

J. L. Jiménez Hernández¹
J. Gil Rodríguez¹
R. Villoria²

Resonancia magnética en las psicosis infantiles

1 Departamento de Pediatría
2 Servicio de Neurorradiología
Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya)

Magnetic resonance imaging in childhood psychoses

Correspondencia:

J. L. Jiménez
Servicio de Psiquiatría Infantil
Departamento de Pediatría
Hospital de Cruces
48903 Baracaldo (Vizcaya)

RESUMEN

Introducción: la mayor resolución ofrecida por la Resonancia Magnética ha permitido la búsqueda de anomalías radiológicas en zonas específicas cerebrales como son los ventrículos laterales, la cisterna magna, la amígdala/hipocampo, los lóbulos temporales y los ganglios basales. Diversos estudios han mostrado alteraciones estructurales en estas regiones cerebrales de pacientes esquizofrénicos.

Material y métodos: hemos seleccionado 14 pacientes pediátricos diagnosticados de Trastornos Generalizados del Desarrollo (6 casos) y de Esquizofrenia de origen en la infancia (8 casos). A todos, se les realizó una RM cerebral, midiéndose posteriormente aquellas estructuras en las que estudios similares de esquizofrénicos adultos han mostrado anomalías.

Resultados: las alteraciones encontradas en 6 de los 8 pacientes con Esquizofrenia y en los 6 Trastornos Generalizados del Desarrollo fueron: cuatro con Megacisterna Magna; dos con Dilatación y Asimetría de los Ventrículos Laterales; uno con hipoplasia del Hipocampo

Derecho; uno con atrofia del Cuerpo Caloso; uno con hiperdensidad de los Centros Semiovais; uno con Quiste del "septum pellucidum"; uno con "hiperseñal" de los Lóbulos Temporales y uno con hipoplasia de los Núcleos Caudados y Periventriculares. *Conclusión:* la RM cerebral muestra la existencia de anomalías características en 12 de los 14 casos estudiados (80% de los pacientes estudiados). El alto porcentaje de hallazgos, similar al encontrado en los escasos estudios realizados entre pacientes menores de 15 años, se correlaciona con las anomalías descritas en adultos esquizofrénicos.

PALABRAS CLAVE

Esquizofrenia; Neuroimagen en pediatría; Psiquiatría infantil.

ABSTRACT

Introduction: the major resolution of MRI has been used to explore abnormalities in specific brain

structures, such as the amygdala/hippocampus, temporal lobes, or basal ganglia, in schizophrenic patients.

Subjects and methods: we have selectioned 14 children diagnosed of Pervasive Developmental Disorder or of Childhood Onset Schizophrenia. It has been done a MRI with later measurement of different cerebral structures.

Results: the 80% of the whole (12 of 14 cases) showed similar brain abnormalities than those described in schizophrenic adults.

Conclusion: brain anatomic abnormalities in childhood-onset schizophrenia and in childhood onset Pervasive Developmental Disorder are similar to those reported for adult populations, suggesting overall continuity between these rare childhood cases and the adult schizophrenia populations.

KEY WORDS

Schizophrenia; Childhood psychoses; Magnetic Resonance Imaging.

INTRODUCCIÓN

Durante la última década, ha aumentado notablemente la importancia otorgada al estudio de las estructuras cerebrales en la esquizofrenia ⁽¹⁾.

A pesar de no ser conocidos todavía los procesos patológicos subyacentes a la enfermedad, los estudios *postmortem* han revelado la existencia de atrofia cortical y dilatación ventricular en cerebros de pacientes esquizofrénicos fallecidos ⁽²⁾.

Los estudios con Tomografía Axial Computarizada (TAC) han confirmado la existencia de una dilatación del sistema ventricular cerebral en esta enfermedad ⁽³⁾. Paralelamente, los mismos métodos neuro-radiológicos se han aplicado en el investigación de la estructura cerebral del Autismo y de otras Psicosis Infantiles, entre las que se incluyen los Trastornos Generalizados del Desarrollo ⁽⁴⁾.

La llegada de la Resonancia Magnética (RM) ha aumentado las posibilidades de estudiar "in vivo" las estructuras cerebrales de los pacientes psicóticos y esquizofrénicos ⁽⁵⁾.

