

# Meta-análisis de las alteraciones de la sustancia gris en la esquizofrenia



**Trabajo de fin de grado de psicología**

**Nombre:** Mónica Martí Ramírez

**DNI:** 21014028-D

**Tutor:** Alfonso Roberto Barrós Loscertales

**Convocatoria:** Junio 2017



## Índice

<b>Resumen.....</b>	<b>3</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>3</b>
<b>Extended summary.....</b>	<b>4</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>6</b>
<b>Métodos y materiales.....</b>	<b>7</b>
Literatura buscada y seleccionada.....	7
Análisis estadístico.....	7
<b>Resultados.....</b>	<b>8</b>
Sujetos sanos > pacientes con esquizofrenia.....	8
Pacientes con esquizofrenia > sujetos sanos.....	9
<b>Discusión.....</b>	<b>10</b>
Limitaciones.....	12
Conclusiones.....	12
<b>Bibliografía.....</b>	<b>12</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>19</b>



## **Resumen.**

A pesar de que se sabe con certeza que la esquizofrenia está relacionada con alteraciones en la estructura cerebral, se han realizado múltiples estudios para tratar de esclarecer los cambios en el volumen de sustancia gris en las regiones cerebrales así como los factores que intervienen en pacientes con esta patología en comparación con sujetos normales, sin tener a día de hoy resultados que aporten evidencias claras. Por ello se realizó un meta-análisis cuyo objetivo fue cuantificar y analizar los datos extraídos mediante la morfología basada en voxel tras la comparación de los volúmenes cerebrales regionales de la sustancia gris en 27 estudios, que incluían 859 pacientes con esquizofrenia en comparación con 874 sujetos sanos con el fin de encontrar e identificar las diferencias estructurales que había entre ambos grupos. Los resultados del presente estudio confirmaron los hallazgos previos que se habían dado con anterioridad en la literatura al mostrar diferencias significativas en el volumen de la sustancia gris en zonas frontales, temporales y límbicas en pacientes con esquizofrenia en comparación con sujetos sanos. Los futuros estudios sobre esquizofrenia deberían tratar de esclarecer tanto los cambios en la estructura cerebral que se producen tanto a nivel global como regional así como la influencia de las diversas variables que afectan a esta patología.

**Palabras clave:** esquizofrenia, morfometría basada en voxel, sustancia gris, meta-análisis, volumen regional.

## **Abstract.**

Although it's known with certainty that schizophrenia is related to alterations in the cerebral structure, multiple studies have been carried out to try to clarify the changes in the gray matter volume in the cerebral regions as well as the factors that intervene in patients with this pathology compared to normal subjects, without having today results that provide clear evidence. Therefore, we conducted a meta-analysis whose objective was to quantify and analyze the data extracted by the voxel based on morphology after comparison of regional brain volumes of the gray matter in 27 studies, which included 859 patients with schizophrenia in comparison with 874 healthy subjects in order to find and identify the structural differences between the two groups. The results of the present study confirm the previous findings that have been given previously in the literature to show significant differences in gray matter volume in frontal, temporal and limbic areas in patients with schizophrenia compared to healthy subjects. Future studies on schizophrenia should try to clarify both changes in brain structure occurring both globally and regionally as well as the influence of the various variables that affect this pathology.

**Keywords:** schizophrenia, voxel-based morphometry, gray matter, meta-analysis, regional volume.

### **Extended summary.**

In the last 25 years, structural neuroimaging methods have increased their use in the study of various pathologies in order to provide information about the possible structural alterations in the brain caused by each one. One of the most popular methods in recent years has been voxel-based morphometry (VBM), which consists of the automated normalization of neuroanatomical images of the brain and the subsequent voxel-to-voxel comparison of regional volume, gray matter density or white matter density between subject's groups.

This method has already been used in the schizophrenia study's reflecting significant results, so the objective the present study's objective, using voxel-based morphometry, to compare the regional gray matter volume of various studies of patients with schizophrenia versus healthy subjects to observe the significant differences between them and to create in this way a meta-analysis, a method by which all the quantitative data of the analyzed studies are incorporated to be able to analyze and compare the data obtained, finding and identifying in this way the structural differences between both groups.

To conduct our study, we first performed a search for VBM studies in patients with schizophrenia using the Sleuth 2.4 software. Studies were sought based on whether 1) subjects had diagnosed schizophrenia, 2) subjects were diagnosed healthy, 3) had a gray matter contrast, and 4) articles had been published after January 2001. After the first results obtained, we excluded studies in which there were experiments that didn't meet our search criteria such as white matter contrasts or comparisons between subjects with schizophrenia and subjects with other diagnosed disorders. Once we had all the studies that met the criteria selected, we excluded studies that 1) measured correlations, 2) had subjects with schizophrenia with HSV-1 virus, 3) had subjects who were in the first or second stage of schizophrenia, 4) had subjects who had a specific type of schizophrenia or bipolar disorder or affective psychosis, 5) had subjects who were treated with antipsychotics, 6) had subjects who had visual and/or auditory hallucinations, or 7) had subjects who suffered substance abuse, being these alcohol and cocaine.

Finally, the meta-analysis included 27 studies, which included 859 patients with schizophrenia and 874 healthy subjects, with 4 studies in which there were more patients with schizophrenia than healthy patients and the remaining 23 studies corresponding to contrast studies reverse.

To carry out the meta-analysis, the Talarich coordinates of each study were represented in a text document and afterwards the studies were divided into two text documents according to the patient's contrast they had. After that, we proceeded to identify the brain areas involved between the studies in which there was a variability in the regional gray matter volume through GingerALE performed separately for each contrast. The ALE statistic was calculated for each voxel of the brain and for the brain maps an uncorrected threshold of  $p < 0.001$  and a minimum volume of  $40 \text{ mm}^3$  was

used. At the end of this process we obtained on the one hand the clusters of each group in which there was a variability of the gray matter through the analysis carried out by GingerALE and, on the other hand, the cerebral maps in which these areas were observed in a colored way. These maps were imported into the Mango software.

