

TÉCNICAS DE IMÁGENES RADIOLÓGICAS EN PSIQUIATRÍA: LA ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA ESQUIZOFRENIA Y EL TRASTORNO BIPOLAR

Manuel Reus Martínez
Manuel Reus Pintado

Medicina y Salud



**TÉCNICAS DE IMÁGENES
RADIOLÓGICAS EN PSIQUIATRÍA:
LA ESPECTROSCOPIA POR
RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA
ESQUIZOFRENIA Y EL TRASTORNO
BIPOLAR**

*Manuel Reus Martínez
Manuel Reus Pintado*



Editorial Área de Innovación y Desarrollo,S.L.

Quedan todos los derechos reservados. Esta publicación no puede ser reproducida, distribuida, comunicada públicamente o utilizada, total o parcialmente, sin previa autorización.

© del texto: **los autores**

ÁREA DE INNOVACIÓN Y DESARROLLO, S.L.

C/ Els Alzamora, 17 - 03802 - ALCOY (ALICANTE) info@3ciencias.com

Primera edición: **enero 2019**

ISBN: 978-84-949535-8-3

DOI: <http://dx.doi.org/10.17993/Med.2019.57>

ÍNDICE

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	7
CAPÍTULO II: ESQUIZOFRENIA	9
CAPÍTULO III: TRASTORNO BIPOLAR	11
CAPÍTULO IV: ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNÉTICA (ERM)	13
4.1. Bases físicas	13
4.2. Técnica	15
4.3. Información que aportan los diferentes metabolitos	15
CAPÍTULO V: NEUROMETABOLITOS EN ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO BIPOLAR...	19
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES.....	21
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Imagen de una gráfica de espectroscopia con los metabolitos más comunes. El NAA ocupa la localización 2.02 ppm	14
Figura 2. Imagen del univoxel (caja roja), situada sobre lóbulo frontal izquierdo. RM axial T1....	18
Figura 3. Imagen del univoxel (caja roja), situado sobre la amígdala izquierda cerebral. RM axial T1	18

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Metabolitos detectables más comunes en el cerebro normal junto a su posición en el espectro	14
---	----

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Las enfermedades psiquiátricas son aceptadas, fundamentalmente, como una patología diferente de los trastornos médicos comunes. Probablemente esta perspectiva nace de la clásica división entre cuerpo y mente. A pesar de milenios de debate, ni un solo dato ha sido capaz de explicar el sustrato fisiológico del cerebro humano capaz de originar la mente (Agarwal, Port, Bazzocchi y Renshaw, 2010).

En las últimas décadas el rápido crecimiento de la utilización de la resonancia magnética (RM), en la investigación de enfermedades psiquiátricas, ha despertado el interés de numerosos psiquiatras de unir los signos y síntomas de las enfermedades psiquiátricas a áreas específicas estructurales del cerebro o a alteraciones funcionales (Lui, Zhou, Sweeney y Gong, 2016).

Teniendo en cuenta que esto supone la existencia de estructuras bioquímicas y funcionales anormales, que subyacen en la enfermedad psiquiátrica, y asumiendo que estas anomalías existen, conlleva a pensar que la RM es capaz de detectarlas. La psicoradiología es un término que describe un creciente interés en relacionar la psiquiatría y la radiología. En la práctica clínica, la psicoradiología propone el enfoque radiológico en el manejo de las enfermedades psiquiátricas mayores, y comprende desde el diagnóstico, planificación del tratamiento, y monitorización del paciente (Lui, et al., 2016).

Las enfermedades psiquiátricas, tradicionalmente, se han clasificado como síndromes generales, caracterizados por los síntomas y la observación del comportamiento del paciente, en lugar de valorar el sustrato neurobiológico subyacente. Esto ha llevado a una falta de especificidad para describir síndromes psiquiátricos, y el éxito limitado en el desarrollo de fármacos adecuados (Lui, et al., 2016).

Uno de las mayores dificultades en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades psiquiátricas es debido a la complejidad de los comportamientos humanos. Así mismo las enfermedades psiquiátricas son difíciles de investigar en modelos animales, con el fin de intentar comprender su patogenia.

Estos desafíos no han permitido un rápido progreso de la psiquiatría como un campo de la medicina clínica. No obstante los avances en las últimas décadas de la imagen clínica del cerebro, conjuntamente con el estudio postmortem y la investigación genética han permitido, en gran medida, el entendimiento biológico del sustrato neurológico de estas enfermedades psiquiátricas (Agarwal, et al., 2010).

Es habitual aceptar que las enfermedades psiquiátricas raramente presentan un déficit cerebral que sea visible en las técnicas de imágenes tradicionales como: la

radiografía, la tomografía axial computarizada (TAC), e incluso de la RM convencional. Consecuentemente, a diferencia de las enfermedades neurológicas, el papel de la radiología en el diagnóstico de las enfermedades psiquiátricas sigue siendo muy limitado.

En 1976, el primer estudio de imagen con TAC de la esquizofrenia mostraba un aumento bilateral de los ventrículos, lo que representa una importante confirmación de la neuropatología de este trastorno (Johnstone, Crow, Frith, Husband y Kreeel, 1976). Desde entonces algunos psiquiatras han utilizado las técnicas de imagen cerebral para describir el perfil de determinadas anomalías morfológicas cerebrales asociadas con diferentes enfermedades psiquiátricas. Este interés ha aumentado considerablemente en estos últimos años debido al extenso crecimiento y desarrollo de la RM estructural y funcional, la imagen molecular, y de otras técnicas diagnósticas de imagen.

