

Dèficits neuromotors en trastorns de personalitat del espectre esquizofrènic: Una visió neuro-anatòmica.

Orfila Izquierdo, Joan Carles

Director: Redolar Ripoll, Diego

Universitat Oberta de Catalunya (UOC) - Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL)

Abstract

Introducció: Els trastorns de personalitat esquizoide i esquizotípic s'han estudiat extensament en termes cognitius, bioquímics o socials però no tant extensament en relació amb els seus dèficits neuromotors. Aquest estudi pretén aprofundir, mitjançant tècniques de neuroimatge, en la cerca de diferències volumètriques, tant en volum de substància gris com blanca, que presenten aquest tipus de pacients amb relació amb un grup control.

Mètodes: Una mostra de 20 pacients del espectre esquizofrènic del trastorn de personalitat han estat escanejats utilitzant tècniques de ressonància magnètica, així com un grup control format per 29 subjectes. S'ha emprat la morfologia basada en el vòxel (VBM) per determinar possibles diferències significatives entre els dos grups en volum de substància gris i blanca.

Resultats: Els pacients que formen part del espectre esquizofrènic del trastorn de personalitat mostren augments estadísticament significatius en substància blanca en zones com les capsules internes de ambdós hemisferis, juntament amb un augment en zones del gir frontal superior determinant un patró general d'afectació de la via piramidal.

Discussió: Les diferències entre volums de substància blanca mostren un patró clar d'afectació de la via piramidal en pacients del espectre esquizofrènic que correlacionen amb estudis anteriors on s'observa la presència de problemes motors associats principalment amb la simptomatologia negativa d'aquestes patologies i en estadis primerencs d'aquesta.

Índex de termes utilitzats — Voxel-Based Morphometry, Neuroimatge, Espectre esquizofrènic del trastorn de la personalitat, Trastorn Esquizoide, Trastorn Esquizotípic, Déficits neuromotors, Via piramidal.

I. INTRODUCCIÓ

Dins l'espectre de l'esquizofrènia (SSD) hi trobem el trastorn de personalitat esquizoide (SZPD) i l'esquizotípic (SPD)(1), el dos formen part del grup A dels trastorns de personalitat segons el DSM-IV. Tots dos han estat extensament investigats en termes cognitius, bioquímics, socials i emocionals deixant una mica de banda les funcions motores(2).

Recordem que els principals precursors dels SSD són pertorbacions neuromotores(3-9), tot i així, sembla que no s'ha tingut suficientment en compte a l'hora d'investigar i aprofundir en aquests dèficits. En canvi, s'ha donat major importància a treballar sobre les deficiències socials i cognitives d'aquestes patologies, ja que a priori són els problemes més importants que presenten els afectats. És per això que trobem molts pocs estudis dedicats a la funció neuromotora centrada en els desordres d'aquest espectre esquizofrènic. Tot i així, s'han trobat forces proves de l'existència de problemes motors en adults amb SSD(10-14). És per això que creiem necessari cercar, mitjançant tècniques de neuroimatge, si existeixen patrons que puguin ajudar a explicar els dèficits neuromotors que presenten aquests pacients.

Tot i existir pocs treballs que parlin dels problemes motors en els SSD podem trobar primers estudis empírics on es relacionava l'esquizofrènia amb déficits en el temps de reacció (RT)(15). Hem d'aclarir que les proves de temps de reacció no només impliquen els moviments voluntaris sinó processos cognitius com l'atenció, sent doncs treballs poc precisos per mesurar els problemes de control voluntari del moviment(14). Posteriorment alguns investigadors van ser capaços, a través d'una tasca motora instrumental, de separar processos cognitius de processos relacionats exclusivament amb el control motor(10). Caligiuri i Lohr (1994) van examinar el control voluntari per realitzar una força manual de forma estable i continuada on van poder veure com els pacients esquizofrènics presentaven una major inestabilitat de la força respecte els controls. Resultats similars es van trobar amb adults amb SPD; Neumann i Walker (1999) van trobar que els adults amb SPD mostraven una força manual major i més variable en comparació amb els adults controls. A més, d'acord amb investigacions prèvies (Caligiuri i Lohr 1994), aquests investigadors van trobar que l'augment de la inestabilitat de la força estava associada amb un augment dels símptomes positius, així com també durant els símptomes negatius.

Les investigacions anteriors han posat de manifest que l'esquizofrènia i els SSD estan associades amb anormalitats dels moviments voluntaris, així com taxes més altes dels moviments involuntaris. En les tasques motores instrumentals, els pacients manifesten reducció de l'estabilitat del motora, augment de força i excessiu desbordament motor contralateral (moviment de la mà que no respon).(11) Com hem dit, la disfunció motora està associada amb l'esquizofrènia, i els estudis longitudinals recents indiquen que precedeix a l'aparició dels símptomes clínics(9). De particular interès és l'aparició augmentada de moviments involuntaris, que són evidents ja en la infància i suggereixen la presència d'anomalies cerebrals subcorticals. El SPD és una síndrome que s'ha demostrat estar genèticament relacionada amb l'esquizofrènia i sovint s'observa abans de l'aparició adulta primerenca de l'esquizofrènia. Estudis de codificació sistemàtica de cintes de

vídeo de les entrevistes de diagnòstic van revelar que el grup SPD mostraven significativament més moviments involuntaris del cap, tronc i extremitats superiors que el grup control. El cortisol salival, mesurat abans de l'entrevista, es va correlacionar positivament amb moviments involuntaris. En conjunt, els resultats proporcionen suport addicional a la relació causal hipotètica entre SPD i l'esquizofrènia.(8)