The results were shown based on the comparison groups. In the patient's contrast with schizophrenia compared to healthy subjects, gray matter volume was reduced in eighteen brain regions corresponding to the thalamus, anterior cingulate, superior frontal gyrus, superior temporal gyrus, right gyrus, insula, claustrum, inferior frontal gyrus, uncus, cingulate gyrus and precentral gyrus. In the patient's contrast with schizophrenia compared to healthy subjects it was observed that there was an increase in gray matter volume in four brain regions corresponding to the inferior temporal gyrus, temporal sub-gyral, rectal gyrus, and postcentral gyrus.

Some areas reported in our results in which there have been changes in the regional volume of the gray matter are the regions that are more sharply related in the literature with changes in their density or volume. The literature shows changes in the gray matter of the anterior cingulate, reinforced hypotheses of the importance it has in the schizophrenia's pathology since it's related to affective and cognitive changes; and the thalamus, reflecting that it's involved in the processes of filtering, conscious integration and transfer of information. Furthermore, in other studies we also found the relevance of changes in the temporal lobe and frontal lobe. This supports models that attempt to explain the schizophrenia's dysfunctions, such as the alterations produced in the semantic and language function by fronto-temporal atrophy, changes in working memory and executive functions due to the decrease of gray matter in the prefrontal-dorsolateral cortex, or changes in declarative memory due to temporal-medial lobe deficits, as well as changes in emotional and social cognition.

On the other hand, in our study there are some variables that haven't been measured and that could be of interest in future studies due to the findings that have been given to date, such as gender differences in brain structure in schizophrenia, differences in age, family history, educational level, or cerebral asymmetry. In addition, it would also be relevant to do more studies with monozygotic and dizygotic twins since today it's known that changes occur in the gray matter and in the white matter associated to genetic and environmental factors, being relevant to study it to observe the importance of these factors in the schizophrenia's development.

In conclusion, research using voxel-based morphometry methods has been encouraged because it enables the whole brain as well as numerous subject's groups to be compared simultaneously allowing a more detailed investigation of the changes occurring in the brain at the level of density and regional volume of the gray matter in pathologies such as schizophrenia.

Our meta-analysis has confirmed that, as other studies in previous literature show, there are significant differences in gray matter volume in frontal, temporal and limbic areas. In spite of this, it is

necessary that today we continue investigating the cerebral changes that schizophrenia produces and how these changes affect the patients.

### **Introducción.**

La esquizofrenia es una enfermedad mental caracterizada por delirios, alucinaciones, discurso y comportamiento desorganizado, y síntomas negativos (1) que de manera significativa se refleja en deficiencias en la sustancia gris del cerebro que afectan de manera más indiciosa a la corteza prefrontal y temporal (2). A pesar de que es uno de los trastornos psicóticos más relevantes, a día de hoy la progresión de esta patología sigue siendo un tema de controversia (3-5) ya que su estudio se encuentra limitado tanto por la escasez de estudios post-mortem como por las discordancias metodológicas de las técnicas empleadas (6).

En los últimos 25 años, los métodos de neuroimagen estructural han incrementado su uso en el estudio de diversas patologías con el objetivo de proporcionar información sobre los posibles cambios o alteraciones estructurales en el cerebro provocados por cada una ellas (7). Uno de los métodos más populares de estos últimos años ha sido la morfometría basada en voxel (VBM), la cual a pesar de tener aproximaciones previas, fue optimizada a la forma actual en el año 2001 (8), y cuyo procedimiento consiste en la normalización de manera automatizada de las imágenes neuroanatómicas del cerebro y la posterior comparación voxel a voxel del volumen regional o densidad de la sustancia gris o blanca entre grupos de sujetos (7,9,10).

Este método ha sido empleado en el estudio de la esquizofrenia analizando sujetos que tenían diagnosticada esta patología y cuyas características en los estudios diferían en las edades de los participantes, el sexo, la medicación, la duración del tratamiento, los síntomas, la gravedad, u otras características relevantes (11), y que mediante estudios de resonancia magnética, se han encontrado déficits en el total del volumen cerebral (12-14), así como en las regiones frontales, temporales y parietales (14-19) u otras zonas más concretas como el cortex cingulado, la ínsula, el tálamo (20,21) o los ventrículos laterales (2,10,11,14,15).

Puesto que este método está aumentando su auge en el estudio de la esquizofrenia, el objetivo que se persigue en el presente estudio es, mediante la morfometría basada en voxel, comparar el volumen regional de sustancia gris de diversos estudios de pacientes con esquizofrenia frente a sujetos sanos para observar las diferencias significativas entre ellos y crear de esta manera nuestro meta-análisis, método por el cual se incorporan todos los datos cuantitativos de los diversos estudios analizados para poder analizar y comparar los datos obtenidos, encontrando e identificando de esta manera las diferencias estructurales entre ambos grupos (10,22).



La hipótesis de este estudio es que la esquizofrenia estará asociada a una alteración en el volumen de sustancia gris en regiones como el lóbulo temporal, el lóbulo frontal y el sistema límbico.

### **Métodos y materiales.**

#### **Literatura buscada y seleccionada.**

Se realizó una búsqueda de estudios VBM en pacientes con esquizofrenia mediante el software Sleuth 2.4. Los estudios se buscaron en base a si 1) los sujetos tenían diagnosticada esquizofrenia, 2) los sujetos estaban diagnosticados sanos, 3) había un contraste de sustancia gris, y 4) los artículos habían sido publicados después de enero de 2001. Tras los primeros resultados obtenidos, se excluyeron estudios en los que había experimentos que no cumplían nuestros criterios de búsqueda como pueden ser contrastes de sustancia blanca o comparaciones entre los sujetos con esquizofrenia y sujetos con otros trastornos diagnosticados. Una vez teníamos todos los estudios que cumplían los criterios seleccionados, se excluyeron estudios que 1) medían correlaciones, 2) poseían sujetos con esquizofrenia con el virus VHS-1, 3) poseían sujetos que se encontraban en el primer o segundo estadio de la esquizofrenia, 4) poseían sujetos que tenían un tipo específico de esquizofrenia ya fuera trastorno bipolar o psicosis afectiva, 5) poseían sujetos que estaban tratados con antipsicóticos, 6) poseían sujetos que tenían alucinaciones visuales y/o auditivas, o 7) poseían sujetos que sufrían abuso de sustancias, siendo estas alcohol y cocaína. Además se excluyeron dos artículos que en sus muestras incluían ancianos y otros dos artículos que incluían niños.