Algunas investigaciones, que no utilizan técnicas de imagen en el estudio de enfermedades psiquiátricas, emplean con éxito otros métodos como los exámenes postmortem, que permiten descubrir anomalías que subyacen en varios trastornos psiquiátricos. Otras técnicas como la electroencefalografía, la magnetoencefalografía, potenciales evocados, y estimulación magnética transcraneal, se emplean con el fin de analizar y aprovechar la actividad eléctrica de las neuronas, pero a todos estos métodos le faltan la resolución espacial y/o temporal de la RM (Agarwal, et al., 2010).

Una mayor comprensión de los mecanismos neurobiológicos, que se alteran en los trastornos psiquiátricos, aumenta con el progreso de las técnicas de imagen del cerebro humano, y, así, numerosos trabajos científicos demuestran diferencias entre pacientes y grupos de control sano, tanto de índole de la anatomía del cerebro como de su función. Aunque la aplicación clínica de la RM en psiquiatría no está claramente definida, existe la oportunidad de aprovechar los últimos avances en psiquiatría y RM para mejorar el procedimiento diagnóstico en una serie de enfermedades graves psiquiátricas. Además la definición de enfermedades psiquiátricas ha cambiado en los últimos años, según varias versiones del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM). Existen asimismo decididos esfuerzos, dentro de la psiquiatría, hacia el uso de parámetros neurobiológicos en el diagnóstico de la enfermedad y su tratamiento individualizado (Lui, et al., 2016).

CAPÍTULO II: ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia es una grave enfermedad genética que presenta una incidencia del 1% de la población general durante la adolescencia y en adultos jóvenes, tal y como afirman Lewis y Lieberman, (2000). Se caracteriza por una variedad de síntomas complejos, con un rango desde síntomas positivos tales como ilusiones y alucinaciones auditivas a síntomas negativos como apatía, insensibilidad afectiva, pobreza expresiva, y déficits cognitivos tales como: atención, memoria, y lenguaje (Agarwal, et al., 2010).

Estudios en pacientes durante el primer episodio de la esquizofrenia, que aún no han recibido tratamiento, revelan alteraciones cerebrales en el inicio de la enfermedad, además estos déficits anatómicos pueden afectar a redes funcionales, que, posteriormente, serían la causa de los síntomas clínicos (Lui, et al., 2009). Los hallazgos en estudios longitudinales del primer brote de la esquizofrenia, y su comparación con enfermos crónicos, sugieren considerable variabilidad en los patrones anatómicos entre la fase precoz de la enfermedad y la crónica, con algunos cambios regionales, que progresan durante el curso a largo plazo de la enfermedad (Zhang, et al., 2015).

Algunos de estos cambios parecen estar relacionados con las manifestaciones clínicas. De esta forma pacientes con síntomas negativos predominantemente como abandono afectivo, abulia, y apatía, se ha publicado que presentaban una importante reducción del volumen de la materia gris en el lóbulo temporal (Ren, et al., 2013). Áreas anatómicas tales como el cortex medial prefrontal, cuerpo estriado, y el tálamo, están dentro de la ruta de la dopamina, que es al mismo tiempo un objetivo del tratamiento, y un sistema implicado en la patogénesis de la esquizofrenia. Existen otras regiones donde las consecuencias de la enfermedad también se han visto, incluyendo el parietal y regiones occipitales, que no reciben inervación dopaminérgica de forma destacada. Esto sugiere un proceso complejo fisiopatológico, con diversos efectos cerebrales (Lui, et al., 2016).

Estudios similares de la materia blanca en pacientes con un primer episodio de esquizofrenia observan anomalías en los espacios de la materia blanca (Szeszko, et al., 2005). No obstante trabajos contrarios a este resultado también se han publicado. Esta variabilidad en los resultados se debe, probablemente, a diversos factores tales como: técnica de adquisición de la imagen, tamaño pequeño de la muestra, variable duración de la enfermedad, y heterogenicidad de la enfermedad.

Hipofunción en el cortex prefrontal medial, e hiperactividad del hipocampo y del núcleo estriado, se ha publicado con el primer episodio de esquizofrenia antes del tratamiento, y, por tanto, podría contribuir al mismo tiempo como biomarcadores para la enfermedad y el tratamiento (Gong, Lui y Sweeney, 2016). Winbin, et al., (2018), realizan un estudio mediante RM de 3 Teslas, a cuarenta y un paciente en su primer episodio agudo de esquizofrenia sin tratamiento previo, advirtiendo un aumento del volumen en los pacientes no tratados de los siguientes subcampos del hipocampo: capa granular-giro dentado, CA4, y capa molecular, en comparación con el grupo control sano, y seis semanas después del tratamiento con antipsicóticos efectúa un nuevo control, que mostraba una reducción de todos los subcampos aumentados de volumen.

Pacientes con episodios recurrentes de la enfermedad muestran alteraciones en las áreas del cerebro anteriormente mencionadas, además de la pérdida bilateral de materia gris en el cortex prefrontal, hipocampo, amígdalas cerebrales, y ganglios basales, sugiriendo que las alteraciones cerebrales no son estáticas, si no progresivas en el tiempo (Meisanzahl, et al., 2008). Según Harrison (1999) y Ward, Friedman, Wise y Schulz (1996), las personas que desarrollan esquizofrenia tienen un tamaño intracraneal más pequeño al nacer, sugiriendo una etiología del neurodesarrollo.

Algunos estudios han revelado que la reducción del volumen en las regiones prefrontal y temporal eran las principales diferencias anatómicas entre pacientes con esquizofrenia y el grupo control sano (Castellani, et al., 2012; Pohl y Sabuncu, 2009). Se han investigado cambios hemodinámicos en el cerebro de pacientes, con cuadros psicóticos mayores respecto al grupo control de sanos, y podrían descubrir las bases de las modificaciones estructurales cerebrales sucedidas en estos pacientes (Squarcina, et al., 2015).