Las ventajas de la RM sobre la TAC son varias:

- Una mejor discriminación entre sustancia blanca y sustancia gris.
- La posibilidad de examinar el cerebro tridimensionalmente.
- Al no implicar radiación, es una técnica relativamente segura, que carece de los efectos secundarios de la TAC. Ello permite su uso en pacientes pediátricos.

Se han realizado recientemente algunos estudios de RM en pacientes con esquizofrenia de inicio en la infancia, —cuando los primeros síntomas psicóticos aparecen antes de los 12 años— ⁽⁶⁾. La magnitud de los hallazgos, en comparación con los controles, es muy similar a la que puede observarse en estudios de adultos esquizofrénicos ⁽⁷⁾.

Entre otros, Woody et al ⁽⁸⁾ encontraron en la RM de un niño esquizofrénico de 10 años de edad, un aumento del volumen ventricular y de la cisterna magna, junto a una hipoplasia del cerebelo izquierdo. Casi todos los estudios publicados ^(9,10), refieren la dilatación ventricular como hallazgo más frecuente.

Aunque la cantidad de anomalías estructurales descubiertas sea mayor que la de esquizofrénicos adultos; en éstos, se han visto otros tipos, cualitativamente diferentes, de lesiones, como puede observarse en la tabla 1 ⁽¹¹⁾.

Tabla 1 Hallazgos habituales en la RM cerebral de la esquizofrenia

1. Asimetría y Dilatación Ventricular (Laterales y 3º, sobre todo).
2. Aumento de la relación volumétrica Ventrículo-Cerebral.
3. Hipoplasia del Lóbulo Frontal.
4. Hipoplasia del Lóbulo Temporal.
5. Disminución del volumen del Hipocampo y del Parahipocampo.
6. Hipoplasia del Sistema Límbico.
7. Quiste del Septum pellucidum.
8. Hipoplasia del Vérnix Cerebeloso.
9. Anomalías del Cuerpo Caloso.
10. Hipoplasia de los Ganglios Basales.
11. Disminución del volumen del Tronco Cerebral.

150 En el futuro, las nuevas técnicas espectroscópicas, más funcionales y sofisticadas, prometen ser de gran ayuda en la búsqueda de las causas de la esquizofrenia y de otras psicosis afines^(12,13). Todavía, no obstante, estamos en los albores de tan complicada investigación⁽¹⁴⁾.

En este artículo, presentamos una revisión de las Resonancias Magnéticas cerebrales (RMs) de 14 pacientes pediátricos afectos de esquizofrenia o de otras psicosis de aparición en la infancia, atendidos en nuestra consulta. La finalidad del estudio es hacer una estimación comparativa entre las alteraciones estructurales halladas en la muestra, y las de otras investigaciones similares realizadas en pacientes esquizofrénicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron las RMs craneales realizadas a 14 pacientes, interpretadas por dos neurorradiólogos, de la consulta de Psiquiatría Infantil. Para su diagnóstico, se utilizaron los criterios de clasificación de enfermedades de la Organización Mundial de la Salud: CIE, 10ª edición⁽¹⁵⁾. Los dos tipos de diagnóstico eran:

- *Esquizofrenia cuyo inicio se produce antes de los 12 años de edad*: ocho casos: tres varones y cinco niñas; de edades comprendidas entre los 11 y los 13, con una edad media de 12,2 años (DS: 1,1). Los criterios diagnósticos de este primer grupo se esquematizan en la tabla 2.
- *Trastornos Generalizados del Desarrollo no Especificados*: seis casos, todos varones, entre los 10 y los 13 años, con una media de edad de 10,5 años (DS: 1,4), que reunían los criterios diagnósticos de los TGDs (tabla 3).

Los datos del estudio no se utilizaron clínicamente en ningún caso.