D'altre banda dos grups separats (Ashby et al. 2000 i Middleton et al. 2000) (16-18) van detallar com regions motores subcorticals estan involucrades també en processos cognitius associats amb l'escorça prefrontal. Així doncs les deficiències motores en els SSD també poden estar relacionades amb els déficits cognitius que presenten aquests pacients. En particular, Ashby i Waldron (2000) van desenvolupar un model d'aprenentatge de categories que involucrava els ganglis basals, proposant que part de l'escorça, el tàlem i els ganglis basals eren components de dos circuits involucrats en l'aprenentatge implícit i explícit de sistemes de categories. Es va emprar el Wisconsin Card Sorting Test (WCST) per demostrar com podria funcionar l'aprenentatge explícit. Van proposar que el còrtex prefrontal i l'escorça cingulada anterior estaven involucrats en la selecció de regles cognitives explícites (per exemple, regles de classificació) i que el procés de commutació (per exemple, de color a forma) estava estretament relacionat amb els ganglis basals (que reben feedback de nou cap a l'escorça prefrontal a través del tàlem).(17)

L'actual treball intenta aprofundir en aquests déficits neuromotors que es produeixen en les patologies del SSD. Hem utilitzat una mostra formada per 20 pacients diagnosticats amb trastorn esquizotípic i trastorn esquizoide de la personalitat (ambdós dins l'espectre esquizofrènic), i mitjançant VBM ("voxel-based morphology") cercarem anomalies anatòmiques respecte un grup control de 29 subjectes. D'aquesta forma pretenem observar si existeixen deficiències en àrees motores i premotors relacionades amb la via piramidal que expliquin els déficits motors d'aquests pacients.

II. MATERIALS I MÈTODES

PARTICIPANTS

El grup de pacients ha estat seleccionat d'acord amb els criteris del DSM-IV per el trastorn de personalitat esquizotípica i esquizoide. S'ha tingut en compte l'absència de factors mèdics rellevants, factors neurològics i altres trastorns psicològics a l'hora de seleccionar els subjectes.

Hem partir d'una mostra de 57 subjectes (26 pacients i 31 controls) la qual ha estat reduïda escollint a l'hora de descartar del estudi final als subjectes més extrems en relació amb els valors d'edat. També s'han eliminat un parell de subjectes femenins per tal de aconseguir homogeneïtzar els grups en edat i sexe. Finalment després d'eliminar 8 subjectes, la mostra supera la prova post hoc de Tukey-B (anova d'un factor), indicant que es tracta de subconjunts homogenis en edat. En quan a sexe podem observar que també són grups homogenis amb dues dones a cada un.

Finalment la mostra esta composta per 49 subjectes dividits en dos grups; un grup control format per 29 subjectes (mitjana d'edat [DS] 20,31 [6,5]; 2 dones; volum de substancia gris [DS] 934,12 [89,12]; volum de substancia blanca [DS] 672,09 [73,92]) i un grup de 20 pacients (mitjana d'edat [DS] 23,8 [4,9]; 2 dones; volum de substancia gris [DS] 943,38 [79,93]; volum de substancia blanca [DS] 695,80 [66,25]).

Taula 1. Característiques clíniques i sociodemogràfiques de la mostra

	Pacients SSD (n=20)	Controls (n=29)
Sexe, femení	2 (10)	2 (6,9)
Edat	23,80 (4,9)	20,31 (6,5)
Substancia gris	943,38 (79,93)	934,38 (89,12)
Substancia blanca	695,80 (66,25)	672,09 (73,92)
NART	24,17 (3,86)	22,48 (3,95)
ERET	24,32 (4,8)	23,38 (3,1)
Histories Faux Pas	47,95 (6,5)	51,86 (6,6)
IQ Total	109,05 (14,63)	114,97 (11,29)

La informació entre parèntesis son percentatges o desviacions estàndard.

Abreviacions: NART= National Adult Reading Test; ERET= Test de Reconeixement Emocional a Ulls; IQ = Coeficient intel·lectual mesurat amb el WISC-IV.

PROCÉS DE DIAGNÒSTIC

Els pacients han estat diagnosticats utilitzant L'Entrevista Clínica Estructurada per als trastorns de personalitat de l'Eix II del DSM-IV (SCID-II). Aquesta és una entrevista semiestructurada destinada a realitzar els diagnòstics dins Eix II, de manera tant categorial (present o absent) com dimensional. També s'han fet ús de diferents test complementaris per acabar de configurar el diagnòstic, dividides en proves d'intel·ligència, de cognició social i verbals.