CAPÍTULO III: TRASTORNO BIPOLAR

El trastorno bipolar, antiguamente conocido como psicosis maníaco-depresiva, supone una alteración del estado del ánimo. Se manifiesta con oscilaciones del humor que abarca desde la depresión más profunda hasta la euforia más incontenible (manía). Fue Emily Kraepelin, a principios del siglo XX, el primero en describir la demencia precoz y la locura maniaco-depresiva como un modelo dicotómico, que ha sido utilizado en la conceptualización de la esquizofrenia y el trastorno bipolar desde entonces (Heckers, 2008). Sin embargo investigaciones actuales como la de Crow (1990), sugieren una relación entre la esquizofrenia y la enfermedad bipolar, proponiendo una conceptualización de estos trastornos como extremos polares de un *continuum* de la misma enfermedad.

Estudios en familias y gemelos, muestran una *coagregación* entre esquizofrenia y trastorno bipolar. Predisposición hereditaria que es compartida tanto en estudios genéticos, como en el análisis del enlace del genoma completo (Kraguljac, et al., 2012). Un meta-análisis en RM sugiere una reducción de la materia gris en estructuras paralímbicas implicadas en el proceso emocional del trastorno bipolar, con una reducción mayor en esquizofrenia, que no solo afecta a regiones paralímbicas sino también a estructuras límbicas y neocorticales (Ellison-Wright y Bullmore, 2010).

El trastorno bipolar presenta numerosos hallazgos clínicos compartidos de ambas enfermedades. Algunos hallazgos de imagen indican déficits cerebrales comunes entre los pacientes con trastorno bipolar y esquizofrenia, especialmente en el 50% de los pacientes con trastorno bipolar que han tenido una historia de psicosis. Las técnicas de imagen también pueden mostrar hallazgos específicos que permiten distinguir el trastorno bipolar de la esquizofrenia (Lui, et al., 2016).

En los análisis morfométricos mediante RM en pacientes con trastorno bipolar no medicados, la materia gris presenta una reducción en el área de la corteza cingulada posterior, retroesplenial, y en el giro superior temporal, en relación a las mismas áreas de los pacientes con trastorno bipolar que sí están medicados. Esta misma reducción se observa en la corteza orbitaria lateral en los pacientes medicados con relación el grupo control sano (Nugent, et al., 2006).

Una importante área cerebral en el trastorno bipolar es la corteza del cíngulo anterior. Estudios histológicos revelan una disminución en la densidad y reducción de las células gliales en la corteza del cíngulo subgenual (ventral a la rodilla del cuerpo calloso), sin reducción en el número de neuronas en pacientes bipolares en relación con el grupo control de sujetos sanos. Sin embargo pacientes con esquizofrenia

presentan cambios en el número de neuronas, sin cambios en las células gliales. Estos hallazgos sugieren que la glía está más relacionada con los trastornos del estado del ánimo, que las alteraciones de las neuronas, tal y como sugieren Ongür, Drevets y Price (1998).

Estructuras medio temporales tales como: hipocampo, amígdalas, ganglios basales, y cuerpo estriado están ampliamente conectadas con la corteza prefrontal. Agrandamientos en la amígdala y cuerpo estriado asociado a un hipocampo de tamaño normal se han publicado en el trastorno bipolar, aunque no es un hallazgo constante (Strakowski, S. M., Delbello, M. P. y Adler, 2005; Rosso, Killgore, Cintron, Gruber, Tohen y Yurgelun-Todd, 2007). En oposición, basándonos en el trabajo de Strakowski, et al. (2002), los pacientes con esquizofrenia, el volumen del hipocampo está reducido y el volumen de las amígdalas es normal.

CAPÍTULO IV: ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNÉTICA (ERM)

La ERM permite la valoración de componentes químicos *in vivo* en el cerebro. Medidas obtenidas en ERM se han relacionado con el rendimiento cognitivo en personas sanas y en pacientes con alteraciones cognitivas. Estudios recientes han mostrado correlación entre los resultados en ERM y los rendimientos neuropsicológicos en sujetos normales, y en varios pacientes con diferentes patologías neurológicas y neuropsiquiátricas (autismo, síndrome de Williams, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, trastorno Bipolar, injuria traumática cerebral, y demencia vascular (Baslow, 2003).

4.1. Bases físicas

La imagen por RM y la ERM, son dos formas distintas de presentar la información obtenida mediante el fenómeno de resonancia. La principal diferencia es que la frecuencia en una exploración de imagen codifica el espacio, mientras que en un estudio de espectroscopia la frecuencia codifica al grupo químico que origina la señal. De esta manera proporciona información metabólica complementaria a la información anatómica obtenida con los estudios convencionales de RM. La ERM proporcionará la posibilidad de detectar los compuestos que hay en una determinada muestra a partir de la valoración del espectro (Majós, 2005).

Al igual que la obtención de imágenes por RM, se basa en la propiedad que presentan ciertos núcleos atómicos para absorber selectivamente la energía de radiofrecuencia cuando se someten a un *campo magnético* y liberar el exceso energético mediante un proceso de relajación produciendo una señal. El exceso energético es liberado mediante un proceso de relajación nuclear, la frecuencia de resonancia del mismo es la denominada *frecuencia de precesión* (f_p), que es directamente proporcional al *campo magnético efectivo* (B) que recibe el núcleo (Majós, 2005).

Según la *ley de Larmor*: $f_p = \gamma B$

Normalmente el núcleo más utilizado en el estudio del cerebro es el protón, y, por tanto, se habla de resonancia magnética de protón (ERM ^1H). En una gráfica del dominio de frecuencias la posición del pico nos identificará el compuesto, y el área bajo la gráfica será proporcional a su concentración (fig. 1). Es conveniente aclarar que la frecuencia de precesión de los protones no se representan en unidades de frecuencia (Hz), sino en partes por millón (ppm). Este valor se obtiene de calcular el desplazamiento químico (δ) de un radical en cuestión con relación a un compuesto de referencia. En el caso de la ERM ^1H , el metabolito de referencia es

el 3-trimetilsilil[2,2,3,3-2H] propionato sódico (TSP). (Hernández Rodríguez, 2016). La tabla 1 muestra los metabolitos más frecuentes ppm localizados en el cerebro normal.