RESULTADOS

Los hallazgos se encuentran reflejados, caso por caso, en la tabla 4. Como puede verse, en 12 de

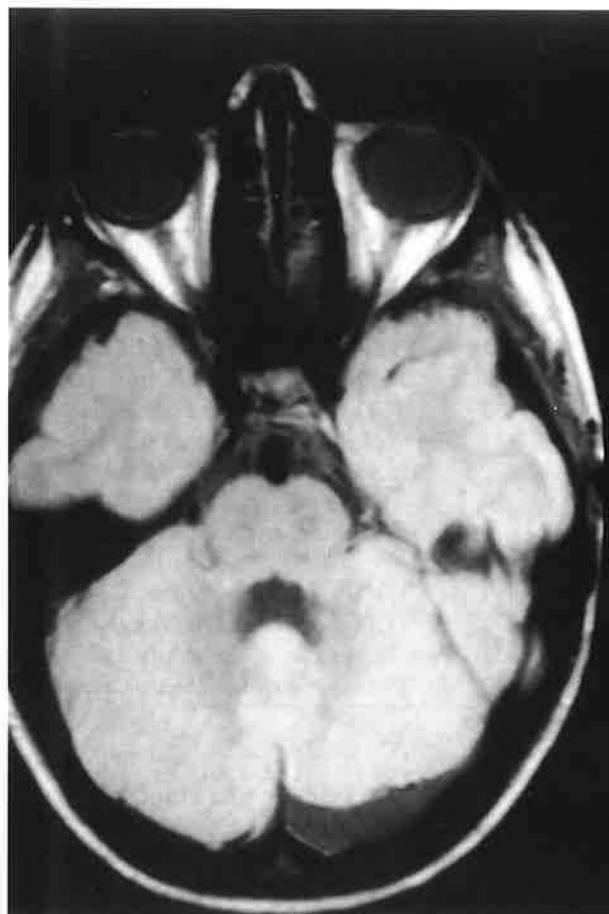
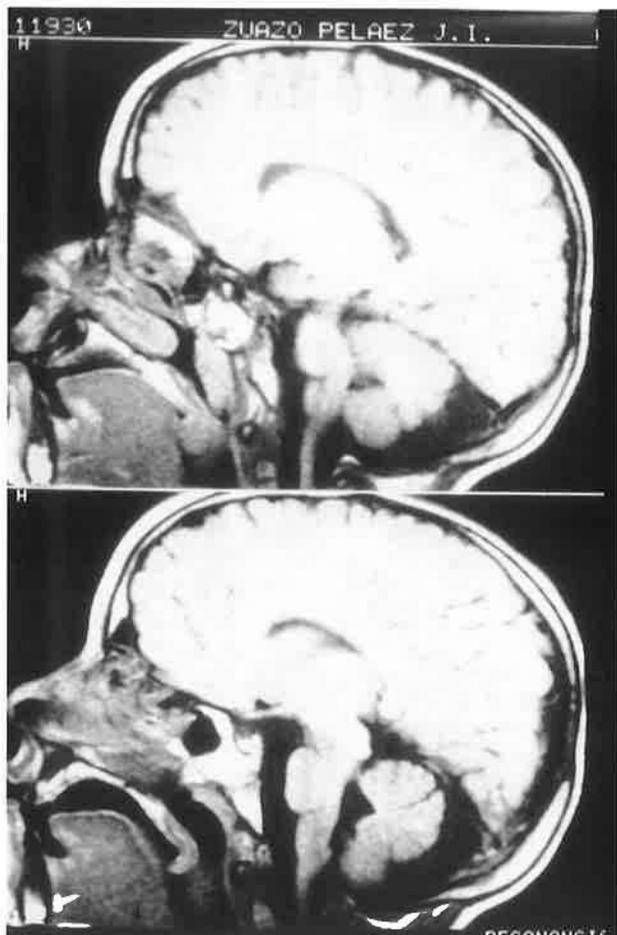
Tabla 2 Criterios diagnósticos de la esquizofrenia de aparición en la infancia (CIE-10)

- A. Síntomas característicos, con aparición antes de los 12 años. Dos o más de los siguientes durante un mes:
 1. *Ideas delirantes*.
 2. *Alucinaciones* (auditivas, sobre todo).
 3. *Lenguaje Desorganizado* (incoherente).
 4. *Comportamiento Catatónico* (excitación psico-motriz, posturas, mutismo).
 5. *Síntomas Negativos* (bloqueos, apatía, empobrecimiento del lenguaje).
- B. *Disfunción Escolar*.
- C. *Duración de 6 meses al menos*, con un mes de síntomas característicos.
- D. *Si hay una historia previa de Trastornos generalizados del Desarrollo (TGD)*, el diagnóstico adicional de Esquizofrenia se emplea sólo cuando hay ideas delirantes y alucinaciones durante un mes al menos.

los 14 casos (85%) aparecen anomalías de la estructura cerebral similares a las descritas habitualmente en las esquizofrenias.