Proves d'intel·ligència

El National Adult Reading Test (NART) (19) és un dels tests de lectura més utilitzats en l'actualitat per a la valoració del funcionament cognitiu previ en llengua anglesa. Tot i així existeix una adaptació del NART l'espanyol (el Test d'Accentuació de Paraules, TAP). Aquest esta basat en l'accentuació prosòdica, donada la regularitat en la descodificació grafema-fonema del castellà. Es tracta d'un conjunt de paraules infreqüents, les quals presenten dificultats per a la seva accentuació correcta si no es coneix prèviament la paraula(20). Aquests autors van demostrar correlacions estadísticament significatives amb mesures d'intel·ligència en una mostra de subjectes d'edat avançada, però no diferències significatives entre persones sense deteriorament cognitiu i pacients amb demència lleu, cosa que evidencia el seu valor com a indicador de funcionament premòrbid(21).

També s'ha utilitzat el WISC-IV per a l'avaluació de les capacitats intel·lectuals, en la versió actual, consta de 15 proves que s'organitzen en quatre índexs (CV, RP, MT i VP) i en un CI total. El constructe d'intel·ligència subjacent a la prova defensa que les capacitats cognoscitives s'organitzen de forma jeràrquica, amb aptituds específiques vinculades a diferents àmbits cognoscitius. El WISC-IV ha organitzat aquests àmbits en estreta relació amb les actuals teories de la intel·ligència de raonament fluid i cristal·litzat i de memòria de treball.

Proves de cognició social

Test de Reconeixement Emocional a Ulls (22): L'estímul consisteix en 36 fotografies d'ulls de diferents actors. Són presentades una per vegada en un ordre fix. La mirada representa estats mentals complexos, definits per Baron Cohen i cols. (2001) com aquells que involucren l'atribució d'una creença o intenció a una persona. Cada estímul té al seu voltant quatre paraules que descriuen emocions, dins de les quals el pacient ha de triar aquella que millor descriu el que la persona està pensant o sentint. Se li demana al pacient que: "Per a cada parell d'ulls, seleccioneu quina paraula descriu millor el que la persona a la foto està pensant o sentint. Vostè pot sentir que més d'una paraula és aplicable, però si us plau triï només una paraula, la paraula que vostè considera més adequada."

Proves Verbals de la Teoria de la Ment

Test d'Faux Pas (23): Mesura l'habilitat per detectar quan algú diu alguna cosa inapropiada però sense mala intenció. Aquesta capacitat es desenvolupa entre els 9 i 11 anys. L'estímul consisteix en 20 històries descrites per Gregory i col (2002) basades en el procediment utilitzat per Stone i col (1998)(24), dins de les quals la meitat conté un "faux pas" social (pas en fals, ficada de pota) i l'altra meitat són històries control que contenen un conflicte menor que no constitueix un faux pas. Se li diu al subjecte: "Li vaig a llegir unes breus històries i fer-li unes preguntes sobre elles. Vostè té una còpia de la història davant seu i que pot llegir mentre jo les llegeixo i també". Les històries es presenten una per vegada, en ordre fix, cadascuna en full a part. El text es col·loca al davant al pacient i l'examinador el llegeix en veu alta. Hi ha preguntes de detecció del faux pas, i preguntes de memòria que revisen la comprensió dels detalls de la història.

Test d'Històries TOM (25). L'estímul consisteix en 16 històries, les mateixes descrites per Happé i col. (1999; 2001)(25, 26). La meitat invoquen a la Teoria de la Ment (Històries TOM), i l'altra meitat no (Històries Físiques). Cada Història TOM conté una pregunta que prova l'habilitat d'inferir estats

mentals, generalment referits a les intencions d'algun dels personatges. Les Històries Físiques també involucren persones, però en aquest cas les preguntes no es refereixen a la inferència d'estats mentals, sinó a causalitats físiques. Se li diu al pacient: "En cada pàgina trobareu una història per llegir. Un cop hagueu llegit i entès la història, doni volta la pàgina. Hi ha una pregunta després de cada història i voldria que la respongui. No torni a mirar la història, així que abans de donar volta la pàgina assegureu-vos que l'hagi entès ". Es va utilitzar el criteri de puntuació realitzat per Happé. S'obtenen dos punts per cada resposta correcta, un punt per resposta parcial o implícita, i cap punt per resposta incorrecta. (27)

AQUISICIÓ DE LES MRI

Les imatges de ressonància magnètica van ser adquirides mitjançant un escàner 1.5 T Signa Excite system (General Electric, Milwaukee, Wisconsin) equipat amb una bobina de 8 canals "phased-array". Una imatge anatòmica T1 es va obtenir per cada subjecte mitjançant una seqüència continuada de 130 talls contigus (Temps de repetició [TR] 11,8ms, temps d'eco [TE] 4,2ms, angles d'inclinació de 15 °, camp de visió de 30cm, mida de matriu de 256x256 píxels, secció de 1,2 mm de gruix, temps aproximat per cada obtenció 7 minuts).

PROCESSAMENT DE LES DADES

Després de visualitzar les imatges i descartar la presència d'artefactes s'ha realitzat un pre-processament d'acord amb un protocol estàndard de segmentació, normalització i suavitzat de les imatges. Aquest procés és condició necessària per poder posteriorment procedir amb l'anàlisi estadístic sobre les MRI.