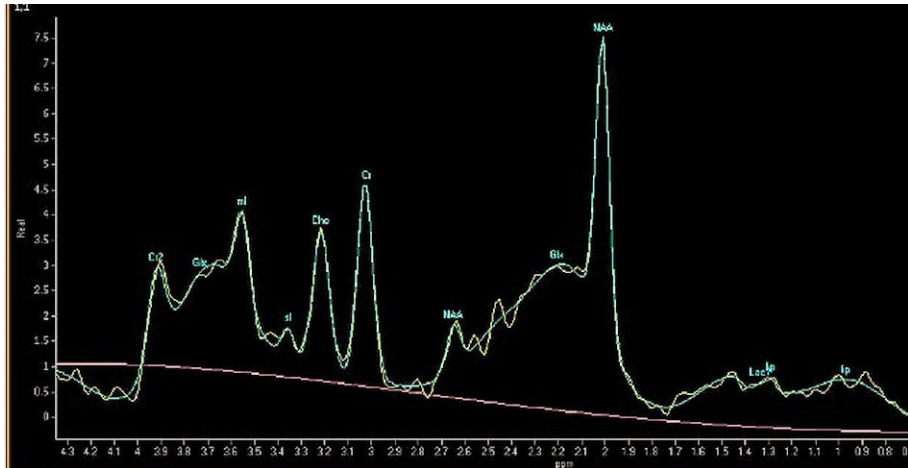


Figura 1. Imagen de una gráfica de espectroscopía con los metabolitos más comunes. El NAA ocupa la localización 2.02 ppm.

Tabla 1. Metabolitos detectables más comunes en el cerebro normal junto a su posición en el espectro.

METABOLITO	ABREVIATURA	LOCALIZACIÓN (ppm)
N-acetil aspartato	NAA	2.02
Mioinositol	ml	3.55
Colina	Cho	3.20
Glutamato	Glx	3.77
Glutamina	Glx	3.78
Lactato	Lac	1.35
Alanina	Ala	1.47
Lipodasas	Lipx	0.9-1.3
Creatina	Cr	3.03

*ppm: partes por millón.

Los lípidos forman resonancias amplias en múltiples localizaciones. Las más importantes se encuentran centradas aproximadamente en 0.9 y 1.3 ppm.

4.2. Técnica

Para obtener información de metabolitos *in vivo* mediante ERM, existen dos métodos de adquisición de la información, las técnicas *univoxel* con el tiempo de eco (TE) corto, y secuencias de espectroscopía con el TE largo, y las técnicas *multivoxel*. En la primera, *univoxel*, proporciona un información metabólica media, con una excelente homogeneización del campo magnético y su correspondiente resolución espectral. En la figura 2 y figura 3, se muestra dos ejemplos de adquisición espectral *univoxel* localizados en lóbulo frontal y amígdala. El parámetro que más influencia posee en estas técnicas es el TE, puesto que en función de su valor corto (<50 ms) o largo (>130 ms), se detectarán metabolitos determinados en los extremos de la gráfica. (Albillo Labarra, Sáez Acuña, Uribe Heredia y Fraino, 2016).

4.3. Información que aportan los diferentes metabolitos

N-ACETILASPARTATO (NAA)

NAA es aceptado como un marcador del tejido neuronal viable en la región cerebral a estudio (Meyerhoff, et al., 1993). Sin embargo existe la evidencia de que los niveles de NAA reflejan también cambios reversibles en tejido neuronal sano, según Demougeot, Marie, Giroud y Beley (2004). Un complejo transporte del NAA entre neuronas y oligodendrocitos sugiere una importante función para el NAA en el mantenimiento de: la sinapsis, la mielinización, la regulación de la osmolaridad celular y el metabolismo neuronal (Birken y Oldendorf, 1989; Neale, Bzdega y Wroblewska, 2000). También participa en la formación del N-acetilaspartilglutamato (NAAG). El NAAG es el péptido con más alta concentración del cerebro y puede servir como un señalizador de la función neuronal (Edden, Pomper y Barker, 2007). Se ha descrito disminución de NAA en enfermedades que presentan pérdida de neuronas o axones (demencia, placas antiguas de esclerosis múltiple, isquemia, esclerosis mesial, tumores) (Bitto, Bingman, Wesenberg, McCoy y Phillips, 2007; Moffett, Ross, Arun, Madhavarao y Namboodiri, 2007).

COLINA (Cho)

Algunos componentes moleculares del cerebro contienen colina (Cho). En el cerebro, phosphoril-colina (PhCho) y glicero-phosphoril-colina (GPhCho), son las principales fuentes que forman el pico de colina en la ERM. La colina está en los fosfolípidos de la mielina y la membrana celular, encontrándose en gran concentración en el parénquima cerebral (Boulanger, Labelle y Khiat, 2000). Por este motivo, el aumento en la degradación de la membrana o los componentes fosfolipídicos de la mielina, se cree que están asociados con un aumento del pico de Cho en la ERM (Yue, et al., 2009). Aumentos de picos en Cho, pueden también ser el resultado de acúmulos de

productos debido a la degradación de la mielina, como sucede en los procesos de desmielinización.

