

Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica. División de Ciencias de la  
Salud Facultad de Medicina. Universitat de Barcelona.

Programa de Doctorado: Investigación y clínica de los trastornos mentales.  
Bienio 1998-2000.

**ALUCINACIONES AUDITIVAS EN LA  
ESQUIZOFRENIA: ESTUDIO DEL METABOLISMO  
CEREBRAL MEDIANTE PET CON F<sup>18</sup>-FDG  
DURANTE EL PRIMER EPISODIO PSICÓTICO, TRAS  
REMISIÓN CLÍNICA Y TRAS ESTIMULACIÓN  
AUDITIVO-LINGÜÍSTICA**

**Memoria presentada por Mireia Font Planells  
para optar al grado de Doctor**

Directores de la tesis:

Dr. Eduard Parellada Rodon

Dr. Miquel Bernardo Arroyo

Barcelona, Noviembre de 2005

*Als meus pares Enric i Fina*

*i a la meua àvia*



Título: ***Principi i fi d'equilibris al·lucinants***

Autor: **Àngel Planells**

Año: **1956**

*“Examinations after death of the bodies of the insane afford no satisfactory information with respect to hallucinations.... The pathological anatomy of hallucinations is still to be accomplished”.*

*Brierre De Boismont, 1859*

## **ÍNDICE GENERAL**

ÍNDICE GENERAL .....	6
AGRADECIMIENTOS .....	8
ÍNDICE DE TABLAS.....	12
LISTADO DE ABREVIATURAS.....	13
INTRODUCCIÓN.....	16
JUSTIFICACIÓN .....	39
HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	41
MATERIAL Y MÉTODOS .....	43
<i>Pacientes</i> .....	44
<i>Ambito de estudio</i> .....	44
<i>Sujetos participantes</i> .....	45
<i>Diseño experimental</i> .....	46
<i>Evaluación de pacientes</i> .....	46
Procedimiento.....	51
<i>Exploraciones PET</i> .....	52
<i>Tarea de estimulación auditivo lingüística</i> .....	52
<i>Adquisición y reconstrucción de la PET</i> .....	54
<i>Procesamiento y análisis estadístico de la PET</i> .....	58
RESULTADOS .....	60
DISCUSIÓN.....	71
<i>Limitaciones</i> .....	78
CONCLUSIONES.....	80
BIBLIOGRAFÍA.....	83
ANEXOS.....	98

## **AGRAÏMENTS**

Al Dr. Eduard Parellada Rodon, metge psiquiatre, especialista senior del Programa d'Esquizofrènia Clínic (PEC) de l'Institut Clínic de Neurociències de l'Hospital Clínic de Barcelona, per la seva contribució en la meva formació en neuroimatge i en esquizofrènia, per saber transmetre'm l'entusiasme per la investigació i al qui li dec no sols la direcció d'aquesta tesis, sinó també la iniciativa, el suport, la paciència i la consecució d'aquest treball.

Al Dr. Miquel Bernardo Arroyo, metge psiquiatre, consultor senior del Programa de Esquizofrènia Clínic (PEC) de l'Institut Clínic de Neurociències de l'Hospital Clínic de Barcelona i Professor associat del Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínic de la Universitat de Barcelona (habilitat com a professor titular), per la seva contribució en la meva formació i en la co-direcció d'aquesta tesis, pels seus sempre assenyats consells.

Al Dr. Francisco Lomeña Caballero, metge nuclear, consultor senior del Servei de Medicina Nuclear de l'Hospital Clínic de Barcelona per la seva inestimable col·laboració, el seu profund coneixement de la neuroimatge funcional i per les seves interessants i valuoses suggerències des del principi fins la fi del projecte.

A Vicenç Martínez Camarasa, director de l'àrea de Psiquiatria de Janssen-Cilag, pel seu recolzament incondicional al present projecte d'investigació.

Al Dr. Javier Pavía i al Dr. Domènec Ros, físics del Departament de Medicina Nuclear, per la seva predisposició, el seu tarannà i els seus extraordinaris coneixements.

A tot l'equip del Centre PET CETIR d'Esplugues de Llobregat en especial al Dr. Marc Simó, Gumer Pérez, Carme Gaethe i Sergi López, per la seva inestimable col·laboració i el seu "savoir faire".

A tots i totes les psicòlegs, residents, administratives, companys i amics que estàn o han estat en el Servei de Psiquiatria i Medicina Nuclear de l'Hospital Clínic de Barcelona pel seu recolzament, en especial a Silvia Catarineu ("també va per tu"), Imma Baeza, Emilio Fernández-Egea, Carme Colmenar, Angela Torras, Anna Romero, Montse Serra, Amparo Torras i JJ Mateos. Agraïr també la col·laboració desinteressada (especialment a l'Emili, JJ Mateos, Montse Serra, Anna Mané i de tots els residents que d'una manera o altre heu contribuït). Però voldria fer una menció molt especial per la meva amiga i psicòleg Alicia Durán perquè ha estat sempre quan l'he necessitat, per la seva ajuda incondicional en tot, pel seu convenciment i ànims constants perquè fos realitat. Ha estat imprescindible el seu recolzament, més encara en el tram final, mil gràcies.