Segmentació

La segmentació s'ha fet utilitzant l'algoritme implementat en l'SPM8 anomenat "nou segment" ("new segment" en el programari). Aquest separa les imatges T1 originals que estan en format "raw" segons el seu teixit; substància blanca, gris i CSF

(fluid cerebroespinal) dividint la imatge original en tres imatges per separat per cada tipus de teixit.

Normalització

Posteriorment la normalització espacial s'encarrega de reduir les variacions de mida entre els diferents cervells. Així doncs es pretén situar en un espai normalitzat totes les imatges obtingudes en la segmentació, per d'aquesta forma treballar amb una plantilla de mida estandarditzada per cada tipus de teixit. Tot i així la informació referent als volums originals es manté.

Modulació

A fi de mantenir la informació original i a l'hora reduir la mida de les imatges dins d'un espai normalitzat s'utilitza un mètode (la modulació) que s'encarrega de conservar la informació del volum original dins de cada vòxel (punt més petit amb que es codifiquen les imatges). Els valors dels vòxels a les imatges segmentades son modulades (multiplicades) pels factors jacobians produïts durant l'etapa de normalització espacial. El Jacobià d'un vòxel és un factor numèric que reflecteix els canvis volumètrics (expansions o contraccions) que es produeixen quan la imatge d'un subjecte és deformat perquè coincideixi amb la plantilla. Si, per exemple, una estructura del cervell té la meitat del volum de la de la plantilla, a continuació, es duplicarà el seu volum durant la normalització espacial. En aquest cas, durant la modulació es restaurarà la informació del volum original mitjançant la reducció dels valors de vòxel a la meitat. L'anàlisi de dades modulades, per tant, permet la verificació directa de les diferències regionals en la quantitat absoluta (volum) de cada tipus de teixit.

Suavitat

Finalment, les imatges han estat suavitzades amb un ample complet de 8mm utilitzant un mètode matemàtic de normalització anomenat "isotròpic gaussian kernel" i descobert per Carl Friedrich Gauß (1777-1855). Aquest fa que les intensitats de cada vòxel siguin localment ponderades a partir d'una regió de vòxels definida per la grandària de la suavització del "kernel". El mètode gaussià

utilitza una mitjana ponderada de cada vòxel veï per suavitzar les diferències més significatives entre vòxels. Aquest procés proporciona un suavitzat més suau i conserva millor les vores.

Resum del procés

Es creen tres imatges resultants de la imatge original per cada teixit (substància gris, blanca i CSF) durant la segmentació. La variabilitat de la forma global del cervell s'elimina per la normalització espacial, i cervells diferents, són ajustats per al mateix espai estereotàctic, fent que es puguin comparar vòxel per vòxel. La comparació és sensible a les diferències volumètriques en les estructures cerebrals, ja que cada valor del vòxel s'ajusta per els canvis de volum que es produeixen en l'etapa de normalització (Modulació). Per tant, una diferència entre el valor de vòxel en dos grups de subjectes en una coordenada específica del cervell significa que les dues poblacions difereixen en el volum del cervell en aquesta regió específica (i en el teixit circumdant, ja que les dades són finalment suavitzades). La precisió en el mesurament dels canvis de volum es determina per la precisió de normalització espacial que és menys òptima per estructures més petites en la morfometria basada en vòxel. La suavització espacial ajuda a compensar la normalització inexacta.

ANÀLISI ESTADÍSTIC

S'han comparat les variables sociodemogràfiques i clíniques entre els pacients i controls mitjançant el SPSS v.20 (SPSS Inc, Chicago, IL). Les MRI (imatges de ressonància magnètica) han estat transferides i processades mitjançant un programa de càlcul tècnic anomenat Matlab (MATLAB R2009a, el Math Works Inc, Natick, Mass) i el programari de cartografia estadística paramètrica (SPM8, the Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Londres, Regne Unit). La mesura del llindar de clúster es va determinar mitjançant la funció AlphaSim implementat a la caixa d'eines SPM-REST (Song et al., 2011), mitjançant 1.000 simulacions de Monte Carlo, amb una significació de $p < 0,001$ i un radi de connexió de clúster de 5 mm. Per últim s'ha emprat el VBM (Structural

Brain Mapping Group, Christian Gaser) per corregir la anisotropia produïda durant el procés de suavitzat (Hayasaka et al., 2004).