MIOINOSITOL (ml)

El ml es el isómero más abundante del inositol en los mamíferos. Como afirman Fisher, Novak y Agranoff (2002), en el cerebro más del 90% del inositol es ml. El ml gobierna varios mecanismos fisiológicos que incluyen: el reciclaje del inositol fosfato, cuya función principal es actuar como segundo mensajero intracelular, la síntesis de novo del inositol a partir de la glucosa, así como el flujo del inositol fuera de la célula durante el estrés hipotónico como parte de la regulación del volumen celular (Fisher, et al., 2002). Resulta interesante que la inositol monofosfatasa es inhibida por litio, valproato y carbamazepina lo que causa una reducción de los niveles libres intraneuronales (Williams, Cheng, Mudge y Harwood, 2002). Además de ser la llave como precursor del inositol fosfato, tiene otras funciones importantes en el cerebro. En respuesta al estrés hipotónico (hiponatremia), ml puede salir de la célula (o entrar en caso de estrés hipertónico), para preservar el volumen celular sin alterar los procesos intracelulares. Por otra parte el ml, de forma parecida a la Cho, es un intermediario en el metabolismo de la membrana celular y la mielina (Yue, et al., 2009).

GLUTAMATO (GLU), GLUTAMINA (GLN) y ÁCIDO GAMA AMINO BUTÍRICO (GABA)

El ácido gamma aminobutírico (GABA), es el mayor neurotransmisor inhibitorio en el cerebro. Está presente en el parénquima cerebral alrededor del 15-20% de la concentración del glutamato (Williams, et al., 2002). Es sintetizado desde el glutamato por la enzima ácido glutámico descarboxilasa, en una reacción que ocurre exclusivamente en las neuronas GABA-érgicas. Después ella es liberada durante la neurotransmisión, y, posteriormente, es recogida por las neuronas GABA-érgicas y los astrocitos. Tras la recaptación en las neuronas, vuelve a entrar en las vesículas sinápticas para su reutilización como neurotransmisor o es degradada por la enzima mitocondrial GABA transaminasa y entra en el ciclo del ácido tricarbóxico, desde donde puede ser reciclado a glutamato y, después, a GABA otra vez (Strakowski, DelBello y Sax, 1999). Está bien documentado que alteraciones en el GABA están asociados con importantes trastornos psiquiátricos como: ansiedad, depresión, pánico o manía (Gajcy, Lochyński y Librowski, 2010).

CREATINA (Cr)

La creatina es un compuesto relacionado con la capacidad energética del cerebro. Se ha sugerido como marcador de los sistemas dependientes de energía en las células del sistema nervioso central (SNC). Se considera la resonancia con menor variabilidad del cerebro. No obstante, disminuye en tumores cerebrales, probablemente debido

a un bajo nivel energético, y en tumores secundarios por originarse en células que no contienen este compuesto (Baslow, 2003).

LÍPIDOS (Lipx)

Los lípidos en el cerebro tienen tiempos de relajación muy cortos, no se observan con TE cortos. Su pico se obtiene por la suma de grupos metilo, metileno y protones de vinilo de ácidos grasos insaturados. Produce varias resonancias a 0.8-0.9 y a 1.2-1.3 ppm. Es característico de los tumores de alto grado, meningioma y puede reflejar necrosis tumoral o también áreas de desmielinización. En ocasiones puede ser un artefacto, producido por la inclusión de grasa subcutánea contaminando el vóxel (Castillo, Kwock y Mukherji, 1996).



Figura 2. Imagen del *univoxel* (caja roja), situada sobre lóbulo frontal izquierdo. RM axial T1.



Figura 3. Imagen del *univoxel* (caja roja), situado sobre la amígdala izquierda cerebral. RM axial T1.

CAPÍTULO V: NEUROMETABOLITOS EN ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO BIPOLAR

Alteraciones de los neurometabolitos en diversas regiones del cerebro han sido implicadas en la fisiopatología de ambas enfermedades, tanto en la esquizofrenia como en el trastorno bipolar. Estudios de meta-análisis en la esquizofrenia evidencian que el NAA puede estar reducido en el hipocampo y en el lóbulo frontal (materia gris y blanca) (Crow, 1990). Hallazgos similares se han publicado en una revisión realizada sobre el trastorno bipolar, mostrando que los niveles del NAA pueden estar disminuidos en pacientes eutímicos en el hipocampo y lóbulo frontal (Steen, Hamer y Lieberman, 2005; Yildiz-Yesiloglu y Ankerst, 2006). Disminución de la NAA se piensa que evidencia una disminución neuronal y/o axonal o disfunción mitocondrial (Meyerhoff, 1993; Sager, Topp, Torup, Hanson, Egestad y Moller, 2001), implicando alteraciones estructurales a un nivel molecular/neuronal en ambos trastornos.

Un meta-análisis agrupando los datos de 145 estudios sugiere la disminución del NAA en región frontal, hipocampo, tálamo, y ganglios basales en la esquizofrenia, pero solo en lóbulos frontales y ganglios basales en el trastorno bipolar. Sin embargo, existen escasos trabajos publicados contrastando directamente, neurometabolitos en la esquizofrenia con relación al trastorno bipolar (Birur, Kraguljac, Shelton y Lahti, 2017). Molina y colaboradores (Molina, et al., 2007), son los primeros en publicar que la relación NAA/Cr en la región prefrontal está disminuida de la misma forma en la esquizofrenia y el trastorno bipolar, al menos en los casos crónicos, sin embargo, el líquido cefalorraquídeo puede estar significativamente aumentado en la esquizofrenia.

En un estudio efectuado con una RM 1,5 Tesla, realizando la medición de los neurometabolitos en la corteza anterior del cíngulo, mostraba una significativa elevación de la Cho/Cr solo en la esquizofrenia, comparados con los resultados del grupo control de voluntarios sanos y el grupo de pacientes con trastorno bipolar (Sarramea Crespo, et al., 2008).