Tabla 3 Criterios de los trastornos generalizados del desarrollo no específicos (CIE-10)

- A. *Alteración cualitativa de la interacción social*:
 1. *Alteración del contacto ocular*, de la expresión facial, posturas y gestos.
 2. *Incapacidad para hacer relaciones*.
 3. *Ausencia de la tendencia espontánea a compartir disfrutes, intereses y objetivos*.
 4. *Ausencia de reciprocidad social o emocional*.
- B. *Patrones de comportamiento, intereses y actividades restrictivos, repetitivos y estereotipados*:
 1. *Preocupación absorbente* por uno o más patrones de interés estereotipados.
 2. *Adhesión* aparentemente inflexible a *rutinas* o rituales.
 3. *Manierismos* motores estereotipados.
- C. *Disfunción escolar*.
- D. *No hay retraso del lenguaje clínicamente significativo*.
- E. *No hay retraso mental*.
- F. *No cumple los criterios del trastorno generalizado del Desarrollo típico (Síndrome de Asperger)*



1A

2

1B

3

Figuras 1 (a y b), 2 y 3. Atrofia del vérmix cerebeloso en los casos N° 5, 9 y 11. Un paciente más —el caso N° 14— presentaba el mismo hallazgo. En total, 4 casos de los 14 que formaban el total (28,5%) tenían las mismas observaciones neuro-radiológicas, que se pueden resumir en una cisterna magna dilatada o, lo que es lo mismo, atrofia del vérmix cerebeloso.

Tabla 4 Hallazgos de las Resonancias Magnéticas que componen el estudio (N = 14)

Caso	Sexo	Edad	Diagnóstico	RM
1	V	12	Esquizofrenia	Sin hallazgos
2	V	13	Esquizofrenia	Asimetría Ventr. Laterales
3	M	12	Esquizofrenia	Hipoplasia Hipocampo Dcho.
4	M	11	Esquizofrenia	Hipoplasia Cuerpo Calloso
5	M	13	Esquizofrenia	Atrofia Vérnix Cerebeloso
6	V	13	TGD	Hipertrofia Centros Ovais
7	V	10	TGD	Quiste Septum pellucidum
8	V	13	Esquizofrenia	Prominencia med. Temporal
9	V	10	TGD	Atrofia Vérnix Cerebeloso
10	M	11	Esquizofrenia	Atrofia núcleos caudados perivent
11	V	10	TGD	Atrofia Vérnix Cerebeloso
12	V	10	TGD	Asimetría Vent Laterales
13	M	13	Esquizofrenia	Sin hallazgos
14	V	10	TGD	Atrofia Vérnix Cerebeloso

Cuatro casos —tres TGDs y una esquizofrenia— presentaban atrofia del vérnix cerebeloso o megacisterna magna (Figs. 1, 2 y 3). Dos casos más, —un TGD y una esquizofrenia—, tenían dilatación y asimetría de los ventrículos laterales. Dos pacientes con esquizofrenia no tenían ninguna anomalía estructural cerebral en la RM y los 6 restantes, mostraban:

1. Una niña de 12 años afecta de esquizofrenia desde los 6 años de edad, en que inició un cuadro de varios meses de duración consistente en alucinaciones visuales y auditivas; episodios de agitación psicomotriz; y manierismos catatónicos, así como la situación residual típica de la enfermedad, tenía en su RM craneal una hipoplasia del hipocampo derecho o atrofia del lóbulo temporal derecho.
2. Una niña de 11 años, esquizofrénica, atrofia del cuerpo calloso.
3. Un varón de 13 años, con TGD que había consultado 6 años antes por dificultades de relación interpersonal, manierismos