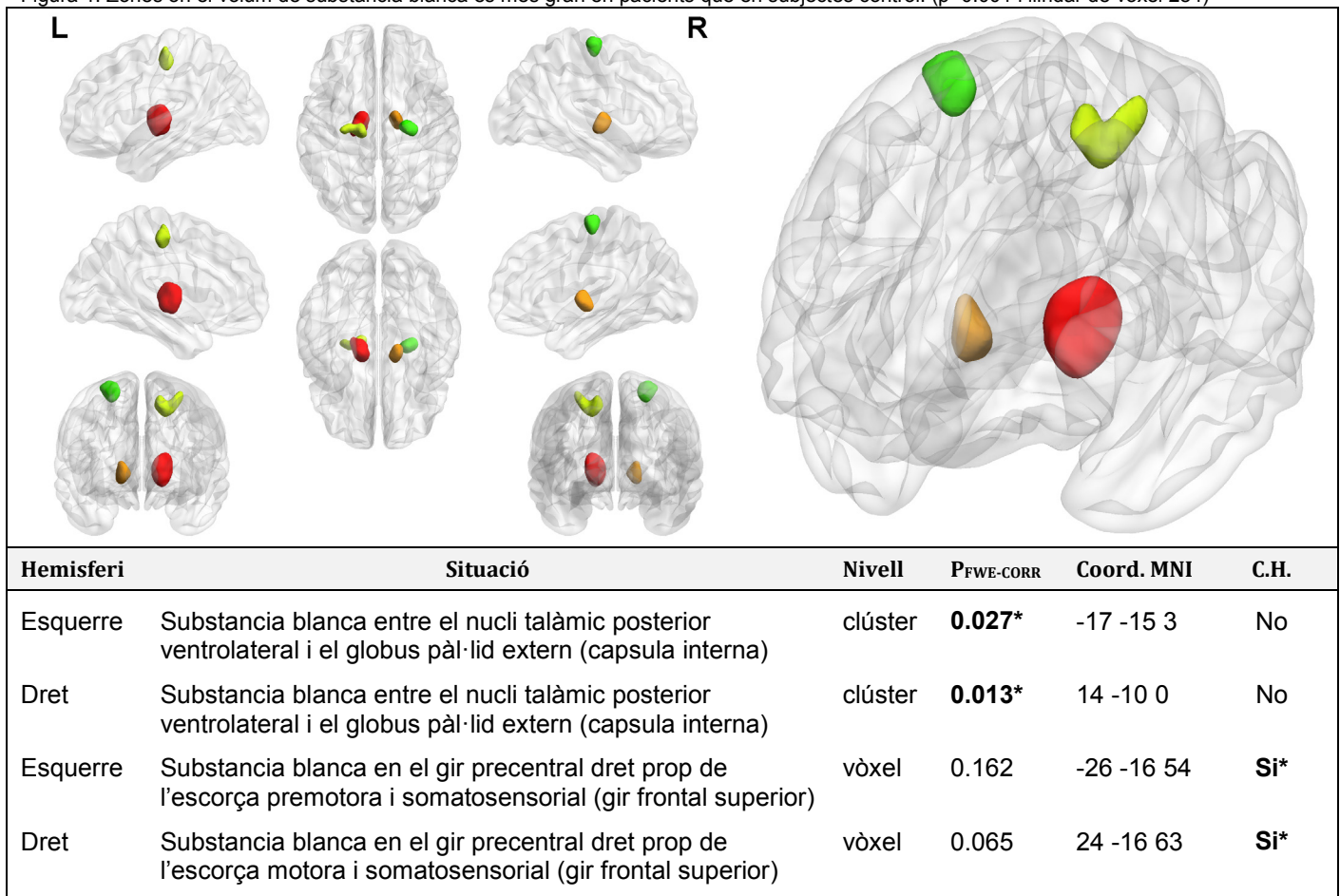
Les imatges MRI han estat comparades entre grups mitjançant el SPM8 utilitzant el model lineal general. Específicament hem utilitzat el model "Two-sample T-Test" per comparar el grup control amb el grup de pacients SSD. Hem realitzat dos anàlisis separats segons el teixit, un amb les imatges de substància gris, i un amb les imatges de substància blanca. Utilitzant 2 contrastos per cada un dels dos anàlisis i doncs, produint els seus conseqüents 4 mapes-T. Edat, sexe i volum total de substància gris o blanca (segons l'anàlisi) han estat utilitzats com a valors covariants durant els anàlisis realitzats en el SPM8. Hem considerat significatius els resultats a partir de un $P > .05$ en quan a mida de vòxel i de clúster.

III. RESULTATS

Els volums de substància gris (GM) han estat molt similars entre subjectes control i pacients ($934,38 \pm 89,12$ i $943,38 \pm 79,93$ respectivament; $P = .71$). De forma semblant, el volum de substància blanca (WM) també ha resultat similar entre controls i pacients ($672,09 \pm 73,92$ i $695,80 \pm 66,25$ respectivament; $P = .25$) tot i que s'observa una major diferència entre els dos grups en aquest tipus de teixit.

Comparat amb el grup control, els pacients amb trastorn esquizoide i esquizofrènic de la personalitat presenten un augment significatiu de volum de substància blanca en zones de la via piramidal. Principalment en el gir frontal superior i en la capsula interna de ambdós hemisferis.

Figura 1. Zones on el volum de substància blanca es més gran en pacients que en subjectes control. ($p < 0.001$ i llindar de vòxel 284)



Termes utilitzats: Nivell = Significació a nivell de vòxel o clúster; $P_{FWE-CORR}$ = Significació aplicant la correcció "family-wise error" per comparacions múltiples; Coord.MNI = Coordenades MNI, Sistema per situar punts específics en el cervell (x,y,z); C.H. = Indica si supera la correcció de Hayasaka per imatges anisotròpiques mitjançant el VBM8.

*En negreta els valors estadísticament significatius i els vòxels que superen les correccions per volums anisotròpics.