En las circunvalaciones de Heschl del hemisferio izquierdo, los niveles de Glu, ml, y el NAA, estaban disminuidos en pacientes con trastorno bipolar, pero no en pacientes esquizofrénicos, en relación con el grupo control de voluntarios sanos. No eran detectadas diferencias neurometabólicas entre los distintos grupos (trastorno bipolar, esquizofrenia y voluntarios sanos), cuando estas medidas se realizaban en las circunvalaciones del Heschl del hemisferio derecho, sugiriendo, por tanto, una lateralidad en las anomalías del hemisferio dominante (Atagün, et al., 2015).

Solo hay un trabajo publicado en la actualidad sobre la elevación del GABA en el área perisilviana en pacientes con esquizofrenia, pero no en los pacientes con trastorno bipolar, cuando son comparados con el grupo control de voluntarios sanos (Atagün, et al., 2017). Existe evidencia del aumento de los niveles de la Cho en la corteza del cíngulo anterior y cuerpo estriado en el trastorno bipolar, niveles que pueden ser normalizados o reducidos con la utilización de antidepresivos o litio (Moore, et al., 2000).

Alteración de los niveles del mI ha adquirido especial interés dentro del escenario del trastorno bipolar, debido a que el litio y los tratamientos antimaniacos reducen los niveles del mI. El litio inhibe la inositol-monofosfatasa causando una reducción de los niveles del mI (Soares y Mallinger, 1997). Aumento en los niveles del mI se ha informado más en pacientes maniacos y eutímicos, y disminución del mI se ha citado con más frecuencia en la depresión. Reducción de los niveles mI/Cr están relacionado a una mejoría en la escala de Young para la evaluación de la manía (YMRS) (Davanzo, et al., 2001). Alteraciones en la relación mI/Cr podrían reflejar alteraciones tanto a nivel del metabolismo de la membrana celular, como anormalidades en los mecanismos de señalización intracelular (Moore y Galloway, 2002).

Determinados síndromes psiquiátricos presentan similares déficits neurocognitivos y superposición de los patrones de las alteraciones emocionales (Hill, et al., 2013). Los últimos avances en RM y, especialmente, en ERM podrían proporcionar una vía para solucionar este problema. De modo que un enfoque alternativo a través de parámetros neurobiológicos, consiga representar una ventaja estratégica para identificar a grupos de pacientes en los que la respuesta sintomatológica al tratamiento de diferentes terapias pueda ser valorada.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES

La técnica de la ERM permite:

- La cuantificación *in vivo* de diversos metabolitos cerebrales.
- Permite detectar variaciones de sus niveles, que aplicados en psiquiatría nos puede orientar hacia una determinada patología.
- Nos posibilita la monitorización de determinados tratamientos.
- Podría mejorar, en gran medida, la asistencia médica a un grupo numeroso de pacientes con patología psiquiátrica.
- Y, también, sería posible transformar el diagnóstico psiquiátrico actual, basado únicamente en un conjunto de síntomas y síndromes, aportando la ERM una documentación funcional objetiva del cerebro de los pacientes psiquiátricos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agarwal, N., Port, J., Bazzocchi, M., y Renshaw, P.** (2010). Update on the Use of MR for Assessment and Diagnosis of Psychiatric Diseases. *Radiology*, 255(1), pp. 23-41. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.09090339>
- Albillo Labarra J. D., Sáez Acuña, H., Uribe Heredia, M. J. y Fraino, A.** (2016). *Espectroscopia y Psiquiatría. Radiología*, 58 (Espec. Cong.), p. 1330.
- Atagün, M. I., et al.** (2015). Investigation of Heschl's gyrus and planum temporale in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Schizophrenia Research*, 161(2-3), pp. 202-209. doi: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.11.012>
- Atagün, M. I., et al.** (2017). Perisylvian GABA levels in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuroscience Letters*, 637, pp. 70-74. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.11.051>
- Baslow, M. H.** (2000). Functions of N-acetyl-L-aspartate and N-acetyl-L-aspartylglutamate in the vertebrate brain: role in glial cell-specific signaling. *Journal of Neurochemistry*, 75(2), pp. 453-459. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0750453.x>
- Baslow, M. H.** (2003). N-acetylaspartate in the vertebrate brain: metabolism and function. *Neurochemical Research*, 28(6), pp. 941-953. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1023250721185>
- Birken, D. L. y Oldendorf, W. H.** (1989). N-acetyl-L-aspartic acid: a literature review of a compound prominent in ¹H-NMR spectroscopic studies of brain. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 13(1), pp. 23-31. doi: [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(89\)80048-X](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(89)80048-X)
- Birur, B., Kraguljac, N. V., Shelton, R. C. y Lahti, A. C.** (2017). Brain structure, function, and neurochemistry in schizophrenia and bipolar disorder-a systematic review of the magnetic resonance neuroimaging literature. *NPJ Schizophrenia*, 3, pp. 1-15. doi: <https://doi.org/10.1038/s41537-017-0013-9>
- Bitto, E., Bingman, C. A., Wesenberg, G. E., McCoy, J. G. y Phillips, G. N. Jr.** (2007). Structure of aspartoacylase, the brain enzyme impaired in Canavan disease. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 104(2), pp. 456-461. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0607817104>