Finalmente el meta-análisis incluyó 27 estudios, en los que se incluyen 859 pacientes con esquizofrenia y 874 sujetos sanos, habiendo 4 estudios en los que hay mayor número de pacientes con esquizofrenia que pacientes sanos y correspondiendo los 23 estudios restantes a estudios con el contraste inverso (Tabla 1).

#### **Análisis estadístico.**

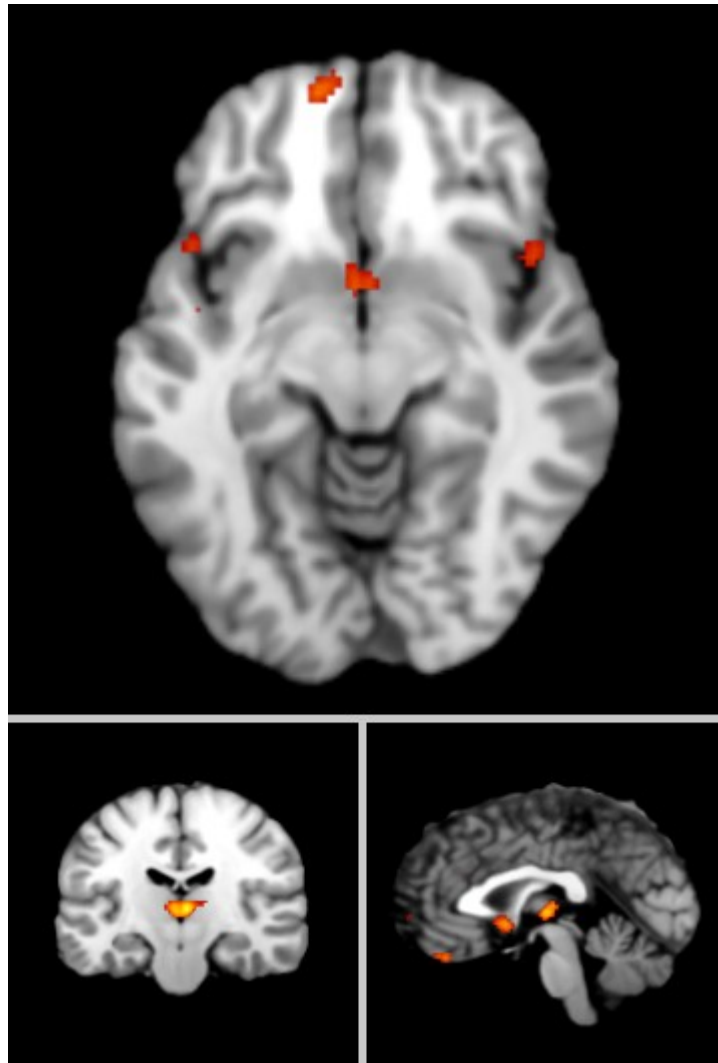
Para llevar a cabo el meta-análisis, las coordenadas de Talarich de cada estudio se representaron en un documento de texto y tras ello se dividieron los estudios en dos documentos de texto según el contraste que tenían en base a mayor número de pacientes con esquizofrenia frente a pacientes sanos o según el contraste inverso. Este proceso se realizó para, mediante una estimación anatómica de probabilidad (ALE), identificar las áreas cerebrales implicadas entre los estudios en las que había una variabilidad en el volumen regional de la sustancia gris. Este proceso de análisis se llevó a cabo mediante GingerALE dentro del sistema de datos de BrainMap (<http://brainmap.org>) y se realizó por separado con cada grupo de contraste. El estadístico ALE se cálculo para cada voxel del cerebro y para los mapas cerebrales se utilizó un umbral sin corregir de  $p < 0.001$  y un volumen mínimo de  $40 \text{ mm}^3$ .

Al finalizar este proceso obtuvimos por un lado los clusters de cada grupo en los que había una variabilidad de la sustancia gris mediante el análisis realizado por GingerALE, y por otro lado, los mapas cerebrales en los que se observaban dichas zonas de manera coloreada. Estos mapas fueron importados al software Mango (<http://ric.uthscsa.edu/mango/>).

## **Resultados.**

### **Sujetos sanos > pacientes con esquizofrenia.**

Los resultados obtenidos en el contraste de sujetos sanos en comparación con pacientes con esquizofrenia se presenta en la *Ilustración 1* y la *Tabla 2*. En el meta-análisis se ha observado que los pacientes con esquizofrenia en comparación con sujetos sanos redujeron el volumen de sustancia gris en dieciocho regiones cerebrales, mostrando por tanto una atrofia de la sustancia gris en dichas regiones. La regiones más grandes con notable diferencia se centraron en el tálamo y en el cíngulo anterior, correspondiendo este último a las áreas de Brodmann 25 (área subcallosa) y 24. Tras ellas se encontraron el giro frontal superior, correspondiendo al área de Brodmann 10 (área frontopolar); el giro temporal superior, correspondiendo a las áreas de Brodmann 38 (polo temporal), 22 (circunvolución temporal inferior) y 42 (área auditiva secundaria); el giro recto, correspondiendo al área de Brodmann 11 (área orbitofrontal); y la ínsula, correspondiendo al área de Brodmann 13