En la anterior figura (1) podem veure una representació 3D a partir del mapa-T (ROI) produït mitjançant el SPM8 amb un nivell de significació de $p < 0.001$ i valor de clúster de 284 (valor donat al passar l'Alphasim). Aquest ens mostra les zones estadísticament significatives en quan a volum de substància blanca majors en pacients que en controls. Observem com a nivell de clúster trobem dos zones estadísticament significatives (capsula interna esquerra, $p = 0.027$; capsula interna dreta, $p = 0.013$) juntament amb dos punts (vòxels) que tot i no aparèixer com a estadísticament significatius en el SPM8 superen la correcció de Hayasaka et al. (2004) per imatges anisotròpiques.

Es fa necessari aclarir que les els valors de clúster (capsula interna) que ens dona el SPM no tenen la mateixa força estadística que les zones que superen la correcció del Hayasaka (gir frontal superior), ja que aquesta correcció elimina les diferències aparegudes durant el procés de suavitzat entre regions ("non-isotropic smoothness correction"), de manera que penalitza els llocs amb major suavitzat, i els hi demana més vòxels per ser significatius, a l'hora que afavoreix les regions amb menys suavitzat, exigint-les menys vòxels per ser significatives. Abans de passar el VBM toolbox hem utilitzat l'Alphasim per obtenir el valor de clúster mínim per ser estadísticament significatiu i d'aquesta forma obtenir un mapa-T on només apareguin zones amb una $p < 0.05$ i que a més a més superen les diferències aparegudes durant el procés de suavitzat.

Concloem doncs que podem parlar d'una afectació a nivell significatiu a la part del gir frontal superior i a nivell de tendència a la capsula interna en ambdós hemisferis. Sent, com veurem més endavant, zones implicades en la via piramidal.

Pel que fa als controls presenten també zones amb un major volum de substància blanca que el grup dels pacients. Tot i així no s'aprecien diferències estadísticament significatives després de comparacions múltiples. Els resultats obtinguts mostren un augment en el gir frontal inferior, en el cerebel dret i en zones del occipital.

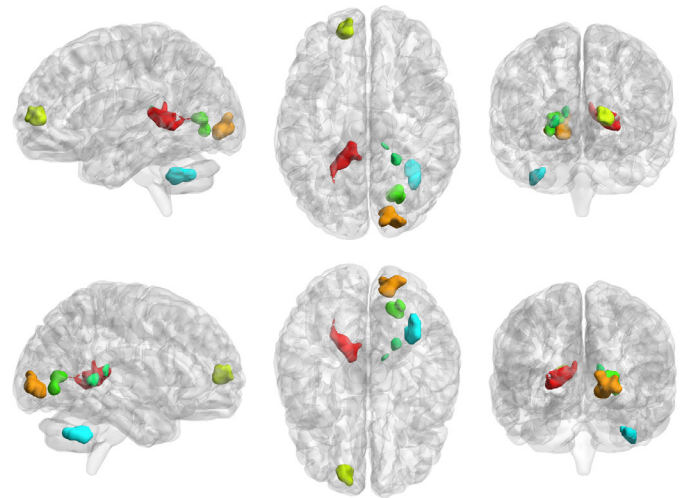


Figura 2. Representació 3D a partir del mapa-T produït mitjançant el SPM8 amb un nivell de significació de $p < 0.01$ i valor de clúster de 100 (per eliminar vòxels massa petits). El mapa-t ens mostra les zones en quan a volum de substància blanca són majors en subjectes control que en pacients. Recordem que aquestes no mostren valor un estadístic significatiu.

Pel que fa als resultats en volums de substància gris no s'aprecien diferències estadísticament significatives després de comparacions múltiples. Tampoc s'observa un patró clar en quan a aquestes diferències. Per tant descartem els resultats en l'anàlisi de substància gris com a valors importants a destacar en aquest estudi.

IV. DISCUSIÓ

Mentre que els resultats obtinguts al comparar el volum de substància gris no semblen gaire rellevants, si que hem observat que al comparar el grup de pacients amb el control apareix un patró clar d'afectació de la via piramidal (també anomenada corticoespinal) en relació amb el volum de substància blanca.

El sistema piramidal o via corticoespinal és un conjunt d'axons motors que viatgen des de l'escorça cerebral on es troba la (motoneurona superior) fins a les astes anteriors de la medulla espinal on fa contacte amb la (motoneurona inferior). La via corticoespinal conté exclusivament axons motors. Prop del 90% dels axons es creuen en el bulb raquídi (en el punt conegut com decussació de les piràmides). Això explica per què els moviments d'un costat del cos són controlats pel costat oposat del cervell. El tracte corticoespinal s'ocupa

específicament dels moviments voluntaris discrets, com el moviment precís dels dits de mans i peus.

Així doncs la via motora s'origina en la neurones piramidals gegants (cèl·lules de Betz) de l'escorça motora (àrea 4 de Brodmann). Els cossos neuronals a l'escorça motora envien els seus axons als nuclis motors dels nervis cranials principalment del costat contralateral dels peduncles cerebrals (tracte cortico-peduncular), protuberància o pont de Varolio (tracte cortico-pontino), el bulb raquidi (tracte cortico-bulbar), però, la major part d'aquestes fibres s'estenen cap avall fins a la medul·la espinal (tracte cortico-espinal). La majoria de les fibres cortico-espinals (prop del 90%) es creuen cap al costat contralateral al bulb raquidi (decussació piramidal), mentre que algunes d'elles (10%) es creuen al seu nivell en la medul·la espinal.