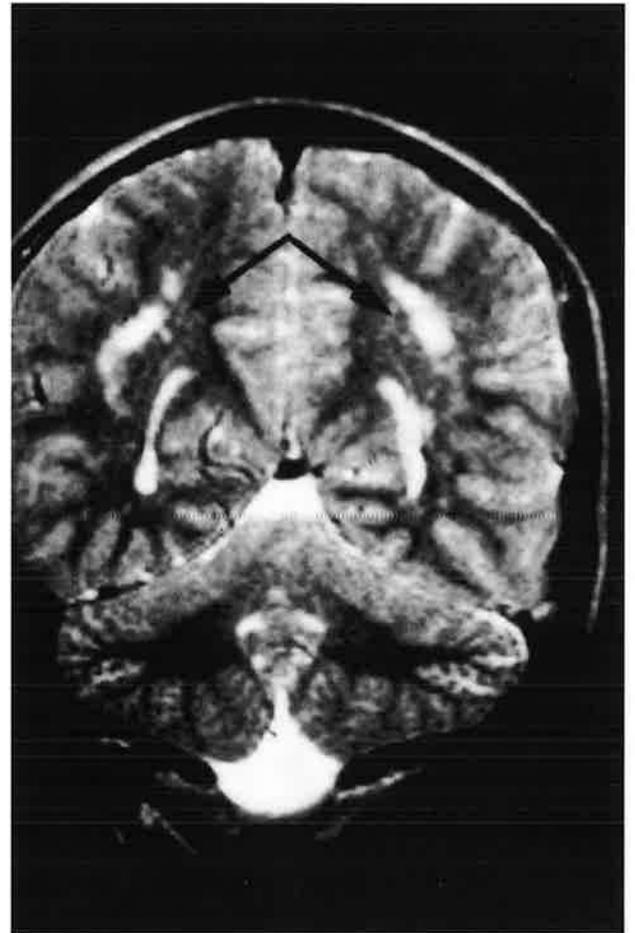


Figura 4. Las flechas señalan la hiperséñal observada alrededor de ambos centros semiovais en el paciente identificado con el N° 6.

catatónicos y problemas en el desarrollo del lenguaje, mostraba en su RM craneal una hiperdensidad de los centros semiovais (Fig. 4).

4. Quiste del "septum pellucidum", un TGD, (Fig. 5).
5. Un varón de 13 años, con esquizofrenia, mostraba una prominencia medial de los lóbulos temporales.
6. Una niña con esquizofrenia tenía hipoplasia de los núcleos caudados y periventriculares (Fig. 6).

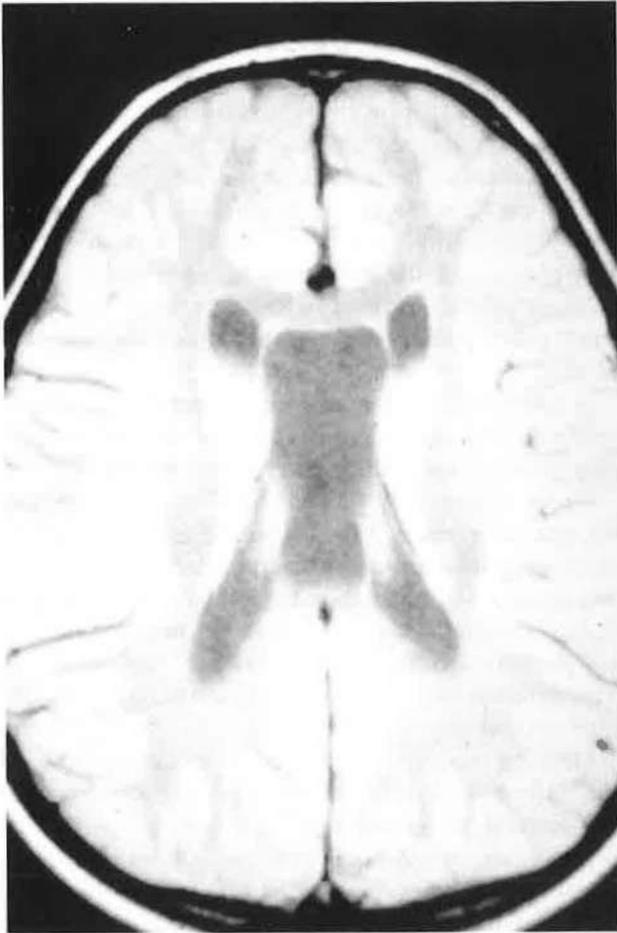


Figura 5. Quiste del septum pellucidum, hallazgo de la RM craneal del caso N° 7.



