.

⁶⁷ Ngan, E. T., C. J. Lane, et al. (2002). "Immediate and delayed effects of risperidone on cerebral metabolism in neuroleptic naive schizophrenic patients: correlations with symptom change." *J Neurosurg Psychiatry* **72**(1): 106-10.

⁶⁸ Korostenskaja, M., V. V. Nikulin, et al. (2007). "Effects of NMDA receptor antagonist memantine on mismatch negativity." *Brain Res Bull* **72**(4-6): 275-83.

⁶⁹ [Boeijinga, P.H., L. Soufflet et al. (2007). Ketamine effects on CNS responses assessed with MEG/EEG in a passive auditory sensory-gating paradigm: an attempt for modelling some symptoms of psychosis in man. *J Psychopharmacol* **21**(3): 321-37.

⁷⁰ Loh, M., E.T. Rolls and G. Deco. A Dynamical Systems Hypothesis of Schizophrenia. *PLoS Comput Biol* **3**(11): e228. doi:10.1371/journal.pcbi.0030228.

diferencias en respuestas MEG a los neurolépticos en los distintos síndromes propuestos por Liddle.

PERSONAL INVOLUCRADO EN EL TRABAJO

Psiquiatría/Medicina

Dr José María Manzano Callejo (JMM, HSJD): Investigador principal

Dr Juan Matías Santos (JMS, CMEG y HSJD)): co-investigador principal

Psicología/Neuropsicología

Prof. Fernando Maestú (FM, CMEG)

Prof. Tomás Ortiz Alonso (TOA, CMEG): co-investigador principal

Servicio de Psicología del Hospital de San Juan de Dios (Ciempozuelos, Madrid) (HSJD): Juan Jesús Muñoz García, Lorena Bixquert, Marta Lopez Escandó, Isabel Oñoro.

Neurofisiología (MEG y electrooculograma)

Dr Pablo Campo (PC, CMEG)

Dr Lucio González (LG, CMEG)

Neuropsicología (Consultora externa)

Dra Nuria Paúl