Els axons motors es mouen junts i viatgen a través de la substància blanca cerebral, des de l'escorça motora passant per la càpsula interna. Les fibres motores continuen cap avall dins del tronc cerebral. El feix d'axons cortico-espinals és visible com dues estructures en forma de columnes ("piràmides") a la cara ventral de la medul·la espinal, d'aquí ve el nom de via piramidal.

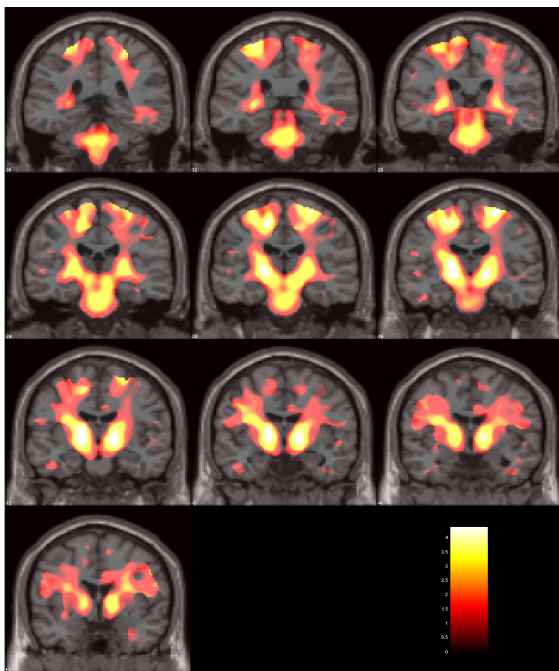


Figura 3. Mapa-T on s'observen increments en volum de substància blanca en pacients contra controls obtinguts en el nostre estudi. Veiem un patró clar d'afectació de la via piramidal.

Com hem vist anteriorment, les investigacions han posat de manifest que els trastorns dins l'espectre esquizofrènic estan associats amb anormalitats dels moviments voluntaris, així com taxes més altes dels moviments involuntaris. En les tasques motores instrumentals, els pacients manifesten reducció de l'estabilitat del moviment motor, excessiva força i desbordament motor més contralateral (moviment de la mà que no respon). A més, la força i la variabilitat de les respostes motores es van correlacionar positivament amb puntuacions de símptomes tant positius com negatius(11). El patró de resultats és consistent amb informes anteriors que vinculen anormalitats motores i cortisol elevat amb el trastorn esquizotípic de la personalitat. Altres estudis com els de Manschreck et al. 1985; Vrtunski et al. 1989 suggereixen que els dèficits en la sincronització motora i en l'estabilitat provenen d'alteracions en regions subcorticals motores(14, 28).

Les correlacions significatives entre la funció motora i la simptomatologia negativa suggereixen que les regions motores, apart del seu paper sobre el moviment voluntari, poden també estar implicades en certs aspectes cognitius que es relacionen amb la simptomatologia negativa que podem veure en pacients esquizotípics(29). A més a més, els resultats de les correlacions significatives entre la força motora, la seva variabilitat i els símptomes negatius són consistents amb la idea que la disfunció frontal pot implicar alteracions en processos motivacionals així com cognitius (30). És doncs que també podem pensar que els problemes cognitius i emocionals que presenten aquests pacients puguin tenir relació amb les afectacions a la via piramidal. Tot i així el nostre estudi no pretén relacionar cognició i emoció, sinó donar una base neuroanatòmica al perquè es produeixen dèficits neuromotors en patologies dins l'espectre esquizofrènic.

CONCLUSIONS FINALS

Hem vist com per una banda tenim mostres de que existeixen problemes motors relacionats amb la simptomatologia dins l'espectre esquizofrènic. Aquests estan vinculats amb el control voluntari del moviment principalment, tot i que també amb el involuntari. Els pacients presenten reducció de

l'estabilitat del moviment motor, excessiva força i desbordament motor que correlaciona amb la simptomatologia negativa i positiva de la malaltia. Per d'altre banda també hem pogut veure com existeixen indicis de que aquests apareixen com a símptomes precursors de l'esquizofrènia.

El nostre estudi dona una explicació neuro-anatòmica del perquè d'aquestes afectacions neuromotors en aquests tipus de pacients. Com hem vist la via piramidal sembla estar afectada per un augment de volum de substància blanca que podria donar una explicació sòlida al perquè existeixen els problemes motors que s'associen amb patologies relacionades amb l'espectre esquizofrènic.

Agraïments a : Carles Soriano-Mas, Jordi Obiols i Diego Redolar.