Figura 6. Hiperseñal de los núcleos caudados y periventriculares hallada en el caso N° 10.

DISCUSIÓN

La esquizofrenia invade todas las áreas del funcionamiento individual y social. En los pacientes afectos de psicosis infantil o de esquizofrenia, encontraremos *alteraciones en el rendimiento académico* (por apatía y distractibilidad); *alteraciones en las relaciones sociales* (por aislamiento y evitación) *alteraciones en los procesos cognitivos* (por embotamiento afectivo y sobrecarga de los sistemas sensoriales); e, incluso, *descuido en los cuidados personales* (regresión en el control de esfínteres; y problemas en el sueño, en la alimentación y en la

prevención de accidentes). Por todo ello, la esquizofrenia y las psicosis de aparición en la infancia pueden ser consideradas como enfermedades graves, crónicas y multisistémicas ⁽¹⁶⁾.

En un año, de 10.000 personas mayores de 15 años, elegidas entre la población general, uno de ellos será esquizofrénico. El porcentaje entre varones y mujeres, para una prevalencia de la enfermedad que se estima en un 1%, es el mismo ⁽¹⁷⁾.

La incidencia de la esquizofrenia por debajo de los 15 años se sitúa en un 0,14 por 10.000. La probabilidad de encontrar un paciente pediátrico afecto de esta enfermedad es, aproximadamente,

154 50 veces menor que entre los adultos. La relación varones/hembras en la infancia se inclina hacia una mayor prevalencia de varones.

Aunque sea una enfermedad relativamente rara en la infancia, por estudios longitudinales se sabe que una quinta parte de los niños diagnosticados de Trastornos Generalizados del Desarrollo (TGD), reúnen más tarde los criterios para el diagnóstico de Esquizofrenia ⁽¹⁹⁾.

Así, hay TGDs que llegan a la adolescencia con suficientes problemas en la comunicación como para sugerir la presencia de una esquizofrenia. En estos casos, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se hace si predominan en el cuadro clínico las ideas delirantes y las alucinaciones ⁽²⁰⁾.

La Asociación Mundial de Psiquiatría recomienda que se usen las mismas pautas en el diagnóstico de esquizofrenia para todas las edades ⁽¹⁵⁾. La tabla 2 esquematiza sus síntomas y signos.

Una enfermedad tan severa como la esquizofrenia, obliga a descartar otras patologías etiológicas. Además, algunos de los Trastornos Generalizados del Desarrollo, tienen relación, y son presumiblemente debidos a patologías somáticas como son la rubéola congénita, la esclerosis tuberosa y la lipoidosis cerebral, entre otras. Estas enfermedades pueden tener anomalías estructurales cerebrales que se objetiven en las RMs cerebrales. En nuestro estudio, se descartaron en todos los casos.

¿La esquizofrenia infantil y algunos Trastornos Generalizados del Desarrollo son prolegómenos de la esquizofrenia del adulto? Hay estudios clínicos y neuropsicológicos que invitan a pensar así ⁽²¹⁻²³⁾. Pero, se han hecho muy pocas investigaciones neurobiológicas al respecto.

Sin lugar a duda, en RMs de adultos esquizofrénicos, se evidencian anomalías anatómicas cerebrales, que van desde la reducción del tamaño de los lóbulos temporales, dilatación ventricular y disminución del volumen cerebral, hasta los más recientes hallazgos de hiperplasia de los ganglios basales o de anomalías estructurales talámicas ⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Las medidas de la RM cerebral parecen ser muy importantes para resolver el dilema de la continuidad entre casos precoces y adultos de la enfermedad.

El problema es que en niños con esquizofrenia u otras psicosis de aparición en la infancia se han hecho muy pocos estudios neurorradiológicos ⁽⁷⁻¹⁰⁾. En nuestro país, por ejemplo, aún no se ha publicado nada al respecto.

En el estudio presentado aquí, se objetivan anomalías características en 12 de las 14 RMs cerebrales que componen la muestra. La desmesurada proporción de hallazgos se asemeja a la de otros estudios, realizados fuera de nuestras fronteras, entre pacientes esquizofrénicos menores de 12 años ⁽⁷⁾.