- Boulanger, Y., Labelle, M. y Khiat, A.** (2000). Role of phospholipase A(2) on the variations of the choline signal intensity observed by 1H magnetic resonance spectroscopy in brain diseases. *Brain Reserch Review*, 33(2-3), pp. 380-389. doi: [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(00\)00037-0](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(00)00037-0)
- Castellani, U., Rossato, E., Murino, V., et al.** (2012). Classification of schizophrenia using feature-based morphometry. *Journal of Neural Transmission*, 119(3), pp. 395-404. doi: <https://doi.org/10.1007/s00702-011-0693-7>
- Castillo, M., Kwock, L. y Mukherji, S. K.** (1996). Clinical Applications of Proton MR Spectroscopy. *American Journal of Neuroradiology*, 17(1), pp. 1-15. Recuperado de: <http://www.ajnr.org/content/17/1/1>
- Coyle, J. T. y Schwarcz, R.** (2000). Mind glue: implications of glial cell biology for psychiatry. *Archives of General Psychiatry*, 57(1), pp. 90-93. doi: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.1.90>
- Crow, T. J.** (1990). The question of a genetic continuum for schizophrenia and affective disorder Depression in Schizophrenia. *American Psychiatric Press*, pp. 81-98.
- Davanzo, P., Thomas, M. A., Yue, K., et al.** (2001). Decreased anterior cingulate myo-inositol/creatine spectroscopy resonance with lithium treatment in children with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 24(4), pp. 359-369. doi: [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00207-4](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00207-4)
- Demougeot, C., Marie, C., Giroud, M. y Beley, A.** (2004). N-acetylaspartate: a literature review of animal research on brain ischaemia. *Journal of Neurochemistry*, 90(4), pp. 776-783. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02583.x>
- Edden, R. A., Pomper, M. G. y Barker, P. B.** (2007). *In vivo* differentiation of N-acetyl aspartyl glutamate from N-acetyl aspartate at 3 Tesla. *Magnetic Resonance in Medicine*, 57(6), pp. 977-982. doi: <https://doi.org/10.1002/mrm.21234>
- Ellison-Wright, I. y Bullmore, E.** (2010). Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 117(1), pp. 1-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.12.022>
- Fisher, S. K., Novak, J. E. y Agranoff, B. W.** (2002). Inositol and higher inositol phosphates in neural tissues: homeostasis, metabolism and functional significance. *Journal of Neurochemistry*, 82(4), pp. 736-754. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.01041.x>

- Gajcy, K., Lochyński, S. y Librowski, T.** (2010). A role of GABA analogues in the treatment of neurological diseases. *Current Medicinal Chemistry*, 17(22), pp. 2338-2347. doi: <https://doi.org/10.2174/092986710791698549>
- Gong, Q., Lui, S. y Sweeney, J. A.** (2016). A selective review of cerebral abnormalities in patients with first-episode schizophrenia before and after treatment. *The American Journal of Psychiatry*, 173(3), pp. 232-243. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15050641>
- Govindaraju, V., Young, K. y Maudsley, A. A.** (2000). Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites. *NMR in Biomedicine*, 13(3), pp. 129-153. doi: <https://doi.org/10.1002/nbm.3336>
- Harrison, P. J.** (1999). The neuropathology of schizophrenia: a critical review of the data and their interpretation. *Brain*, 122(4), pp. 593-624. doi: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.06.023>
- Heckers, S.** (2008). Making Progress in Schizophrenia Research. *Schizophrenia Bulletin*, 34(4), pp. 591-594. doi: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn046>
- Hernández Rodríguez, M. C.** (2016). Espectroscopia. Aplicaciones en RM cerebral. *Radiología*, 58 (Espec. Cong.), p. 1445.
- Hill, S. K., Reilly, J. L., Keefe, R. S., et al.** (2013). Neuropsychological impairments in schizophrenia and psychotic bipolar disorder: findings from the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) study. *The American Journal of Psychiatry*, 170(11), pp. 1275-1284. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12101298>
- Johnstone, E. C., Crow, T. J., Frith, C.D., Husband, J. y Kreeel, L.** (1976) Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*, 2(7992), pp. 924-926. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(76\)90890-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(76)90890-4)
- Kraguljac, N. V., Reid, M., White, D., Jones, R., et al.** (2012). Neurometabolites in schizophrenia and bipolar disorder-a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 203(2-3), pp. 111-125. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2012.02.003>
- Lewis, D. A. y Lieberman, J.A.** (2000). Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. *Neuron*, 28(2), pp. 325-334. doi: [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)00111-2](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)00111-2)

Lui, S., Deng, W., Huang, X., et al. (2009). Association of cerebral deficits with clinical symptoms in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia: an optimized voxel-based morphometry and resting state functional connectivity study. *The American Journal of Psychiatry*, 166(2), pp.196-205. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08020183>

Lui, S., Zhou X. J., Sweeney, J. A. y Gong, Q. (2016). Psychoradiology: The Frontier of Neuroimaging in Psychiatry. *Radiology*, 281(2), pp. 357-372. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2016152149>

Majós, C. (2005). Espectroscopía por resonancia magnética de protón en el diagnóstico de tumores cerebrales. *Radiología*, 47(1), pp. 1-12. doi: [https://doi.org/10.1016/S0033-8338\(05\)72790-9](https://doi.org/10.1016/S0033-8338(05)72790-9)

Meisenzahl, E. M., Koutsouleris, N., Bottlender, R., et al. (2008). Structural brain alterations at different stages of schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Schizophrenia Research*, 104(1-3), pp. 44-60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.06.023>

Meyerhoff, D. J., MacKay, S., Bachman, L., Poole, N., Dillon, W. P., Weiner, M. W. y Fein, G. (1993). Reduced brain N-acetylaspartate suggests neuronal loss in cognitively impaired human immunodeficiency virus-seropositive individuals: *in vivo* 1H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Neurology*, 43(3, part 1), pp. 509-515. doi: http://dx.doi.org/10.1212/WNL.43.3_Part_1.509

Meyerhoff, D. J., MacKay, S., Bachman, L., Poole, N., Dillon, W. P., Weiner, M. W. y Fein, G. (1993). Reduced brain N-acetylaspartate suggests neuronal loss in cognitively impaired human immunodeficiency virus-seropositive individuals: *in vivo* 1H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Neurology*, 43(3 part 1), pp. 509-515. doi: http://dx.doi.org/10.1212/WNL.43.3_Part_1.509

Moffett, J. R., Ross, B., Arun, P., Madhavarao, C. N. y Namboodiri, A. M. (2007). N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. *Progress in Neurobiology*, 81(2), pp. 89-131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2006.12.003>