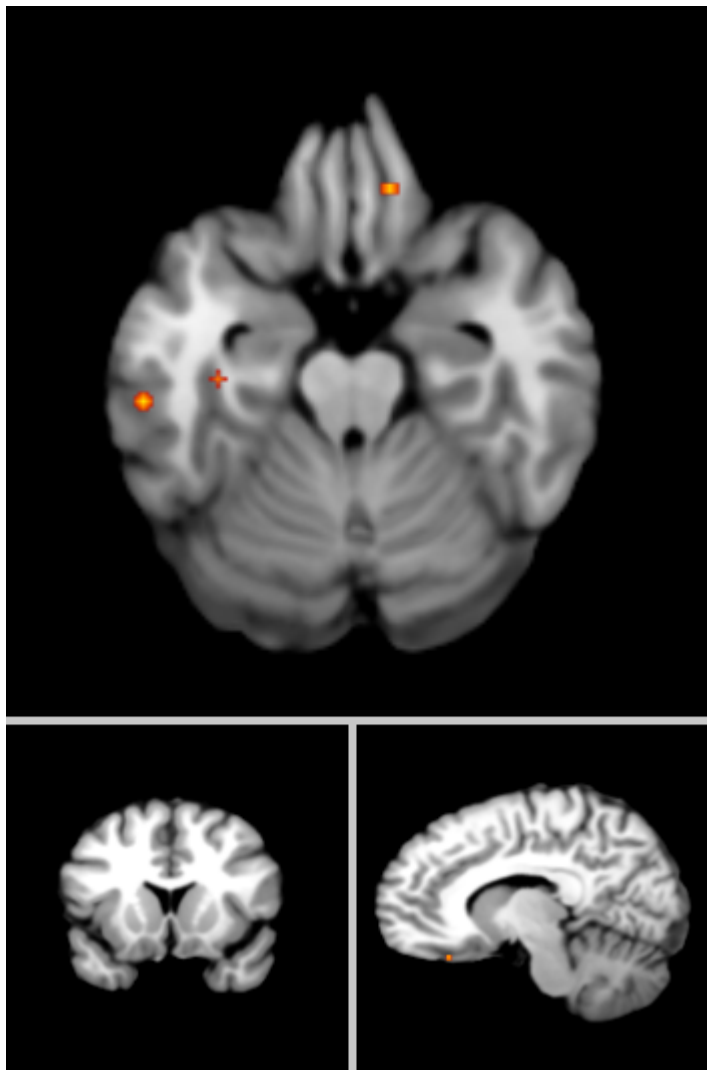


*Ilustración 1: Resultados de un meta-análisis de 23 estudios morfométricos basados en voxel que investigan los cambios de densidad de sustancia gris en la esquizofrenia en sujetos sanos en comparación con pacientes con esquizofrenia.*

(circunvolución homeostática). Finalmente, otras áreas significativas encontradas pero con menor volumen fueron el claustrum, el giro frontal inferior (área de Brodmann 9, córtex dorsolateral prefrontal), el uncus (área de Brodmann 20, circunvolución temporal inferior), el giro cingulado (área de Brodmann 32, área dorsoanterior del cíngulo) y el giro precentral (área de Brodmann 44, área de Broca).

Pacientes con esquizofrenia > sujetos sanos.

Los resultados obtenidos en el contraste de pacientes con esquizofrenia en comparación con sujetos sanos se presenta en la *Ilustración 2* y la *Tabla 3*. En este contraste se observó que se dio un aumento del volumen de la sustancia gris en un menor número de regiones cerebrales que en el contraste anterior, mostrando en estas regiones una hipertrofia de la sustancia gris. Las regiones observadas en este contraste fueron un total de 4, además de ser regiones cerebrales con un notable menor volumen. Las dos mayores regiones se localizaron en el giro temporal inferior y en el subgiro temporal, correspondiendo ambas regiones al área 20 de Brodmann (circunvolución temporal inferior). La tercera región significativa fue el giro recto, correspondiendo este al área de Brodmann 11 (área orbitofrontal). La última región significativa localizada fue el giro postcentral, correspondiendo este al área de Brodmann 3 (área sensitiva primaria).



*Ilustración 2: Resultados de un meta-análisis de 4 estudios morfométricos basados en voxel que investigan los cambios de densidad de sustancia gris en la esquizofrenia en pacientes con esquizofrenia en comparación con sujetos sanos.*

## **Discusión.**

Se realizó un meta-análisis de morfometría basada en voxel cuyo objetivo fue cuantificar y analizar los datos extraídos mediante la VBM tras la comparación de los volúmenes cerebrales regionales de la sustancia gris en 859 pacientes con esquizofrenia en comparación con 874 sujetos sanos con el fin de encontrar e identificar las diferencias estructurales que había entre ambos grupos asociadas a dicha patología. Los resultados indicaron que, por un lado, los pacientes con esquizofrenia redujeron el volumen de sustancia gris en dieciocho regiones cerebrales correspondiendo estas a regiones localizadas en el tálamo, el cíngulo anterior, el giro frontal superior, el giro temporal superior, el giro recto, la ínsula, el claustrum, el giro frontal inferior, el uncus, el giro cíngulo y el giro precentral. Por otro lado se observó que los pacientes con esquizofrenia aumentaron el volumen de sustancia gris en cuatro zonas, correspondiendo estas a regiones localizadas en el giro temporal inferior, el subgiro temporal, el giro recto, y el giro postcentral.

Como podemos observar en la literatura previa de esta patología, algunas de las zonas que hemos observado en nuestro estudio en las que se han producido cambios en el volumen regional de la sustancia gris, son las que se relacionan de forma más acusada con cambios en su densidad o volumen en otros estudios o meta-análisis. En algunos estudios, los cambios en la sustancia gris del cíngulo anterior han reforzado las hipótesis de la importancia que tiene en la patología de la esquizofrenia ya que está relacionado con cambios afectivos y cognitivos (44-46), papel crucial en la modulación emocional y cognitiva que fue demostrado por Papez en 1937 (45). Respecto al tálamo, numerosos estudios reflejan un cambio en la sustancia gris que lo compone, haciendo hincapié en que este interviene en los procesos de filtrado, integración consciente y transferencia de la información (6,47). Además, en otros estudios también encontramos la relevancia de los cambios en el lóbulo temporal (11) y en el lóbulo frontal (14).