Si nos fijamos solamente en el tipo de estructura cerebral afectada, veremos que los resultados son muy parecidos a los descritos en otras edades ⁽²⁷⁻²⁹⁾.

Crow sugirió en 1985 ⁽³⁰⁾ que los esquizofrénicos que no responden a los neurolépticos pueden tener mayores anomalías cerebrales que los que responden. Sin embargo, en nuestra muestra, no se ha observado tal diferencia de respuesta. Los dos pacientes cuya RM era normal respondían al tratamiento con neurolépticos aproximadamente igual que el resto.

Hoy en día, se acepta que la esquizofrenia es una enfermedad cerebral, aunque su fisiopatogenia está todavía por resolver ⁽³¹⁾.

Una investigación más profunda de los poco frecuentes casos de esquizofrenia infantil puede aportar datos importantes para el estudio del neurodesarrollo de la enfermedad, sobre todo si se realiza justo al inicio de la misma ⁽³²⁾.

CONCLUSIONES

Este estudio representa nuestro inicial esfuerzo para comprobar la *hipótesis estructural* de la esquizofrenia. La conclusión del análisis de los hallazgos anatómicos cerebrales en el grupo de pacientes estudiado, refuerza más la idea del origen biológico de la enfermedad.

Las semejanzas con los hallazgos obtenidos en estudios similares realizados en pacientes adultos, replantea la hipótesis de una continuidad entre las esquizofrenias que tienen su inicio en la infancia y las que debutan en la edad adulta.

Los modernos estudios con SPECT cerebral⁽³³⁾, dirigidos a ensamblar las piezas del puzzle que hoy por hoy, constituye nuestro conocimiento de la

esquizofrenia, aumentarían sin duda las posibilidades terapéuticas respecto a tan devastadora enfermedad.

155

BIBLIOGRAFÍA

1. Andreasen NC, Ehrhardt JC, Swayze II VW, Alliger RJ, Yuh WT, Cohen G, Zieball S. Magnetic Resonance Imaging of the brain in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:35-44.
2. Brown R, Colter N, Corsellis JAN, Crow TJ, Frith CD, Jagoe R, Johnstone EC, Marsh L. Postmortem evidence of structural brain changes in Schizophrenia: differences in brain weight, temporal horn area, and parahippocampal gyrus compared with Affective Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:36-42.
3. Andreasen NC, Smith MR, Jacoby CG. Ventricular enlargement in Schizophrenia: definition and prevalence. *Am J Psychiatry* 1982;139:292-6.
4. Steinberg D. Psychotic and other severe disorders in adolescence. En: Rutter M, Hersow L, eds. *Child and adolescent psychiatry. Modern approaches*. 2ª edición. Edimburg: Blackwell Scientific Publications; 1985. p. 567-83.
5. Na CH, Muraly Doraiswamy P, Lee K-H, Ranga Rama Krishnan K. Magnetic Resonance Imaging in Biological Psychiatry. *Prog Neurol Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1991;15:581-93.
6. Green WH, Padron-Gayol M, Hardesty AS, Bassiri M. Schizophrenia with childhood-onset: a phenomenological study of 38 cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:976-86.
7. Frazier JA, Giedd JN, Hamburger SD, Albus KE, Kaysen D, Vaituzis AC, et al. Brain anatomic Magnetic Resonance Imaging in Childhood-Onset Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:617-24.
8. Woody RC, Boylard K, Eisenhauer G, Altschuler L. CT scan and MRI findings in a child with schizophrenia. *J Child Neurol* 1987;2:105-10.
9. Hendren RL, Hodde-Vargas JE, Orrison WW, Dell L. Resonance Imaging of severely disturbed children: a preliminary study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30:466-70.
10. Schultz SC, Koller MM, Kishore PR, Hamer RM, Gehl JJ, Friedel RO. Ventricular enlargement in teenage patients with schizophrenia spectrum disorder. *Am J Psychiatry* 1983;140:1592-5.
11. Shenton MA, Kikinis R, Jolesz FA, Pollak SD, Lemay M, Wible CG, et al. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. *N Engl J Med* 1992;327:604-12.
12. Günther W. MRI-SPECT and PET-EEG findings on brain dysfunction in Schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992;16:445-62.
13. Bench CJ, Dolan RJ, Friston KJ, Frackowiak RSJ. Positron Emission Tomography in the study of brain metabolism in Psychiatric and Neuropsychiatric Disorders. *Br J Psychiatry* 1990;157:82-95.
14. Young AH, Blackwood DHR, Roxborough H, McQueen JK, Martin MJ, Kean D. A Magnetic Resonance Imaging study of Schizophrenia: Brain structure and clinical symptoms. *Br J Psychiatry* 1991;158:158-64.
15. Organización Mundial de la Salud. Trastornos Mentales y del Comportamiento. En: López-Ibor JJ, editor. *Décima revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10)*. Madrid: Meditor; 1992.
16. Liberman RP, Marshall Jr BD, Marder SR, Dawson ME, Nuechterlein KH, Doane JA. The nature and problem of Schizophrenia. En: Bellack AS, editor. *Schizophrenia: Treatment, management, and rehabilitation*. Philadelphia: Grune & Stratton Inc; 1984. p. 1-34.
17. Manschreck TC. Schizophrenic Disorders: A current perspective. En: Manschreck TC, editor. *Psychiatric medicine update*. Massachusetts: Elsevier Science Publishing Co; 1984. p. 1-10.
18. Beitchman JH. Childhood Schizophrenia A review and comparison with Adult-Onset Schizophrenia. *Psychiatr Clinics North Am* 1985;8:793-814.
19. Zeitlin H. Children with psychiatric disorder recurring in adult life: Psychosis. En: Russell G, Marley E, eds. *New York: Oxford University Press; 1986. p. 97-106.*
20. Volkman F, Cohen D, Hoshino V, Rende R, Paul R. Phenomenology and classification of the childhood psychoses. *Psychol Med* 1988;18:191-201.
21. Gordon CT, Frazier JA, McKenna K, Gledde JN, Zametkin A, Zhan T, Hommer D, Hong W, Kaysen D, Albus K, Rapoport JL. Childhood-onset schizophrenia: an NIMH study in progress. *Schizophr Bull* 1994;20:697-713.
22. Murray RM, O'Callaghan E, Castle DJ, Lewis SH. Neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1992;18:319-32.
23. McKenna K, Gordon CT, Rapoport JL. Childhood-onset schizophrenia: timely neurobiological research. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:771-81.
24. Marsh L, Sudath RL, Higgins N, Weinberger DR. Medial temporal lobe structures in schizophrenia: relationship of size to duration of illness. *Schizophr Res* 1994;11:225-38.