Molina, V., et al. (2007). Dorsolateral prefrontal N-acetyl-aspartate concentration in male patients with chronic schizophrenia and with chronic bipolar disorder. *European Psychiatry*, 22(8), pp. 505-512. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.07.006>

Moore, C. M., Breeze, J. L., Gruber, S. A., et al. (2000). Choline, myo-inositol and mood in bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study of the anterior cingulate cortex. *Bipolar Disord*, 2(3 part 2), pp. 207-216. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2000.20302.x>

Moore, G. J. y Galloway, M. P. (2002). Magnetic resonance spectroscopy: neurochemistry and treatment effects in affective disorders. *Psychopharmacology Bulletin*, 36(2), pp. 5-23. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12397837>

Neale, J. H., Bzdega, T. y Wroblewska, B. (2000). N-Acetylaspartylglutamate: the most abundant peptide neurotransmitter in the mammalian central nervous system. *Journal of Neurochemistry*, 75(2), pp. 443-452. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0750443.x>

Nugent, A. C., Milham, M. P., Bain, E. E., et al. (2006). Cortical abnormalities in bipolar disorder investigated with MRI and voxel-based morphometry. *Neuroimage*, 30(2), pp. 485-497. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.09.029>

Ongür, D., Drevets, W. C. y Price, J. L. (1998). Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 95(22), pp. 13290-13295. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.95.22.13290>

Pohl, K. M. y Sabuncu, M. R. (2009). A unified framework for MR based disease classification. *Information Processing in Medical Imaging*, 21, pp. 300-313. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-642-02498-6_25

Ren, W., Lui, S., Deng, W., et al. (2013). Anatomical and functional brain abnormalities in drug-naïve first-episode schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 170(11), pp. 1308-1316. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12091148>

Rosso, I. M., Killgore, W. D., Cintron, C. M., Gruber, S. A., Tohen, M. y Yurgelun-Todd, D. A. (2007). Reduced amygdala volumes in first-episode bipolar disorder and correlation with cerebral white matter. *Biological Psychiatry*, 61(6), pp. 743-749. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.07.035>

Sager, T. N., Topp, S., Torup, L., Hanson, L. G., Egestad, B. y Moller, A. (2001). Evaluation of CA1 damage using single-voxel 1H-MRS and unbiased stereology: Can non-invasive measures of N-acetyl-aspartate following global ischemia be used as a reliable measure of neuronal damage? *Brain Research*, 892(1), pp. 166-175. doi: [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(00\)03274-1](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)03274-1)

Sarramea Crespo, F., et al. (2008). Biochemical changes in the cingulum in patients with schizophrenia and chronic bipolar disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 258(7), pp. 394-401. doi: <https://doi.org/10.1007/s00406-008-0808-9>

Soares, J. C. y Mallinger, A. G. (1997). Intracellular phosphatidylinositol pathway abnormalities in bipolar disorder patient. *Psychopharmacology Bulletin*, 33(4), pp. 685-691. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9493480/?ncbi_mmode=std

Squarcina, L., Perlini, C., Peruzzo, D., et al. (2015). The use of dynamic susceptibility contrast (DSC) MRI to automatically classify patients with first episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 165(1) pp. 38-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.03.017>

Steen, R. G., Hamer, R. M. y Lieberman, J. A. (2005). Measurement of brain metabolites by ¹H magnetic resonance spectroscopy in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, 30(11), pp. 1949-1962. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300850>

Strakowski, S. M., Delbello, M. P. y Adler, C. M. (2005). The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Molecular Psychiatry*, 10(1), pp. 105-116. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001585>

Strakowski, S. M., DelBello, M. P., Sax, K. W., et al. (1999). Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 56(3), pp. 254-260. doi: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.3.254>

Strakowski, S. M., DelBello, M. P., Zimmerman, M. E., et al. (2002). Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple episode bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 159(11), pp. 1841-1847. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.11.1841>

Szeszko, P.R., Ardekani, B.A., Ashtari, M., et al. (2005). White matter abnormalities in first episode schizophrenia or schizoaffective disorder: a diffusion tensor imaging study. *The American Journal of Psychiatry*, 162(3), pp. 602-605. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.3.602>

Ward KE, Friedman L, Wise A, Schulz SC. (1996). Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 22(3), pp. 197-213. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(96\)00076-X](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(96)00076-X)

Wenbin, L., Kaiming, L., Punjun, G., et al. (2018). Volume alteration hippocampal subfields in first-episode antipsychotic-naïve schizophrenia patients before and after acute antipsychotic treatment. *NeuroImage: Clinical*, 20, pp. 169-176. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.07.008>

Williams, R. S., Cheng, L., Mudge, A. W. y Harwood, A. J. (2002). A common mechanism of action for three mood-stabilizing drugs. *Nature*, 417(6886), pp. 292-295. doi: <https://doi.org/10.1038/417292a>

Yildiz-Yesiloglu, A. y Ankerst, D. P. (2006). Neurochemical alterations of the brain in bipolar disorder and their implications for pathophysiology: a systematic review of the *in vivo* proton magnetic resonance spectroscopy findings. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30(6), pp. 969-995. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.03.012>

Yue, Q., Shibata, Y., Isobe, T., Anno, I., Kawamura, H., Gong, Q. Y. y Matsumura, A. (2009). Absolute choline concentration measured by quantitative proton MR spectroscopy correlates with cell density in meningioma. *Neuroradiology*, 51(1), pp. 61-67. doi: <https://doi.org/10.1007/s00234-008-0461-z>

Zhang, W., Deng, W., Yao, L., et al. (2015). Brain structural abnormalities in a group of never-medicated patients with long-term schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 172(10), pp. 995-1003. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14091108>

Medicina y Salud