Con esto, podemos observar que los resultados obtenidos en nuestro meta-análisis son resultados reportados en la literatura y que además apoyan modelos que tratan de explicar las disfunciones de la esquizofrenia (21), como las alteraciones producidas en la función semántica y del lenguaje por la atrofia fronto-temporal, los cambios en la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas debido a la disminución de sustancia gris en la corteza prefrontal-dorsolateral, o los cambios en la memoria declarativa debido a los déficits del lóbulo temporal-medial, además de los cambios en la cognición emocional y social ya nombrados anteriormente (49). Por otro lado, también cabe destacar que hay zonas que no se han reportado en este estudio y que dan apoyo a la hipótesis de que están relacionadas con la medicación otorgada en esta patología, siendo el estriado una de ellas (7).

En nuestro estudio hay algunas variables que no se han medido y que podrían ser de interés en futuros estudios debido a los hallazgos que se han dado hasta el momento. En primer lugar, las

diferencias en la estructura cerebral en la esquizofrenia entre hombres y mujeres han mostrado en algunos estudios un aumento de la amígdala en mujeres y una reducción en los hombres (50,51). En segundo lugar, al estudiar diferencias de edad, se han encontrado cambios en el tálamo, cíngulo posterior y ganglios basales en el inicio de la infancia (52) o una disminución de la sustancia gris en regiones prefrontales, temporales, ganglios basales, giros parietales bilaterales, ínsula y cíngulo anterior a medida que aumenta la edad (53). En tercer lugar, se han encontrado mayores volúmenes de sustancia gris en la región prefrontal y menores en la región parietal, giro temporal superior y giro de Heschl a medida que avanza la enfermedad (48) o cambios en el hipocampo, tálamo (12,54) o en la corteza prefrontal medial en familiares de pacientes con esquizofrenia u otros trastornos psicóticos (6). Finalmente el nivel educativo también se ha observado que cuanto mayor es, más preservación hay en la sustancia gris del tálamo, lo cual apoya a su vez la hipótesis del mantenimiento del razonamiento verbal y la planificación ejecutiva (6). Por otro lado, la asimetría también se ha estudiado en múltiples estudios los cuales han reflejado que hay una reducción de la sustancia gris a nivel temporal en la zona izquierda del cerebro asociándose esta con los síntomas positivos de la esquizofrenia (48).

Todos estos estudios reflejan la necesidad de estudiar las regiones cerebrales en base a diferentes variables como edad, clase social, etnia, características demográficas, medicación, síntomas de la esquizofrenia tanto positivos como negativos, antecedentes de la enfermedad, nivel educativo, abuso de sustancias en el pasado, o incluso la dominancia cerebral, entre otras, para comprobar si todos estos factores afectan en los cambios cerebrales que se producen tanto en la esquizofrenia como en otras patologías. Aquí cabe destacar que el estudio de los antecedentes familiares es muy relevante ya que algunos estudios sugieren que los cambios cerebrales están relacionados con el riesgo a desarrollar algunas patologías pudiendo llegar a detectarse antes de la aparición de dichos trastornos (12).

Para analizar los efectos del medio ambiente junto con los efectos de la genética en el desarrollo de múltiples patologías en el desarrollo humano, se han empleado estudios de gran importancia que tratan de realizar comparaciones con gemelos monocigóticos y dicigóticos. Estos estudios en su gran mayoría han encontrado cambios en el volumen cerebral de los pacientes con esquizofrenia en comparación con sus co-gemelos o con gemelos sanos (49,55) aunque algunos han aumentado sus resultados al mostrar que se producían tanto cambios disminuciones en la sustancia blanca como en la sustancia gris, siendo consecuencia la primera de factores genéticos y la segunda reducción de factores ambientales (56). A pesar de estos datos, el estudio de los factores que intervienen en la esquizofrenia sigue siendo un tema importante a investigar respecto a su heredabilidad y como afecta en el desarrollo cerebral los primeros años de vida, lo cual se podría continuar investigando con estos métodos en los cuales se podría determinar la importancia que tienen tanto los factores genéticos como los factores ambientales en el desarrollo de esta patología.

### Limitaciones.

Respecto a las limitaciones que podemos encontrar en el presente estudio, encontramos una serie de ellas que son primordiales. La primera hace referencia a los estudios primarios, ya que tal y como se reporta en numerosos estudios, todo meta-análisis depende de la calidad de los estudios anteriores y los posibles sesgos que posean (10,12). La segunda limitación hace referencia al umbral seleccionado, siendo muy conservador y pudiendo haber ocultado zonas específicas referenciadas en la literatura en la esquizofrenia. La tercera limitación hace referencia a que los análisis de VBM son poco sensibles a las diferencias de forma pudiendo dar errores de normalización ya que el cerebro de cada sujeto de estudio tiene distinto tamaño y morfología (6,9) o problemas en el contraste en regiones donde la sustancia gris se asemeje de manera más acusada a la sustancia blanca (11).

### Conclusiones.

La aplicación de los métodos de morfometría basada en voxel se ha visto fomentada debido a la posibilidad de comparar el cerebro entero así como numerosos grupos sujetos de manera simultánea, dando lugar a una investigación más detallada de los cambios que se producen en el cerebro a nivel de densidad y volumen regional de la sustancia gris en patologías como la esquizofrenia.

Nuestro meta-análisis ha confirmado que tal y como muestran otros estudios de la literatura previa, se producen diferencias significativas en el volumen de la sustancia gris en zonas frontales, temporales y límbicas. A pesar de esto, es necesario que a día de hoy se continúe investigando los cambios cerebrales que produce la esquizofrenia y como estos afectan a los pacientes. Además, tal y como dicen Wright et al. (2000) en su trabajo, crear una base de datos en la que se recopilen los datos de neuroimagen estructural puede ser un gran paso en el análisis de dicha patología.

### **Bibliografía.**

1. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: Author.
2. Shenton, M., Dickey, C., Frumin, M., y McCarley, . (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 49(1-2), 1-52.
3. Weinberger, D., y McClure, R. (2002). Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry: What is happening in the schizophrenic brain?. *Archives of General Psychiatry*, 59(6), 553-558.
4. van Haren, N.E., Cahn, W., Hulshoff Pol, H., Kahn R. (2008). Schizophrenia as a progressive brain disease. *European Psychiatry*, 23(4), 245-254.