V. REFERÈNCIES

- Gottesman I. Schizophrenia Genesis. Freeman and Co. 1991.
- Siever LJ, Kalus OF, Keefe RS. The boundaries of schizophrenia. *The Psychiatric clinics of North America*. 1993;16(2):217-44.
- Cannon TD, Rosso IM, Bearden CE, Sanchez LE, Hadley T. A prospective cohort study of neurodevelopmental processes in the genesis and epigenesis of schizophrenia. *Development and psychopathology*. 1999;11(3):467-85.
- Dworkin RH, Cornblatt BA, Friedmann R, Kaplansky LM, Lewis JA, Rinaldi A, et al. Childhood precursors of affective vs. social deficits in adolescents at risk for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 1993;19(3):563-77.
- Fish B, Marcus J, Hans SL, Auerbach JG, Perdue S. Infants at risk for schizophrenia: sequelae of a genetic neurointegrative defect. A review and replication analysis of pancytopenia in the Jerusalem Infant Development Study. *Archives of general psychiatry*. 1992;49(3):221-35.
- Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet*. 1994;344(8934):1398-402.
- Neumann CS, Grimes K, Walker EF, Baum K. Developmental pathways to schizophrenia: behavioral subtypes. *Journal of abnormal psychology*. 1995;104(4):558-66.
- Walker E, Lewis N, Loewy R, Palyo S. Motor dysfunction and risk for schizophrenia. *Development and psychopathology*. 1999 Summer;11(3):509-23. PubMed PMID: 10532622.
- Walker EF, Savoie T, Davis D. Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 1994;20(3):441-51. PubMed PMID: 7526446.
- Caligiuri MP, Lohr JB. A disturbance in the control of muscle force in neuroleptic-naïve schizophrenic patients. *Biological psychiatry*. 1994;35(2):104-11.
- Neumann CS, Walker EF. Motor dysfunction in schizotypal personality disorder. *Schizophrenia research*. 1999;38(2-3):159-68.
- Neumann CS, Walker EF, Lewine R, Baum K. Childhood behavioral precursors of adult neuropsychological functioning in schizophrenia. *Neuropsychiatry Neuropsychology and Behavioral Neurology*. 1996;9(4 SRC - Google Scholar):221-9.
- Peralta V, Cuesta MJ. Motor features in psychotic disorders. I. Factor structure and clinical correlates. *Schizophrenia research*. 2001;47(2-3):107-16.
- Vrtunski PB, Simpson DM, Meltzer HY. Voluntary movement dysfunction in schizophrenics. *Biological psychiatry*. 1989 Mar 1;25(5):529-39. PubMed PMID: 2920188.
- Shakow D, Huston PE. Studies of motor functioning in schizophrenia: I. Speed of tapping. *Journal of General Psychology*. 1936;15 SRC - Google Scholar:63-108.
- Ashby FG, Alfonso-Reese LA, Turken AU, Waldron EM. A neuropsychological theory of multiple systems in category learning. *Psychological review*. 1998;105(3):442-81.
- Ashby FG, Waldron EM. The neuropsychological basis of category learning. *Current Directions in Psychological Science*. 2000;9(1 SRC - Google Scholar):10-4.
- Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: Motor and cognitive deficits. *Brain Research Reviews* 31236. 2000;250 SRC - Google Scholar:2-3.
- Nelson HE, O'Connell A. Dementia: the estimation of premorbid intelligence levels using the New Adult Reading Test. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. 1978;14(2):234-44.
- Carreiras M, Mechelli A, Estévez A, Price CJ. Brain activation for lexical decision and reading aloud: two sides of the same coin? *Journal of cognitive neuroscience*. 2007;19(3):433-44.
- Sierra N, Torralva T, Roca M, Manes F, Burin DI. Estimación de la inteligencia premórbida en deterioro cognitivo leve y moderado y en déficit ejecutivo. *Revista Neuropsicología Latinoamericana*. 2010;2(1):25-32.
- Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2001;42(2):241-51.
- Gregory C, Lough S, Stone V, Erzinclioğlu S, Martin L, Baron-Cohen S, et al. Theory of mind in patients with

- frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain : a journal of neurology*. 2002;125(Pt 4):752-64.
24. Stone VE, Baron-Cohen S, Young AW, Calder AJ, Keane J. Impairments in social cognition following orbitofrontal or amygdala damage. *Soc Neurosci Abstr* 1176. 1998;24 SRC - GoogleScholar.
 25. Happé F, Brownell H, Winner E. Acquired 'theory of mind' impairments following stroke. *Cognition*. 1999;70(3):211-40.
 26. Happé F, Malhi GS, Checkley S. Acquired mind-blindness following frontal lobe surgery? A single case study of impaired 'theory of mind' in a patient treated with stereotactic anterior capsulotomy. *Neuropsychologia*. 2001;39(1):83-90.
 27. De Achaval D. Evaluación de la Cognición Social en Pacientes con Esquizofrenia y sus Familiares de Primer Grado no Afectados. 2010.
 28. Manschreck TC, Maher BA, Waller NG, Ames D, Latham CA. Deficient motor synchrony in schizophrenic disorders: clinical correlates. *Biological psychiatry*. 1985;20(9):990-1002.
 29. Neumann CS, Walker EF. Neuromotor functioning in adolescents with schizotypal personality disorder: associations with symptoms and neurocognition. *Schizophrenia bulletin*. 2003;29(2):285-98. PubMed PMID: 14552504.
 30. Lichten DG, Cummings JL. *Frontal-subcortical circuits in psychiatric and neurological disorders*: The Guilford Press; 2001.