- 156
25. DeLisi LE, Hoff AL, Schwartz JE, Shields GW, Halhore SN, Gupta SM, Henn FA, Anand AK. Brain morphology in first-episode schizophrenic-like psychotic patients: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 1991; 29:159-75.
 26. Andreasen NC, Arndt S, Swayze V, Cizadio T, Flaum M, O'Leary D, Ehrhardt JC, Yuh WTC. Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance imaging averaging. *Science* 1994;266:294-7.
 27. Brown FW, Lewine RJ, Hudgins PA, Risch SC. White matter hyperintensity signals in psychiatric and nonpsychiatric subjects. *Am J Psychiatry* 1992;149:620-5.
 28. Kulynych JJ, Vladar K, Fantie BD, Jones DW, Weinberger DR. Normal asymmetry of the planum temporale in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1995;166:742-9.
 29. Wible CG, Shenton ME, Hokama H, Kikinis R, Jolesz FA, Metcalf D, McCarley RW. Prefrontal cortex and schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:279-88.
 30. Crow TJ. The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophr Bull* 1985;1:471-86.
 31. Marks RC, Luchins DJ. Relationship between brain imaging findings in schizophrenia and psychopathology. En Andreasen NC, editor. *Schizophrenia: positive and negative symptoms and syndromes. Modern problems in pharmacopsychiatry. Volumen 24.* Basilea: Karger; 1990.
 32. Weinberger DR. Schizophrenia as a neurodevelopmental disorder: a review of the concept. En: Hirsch SE, Weinberger DR, eds. *Londres: Blackwood Press; 1995.* p. 294-323.
 33. Williamson P, Drost DJ, Stanley J, Carr T, Morrison S, Merskey H. Localized phosphorus 31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in chronic schizophrenic patients and normal controls. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:578-83.