5. DeLisi, L. (2008). The concept of progressive brain change in schizophrenia: Implications for understanding schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34(2), 312-321.7
6. Ananth, H., Popescu, I., Critchley, H., Good, C., Frackowiak, R., y Dolan, R. (2002). Cortical and subcortical gray matter abnormalities in schizophrenia determined through structural magnetic resonance imaging with optimized volumetric voxel-based morphometry. *The American Journal of Psychiatry*, 159(9), 497-505.
7. Glahn, D., Laird, A., Ellison-Wright, I., Thelen, S., Robinson, J., Lancaster, J., Bullmore, E., y Fox, P. (2008). Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biological Psychiatry*, 64(9), 74-81.
8. Ashburner, J., y Friston, K. (2000). Voxel-based morphometry-the methods. *NeuroImage*, 6, 805-821.
9. Giuliani, N. R., Calhoun, V. D., Pearlson, G. D., Francis, A., y Buchanan, R. W. (2005). Voxel-based morphometry versus region of interest: A comparison of two methods for analyzing gray matter differences in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 74(2-3), 135-147.
10. Wright, I., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P., David, A., Murray, R., y Bullmore, E. (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 157(1), 16-25.
11. Honea, R., Crow, T., Passingham, D., y Mackay, C. (2005). Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *The American Journal of Psychiatry*, 162(12), 2233-2245.
12. Boos, H., Aleman, A., Cahn, W., Hulshoff Pol, H., y Kahn, R. (2007). Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 64(3), 297-304.
13. Davatzikos, C., Shen, D., Gur, R., Wu, X., Liu, D., Fan, Y., Hughett, P., Turetsky, B., y Gur, R. (2005). Whole-brain morphometric study of schizophrenia revealing a spatially complex set of focal abnormalities. *Archives of General Psychiatry*, 62(11), 1218-1227.
14. Olabi, B., Ellison-Wright, I., McIntosh, A., Wood, S., Bullmore, E., y Lawrie, S. (2011). Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Biological Psychiatry*, 70(1), 88-96.
15. Lawrie, S., y Abukmeil, S. (1998). Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *The British Journal of Psychiatry*, 172, 110-120.
16. Shenton, M., Dickey, C., Frumin, M., y McCarley, R. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 49(1-2), 1-52.

17. Wright, I., Ellison, Z., Sharma, T., Friston, K., Murray, R., y McGuire, P. (1999). Mapping of grey matter changes in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 35(1), 1-14.
18. Sigmundsson, T., Suckling, J., Maier, M., Williams, S., Bullmore, E., Greenwood, K., Fukuda, R., Ron, M., y Toone, B. (2001). Structural abnormalities in frontal, temporal, and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms. *The American Journal of Psychiatry*, 158(2), 234-243.
19. Hulshoff Pol, H., Schnack, H., Mandl, R., van Haren, N.E., Koning, H., Collins, D., Evans, A., y Kahn, R. (2001). Focal gray matter density changes in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58, 1118-1125.
20. Ellison-Wright, I., Glahn, D., Laird, A., Thelen, S., y Bullmore, E. (2008). The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 165(8), 1015-1023.
21. Fornito, A., Yücel, M., Patti, J., Wood, S., y Pantelis, C. (2009). Mapping grey matter reductions in schizophrenia: an anatomical likelihood estimation analysis of voxel-based morphometry studies. *Schizophrenia Research*, 108(1-3), 104-113.
22. Lipsey, M., y Wilson, D. (2001). The way in which intervention studies have “personality” and why it is important to meta-analysis. *Evaluation & the health professions*, 24(3), 236-254.
23. Bonilha, L., Molnar, C., Horner, M. D., Anderson, B., Forster, L., George, M. S., y Nahas, Z. (2008). Neurocognitive deficits and prefrontal cortical atrophy in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 101(1-3), 142-151.
24. Bose, S. K., Mackinnon, T., Mehta, M. A., Turkheimer, F. E., Howes, O. D., Selvaraj, S., Kempton, M. J., y Grasby, P. M. (2009). The effect of ageing on grey and white matter reductions in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 112(1-3), 7-13.
25. Calhoun, V. D., Adali, T., Giuliani, N. R., Pekar, J. J., Kiehl, K. A., y Pearlson, G. D. (2006). Method for multimodal analysis of independent source differences in schizophrenia: Combining gray matter structural and auditory oddball functional data. *Human Brain Mapping*, 27(1), 47-62.
26. Cooke, M. A., Fannon, D., Kuipers, E., Peters, E., Williams, S. C., y Kumari, V. (2008). Neurological basis of poor insight in psychosis: A voxel-based MRI study. *Schizophrenia Research*, 103(1-3), 40-51.
27. Euler, M., Thoma, R. J., Gangestad, S. W., Canive, J. M., y Yeo, R. A. (2009). The impact of developmental instability on voxel-based morphometry analyses of neuroanatomical abnormalities in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 115(1), 1-7.
28. Herold, R., Feldmann, A., Simon, M., Tenyi, T., Kover, F., Nagy, F., Varga, E., y Fekete, S. (2009). Regional gray matter reduction and theory of mind deficit in the early phase of



- schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119(3), 199-208.
29. Hirao, K., Miyata, J., Fujiwara, H., Yamada, M., Namiki, C., Shimizu, M., Sawamoto, N., Fukuyama, H., Hayashi, T., y Murai, T. (2008). Theory of mind and frontal lobe pathology in schizophrenia: a voxel-based morphometry study. *Schizophrenia Research*, 105(1-3), 165-174.
  30. Horn, H., Federspiel, A., Wirth, M., Muller, T. J., Wiest, R., Wang, J. J., y Strik, W. (2009). Structural and metabolic changes in language areas linked to formal thought disorder. *British Journal of Psychiatry*, 194(2), 130-138.
  31. Horn, H., Federspiel, A., Wirth, M., Mueller, T. J., Wiest, R., Walther, S., y Strik, W. (2010). Gray matter volume differences specific to formal thought disorder in schizophrenia. *Psychiatry Research NeuroImaging*, 182(2), 183-186.
  32. Kasperek, T., Prikryl, R., Mikl, M., Schwarz, D., Ceskova, E., y Krupa, P. (2007). Prefrontal but not temporal grey matter changes in males with first-episode schizophrenia. *Progress In Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31(1), 151-157.
  33. Kawada, R., Yoshizumi, M., Hirao, K., Fujiwara, H., Miyata, J., Shimizu, M., Namiki, C., Sawamoto, N., Fukuyama, H., Hayashi, T., y Murai, T. (2009). Brain volume and dysexecutive behavior in schizophrenia. *Progress In Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 33(7), 1255-1260.
  34. Kawasaki, Y., Suzuki, M., Kherif, F., Takahashi, T., Zhou, S. Y., Nakamura, K., Matsui, M., Sumiyoshi, T., Seto, H., y Kurachi, M. (2007). Multivariate voxel-based morphometry successfully differentiates schizophrenia patients from healthy controls. *NeuroImage*, 34(1), 235-242.
  35. Mane, A., Falcon, C., Mateos, J. J., Fernandez-Egea, E., Horga, G., Lomena, F., Bargallo, N., Prats-Galino, A., Bernardo, M., y Parellada, E. (2009). Progressive gray matter changes in first episode schizophrenia: A 4-year longitudinal magnetic resonance study using VBM. *Schizophrenia Research*, 114(1-3), 136-143.
  36. Meda, S. A., Giuliani, N. R., Calhoun, V. D., Jagannathan, K., Schretlen, D. J., Pulver, A., Cascella, N., Keshavan, M., Kates, W., Buchanan, R., Sharma, T., y Pearlson, G. D. (2008). A large scale (n=400) investigation of gray matter differences in schizophrenia using optimized voxel-based morphometry. *Schizophrenia Research*, 101(1-3), 95-105.
  37. Qiu, L., Tian, L., Pan, C., Zhu, R., Liu, Q., Yan, J., Zhao, Q., Yuan, H., Han, Y., Yue, W., Yan, H., y Zhang, D. (2011). Neuroanatomical Circuitry Associated with Exploratory Eye Movement in Schizophrenia: A Voxel-Based Morphometric Study. *PLoS One*, 6(10), 1-9.

38. Salgado-Pineda, P., Baeza, I., Perez-Gomez, M., Vendrell, P., Junque, C., Bargallo, N., y Bernardo, M. (2003). Sustained attention impairment correlates to gray matter decreases in first episode neuroleptic-naïve schizophrenic patients. *NeuroImage*, 19(2), 365-375.
39. Salgado-Pineda, P., Junque, C., Vendrell, P., Baeza, I., Bargallo, N., Falcon, C., y Bernardo, M. (2004). Decreased cerebral activation during CPT performance: structural and functional deficits in schizophrenic patients. *NeuroImage*, 21(3), 840-847.
40. Tanskanen, P., Ridler, K., Murray, G. K., Haapea, M., Veijola, J. M., Jääskeläinen, E., Miettunen, J., Jones, P. B., Bullmore, E. T., y Isohanni, M. K. (2010). Morphometric Brain Abnormalities in Schizophrenia in a Population-Based Sample: Relationship to Duration of Illness. *Schizophrenia Bulletin*, 36(4), 766-777.
41. Tregallas, J. R., Shatti, S., Tanabe, J. L., Martin, L. F., Gibson, L., Wylie, K., y Rojas, D. C. (2007). Gray matter volume differences and the effects of smoking on gray matter in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 97(1-3), 242-249.
42. van Haren, N. E., Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H. G., Cahn, W., Mandl, R. C., Collins, D. L., Evans, A. C., y Kahn, R. S. (2007). Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: A 5-year follow-up study. *Neuropsychopharmacology*, 32(10), 2057-2066.
43. Yamada, M., Hirao, K., Namiki, C., Hanakawa, T., Fukuyama, H., Hayashi, T., y Murai, T. (2007). Social cognition and frontal lobe pathology in schizophrenia: A voxel-based morphometric study. *NeuroImage*, 35(1), 292-298.
44. Bush, G., Luu, P., y Posner, M. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in cognitive science*, 4(6), 215-222.
45. Baiano, M., David, A., Versace, A., Churchill, R., Balestrieri, M., y Brambilla, P. (2007). Anterior cingulate volumes in schizophrenia: A systematic review and a meta-analysis of MRI studies. *Schizophrenia Research*, 93(1-3), 242-249.
46. McNeil, T., Cantor-Graae, E., y Weinberger, D. (2000). Relationship of obstetric complications and differences in size of brain structures in monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 157(2), 203-212.
47. Tononi, G., y Edelman, G. (2000). Schizophrenia and the mechanisms of conscious integration. *Brain Research Brain Research Review*, 31(2-3), 391-400.
48. Haijma, S., Van Haren, N., Cahn, W., Koolschijn, P., Hulshoff Pol, H., y Kahn, R. (2013). Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophrenia Bulletin*, 39(5), 1129-1138.
49. Kuperberg, G., Broome, M., McGuire, P., David, A., Eddy, M., Ozawa, F., Goff, D., West, W., Williams, S., van der Kouwe, A., Salat, D., Dale, A., y Fischl, B. (2003). Regionally localized

- thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 60(9), 278-888.
50. Gur, R., Turetsky, B., Cowell, P., Finkelman, C., Maany, V., Grossman, R., Arnold, S., Bilker, W., y Gur, R. (2000). Temporolimbic volume reductions in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 57(8), 769-775
  51. Gur, R., Kohler, C., Turetsky, B., Siegel, S., Kanes, S., Bilker, W., Brennan, A., y Gur, R. (2004). A sexually dimorphic ratio of orbitofrontal to amygdala volume is altered in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 55(5), 512-517.
  52. Sowell, E., Levitt, J., Thompson, P., Holmes, C., Blanton, R., Kornsand, D., Caplan, R., McCracken, J., Asarnow, R., y Toga, A. (2000). Brain abnormalities in early-onset schizophrenia spectrum disorder observed with statistical parametric mapping of structural magnetic resonance images. *The American Journal of Psychiatry*, 157(9), 1475-1484.
  53. Gur, R., Gunning-Dixon, F., Turetsky, B., Bilker, W., y Gur, R. (2002). Brain region and sex differences in age association with brain volume: a quantitative MRI study of healthy young adults. *American Journal of Psychiatry*, 10(1), 72-80.
  54. Staal, W., Hulshoff Pol, H., Schnack, H., van der Schot, A., y Kahn, R. (1998). Partial volume decrease of the thalamus in relatives of patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 155(12), 1784-1786.
  55. Baare, W., van Oel, C., Hulshoff Pol, H., Schnack, H., Durston, S., Sitskoorn, M., y Kahn, R. (2001). Volumes of brain structures in twins discordant for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58(1), 33-40.
  56. Hulshoff Pol, H., Brans, R., van Haren, N.E., Schnack, H., Langen, M., Baare, W., van Oel, C., y Kahn, R. (2004). Gray and white matter volume abnormalities in monozygotic and same-gender dizygotic twins discordant for schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 55(2), 126-130.



# **Anexos**



Tabla 1. Veintisiete estudios de morfometría basados en voxel publicados incluyendo 859 pacientes con esquizofrenia contrastados con 874 sujetos sanos.

Estudios publicados	Pacientes con esquizofrenia			Sujetos sanos			Pacientes con esquizofrenia > sujetos sanos	Sujetos sanos > pacientes con esquizofrenia
	Número de sujetos	Media de edad	Género	Número de sujetos	Media de edad	Género		
Bonilha et al., 2008 (23)	14	40	Mixto	13	35	Mixto		X
Bose et al., 2009 (24)	34	40	Hombres	33	40	Hombres		X
Calhoun et al., 2006 (25)	15	37	Mixto	15	38	Mixto	X	
Cooke et al., 2008 (26)	52	38	Mixto	30	32	Mixto		X
Euler et al., 2009 (27)	19	43	Mixto	20	43	Mixto		X
Giuliani et al., 2005 (9)	41	39	Mixto	34	35	Mixto		X
	41	39	Mixto	34	35	Mixto	X	
Herold et al., 2009 (28)	18	29	Mixto	21	27	Mixto		X
Hirao et al., 2008 (29)	20	37	Mixto	20	35	Mixto		X
Horn et al., 2009 (30)	13	30	Mixto	13	27	Mixto		X
Horn et al., 2010 (31)	20	30	Mixto	20	30	Mixto		X
Kasperek et al., 2007 (32)	22	24	Hombres	18	24	Hombres		X
Kawada et al., 2009 (33)	26	36	Mixto	26	36	Mixto		X
Kawasaki et al., 2007 (34)	30	25	Hombres	30	25	Hombres		X
Mane et al, 2009 (35)	15	26	Mixto	11	30	Mixto		X
	15	26	Mixto	11	30	Mixto	X	
Meda S A, 2008 (36)	133	42	Mixto	136	42	Mixto		X
	34	41	Mixto	34	43	Mixto		X
	22	25	Mixto	21	26	Mixto		X
Qiu et al., 2011 (37)	33	23	Mixto	29	23	Mixto		X

Salgado-Pineda et al., 2003 (38)	13	24	Hombres	13	23	Hombres		X
	13	24	Hombres	13	23	Hombres	X	
Salgado-Pineda et al., 2004 (39)	14	25	Mixto	14	25	Mixto		X
Tanskanen et al., 2010 (40)	54	33	Mixto	100	33	Mixto		X
Tregallas et al., 2007 (41)	32	40	Mixto	32	35	Mixto		X
van Haren et al., 2007 (42)	96	32	Mixto	113	35	Mixto		X
Yamada et al., 2007 (43)	20	39	Mixto	20	39	Mixto		X
TOTAL	859	32,85	----	874	32,19	----	4	23



Tabla 2. Clusters con reducción de la sustancia gris en pacientes con esquizofrenia en comparación con sujetos sanos.

Localización	Volumen (mm <sup>3</sup> )	Coordenadas			Hemisferio	Área de Brodmann
		x	y	z		
Tálamo	1360	0.9	-17.5	6.2	Derecho	---
Cingulado anterior	992	-1.2	7.2	-3.5	Izquierdo	25
	72	2.9	26	23.8	Derecho	24
Giro frontal superior	600	-7.7	57.1	-4.4	Izquierdo	10
Giro temporal superior	560	-42.2	-5	-16.4	Izquierdo	38
	280	-45.3	15.2	-8.6		
	72	-52.9	-1.1	3.3		22
		-63.4	-23.8	14.9		42
Giro recto	544	-3.1	38.4	-19.6	Izquierdo	11
Ínsula	512	42.5	16	-1.5	Derecho	13
	112	-44.3	-2.3	-3	Izquierdo	
	80	35.6	-9.6	12	Derecho	
Clastrum	280	-34.5	14.6	1.5	Izquierdo	---
Giro frontal inferior	224	-44.3	8	29.2	Izquierdo	9
	184	-45.7	16.1	25.1		
Uncus	160	31.8	-5.4	-34.4	Derecho	20
Giro cingulado	152	5.2	30	30.7	Derecho	32
Giro precentral	144	49.3	16.1	6.7	Derecho	44



Tabla 3. Clusters con incrementación de la sustancia gris en pacientes con esquizofrenia en comparación con sujetos sanos.

Localización	Volumen (mm <sup>3</sup> )	Coordenadas			Hemisferio	Área de Brodmann
		x	y	z		
Giro temporal inferior	160	-56	-26	-19	Izquierdo	20
Subgiro temporal	152	-36	-20	-20	Izquierdo	20
Giro recto	96	10	31	-19	Derecho	11
Giro postcentral	64	23	-24	52	Derecho	3