A enfermeria de la Secció d'Hospitalització i de l'Hospital de Dia de l'Hospital Clínic de Barcelona i a les administratives, per la seva inagotable paciència i comprensió durant la realització de l'estudi.

A Esther Villa per donar-me un "cop de mà" amb la seva immediata predisposició en un moment de crisi informàtica.

A tots els pacients que van participar de manera desinteressada en aquests estudi, sense els quals avui aquesta tesi no seria possible.

A Càrol Armengol per tot el compartit, per animar-me, per la companyia, per les rialles, per l'exemple en la determinació de la seva tesi brillant, i per, malgrat la distància, el seu recolzament constant.

A Andrea Edo per la generositat, pel portàtil desinteressat en el moment adequat, pels ànims constants, i per molt més.

A Biomètrica, a tots els meus companys i amics del Departament d'Investigació Clínica per encoratjar-me per acabar-la, gràcies per fer-m'ho més fàcil.



A tots els qui d'una manera desinteressada heu participat (Juani Mora, Dolors Alventosa, Meritxell Gómez, Josan Fernández, Montse Serra, José Javier Mateos, Oscar Checa i Sergio Castro).

A totes les meves amigues i amics que m'han aguantat en tots els moments d'angoixa, de dubtes, d'inseguret, d'alegries que m'ha despertat a llarg del camí la realització d'aquesta tesis. En especial a la Conso ("per creure-hi més tú que jo"), Dèlia ("aquest any sí"), Dolors ("sempre a punt per distreure'm"), Nando ("per ser-hi sempre"), Laia ("el teu riure ha estat terapèutic"), Juani, Silvia, Tere, Anna, Esther, Meritxell, Carmeta i molts més que sempre us he tingut aprop.

I agrair de manera molt especial a tota la meva família, principalment als meus pares (Enric i Fina, al meu pare per la il·lusió dipositada, la insistència, la disponibilitat i els recursos; a la meva mare per l'interès constant i sincer en tot el que he fet), a l'àvia Elvira (gràcies àvia per ser una tot terreny i adaptar-te a tot), al meus germans (Enric, per tants i tants favors informàtics fets a deshores i perdent hores però mai perdent la calma, Imma, per escoltar-me tot sovint i pel recolzament, Xavi i Olga pels ànims i suport constant, Jaume i May per tot això i pel vostre afecte i la vostra generositat al compartir) i als meus nebots (Nil, Júlia, Arnau i Arianna per l'alegria que contagien). Per tot això i per molt més, gràcies perquè entre tots també ho heu fet possible, heu estat crucials per a la consecució final d'aquesta tesis.

Per la meva mare que sempre m'ha fet costat i sempre l'he tinguda de manera incondicional.

Com diu la meva amiga aquesta tesis l'heu patit tots, és la tesis de tots vosaltres. Aquest any SÍ.

*Esta tesis ha sido realizada gracias a la ayuda económica de la beca de la Fundació  
La Marató de TV3 (2001-2003) nº registro 012410 y de Janssen-Cilag.*

## ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1: Tipos de alucinaciones dependiendo de la esfera afectiva (pág. 17).
- Tabla 2: Cronograma del estudio (pág. 50).
- Tabla 3: Características demográficas de la población a estudio (pág. 61).
- Tabla 4: Frecuencia y porcentaje de las características de las alucinaciones descritas por los pacientes (extraído del apartado de alucinaciones de la entrevista CASH) (pág. 62).
- Tabla 5: Severidad y características de las alucinaciones descritas por los pacientes (extraído del apartado de alucinaciones de la entrevista CASH) (pág. 63).
- Tabla 6: Puntuación obtenida a través de la escala Psyrats al inicio del estudio (pág. 64).
- Tabla 7: Puntuación (media y desviación estándar) obtenida a través de la escala PANSS en las 3 situaciones (pág. 65).
- Tabla 8: Regiones cerebrales que demostraron una mayor actividad cerebral durante el estado alucinatorio y durante la estimulación auditivo-lingüística en un grupo de pacientes con un primer episodio psicótico esquizofrénico (pág. 66).

## LISTADO DE LAS PRINCIPALES ABREVIATURAS

AAV	Alucinaciones auditivas verbales
AMR	Área motora rostral
AMS	Área motora suplementaria
BA	Área de Brodman ( <i>Brodman Area</i> )
BOLD	Nivel-dependiente de oxígeno en la sangre ( <i>Blood oxygen level-dependent</i> )
BPRS	Escala breve de evaluación psiquiátrica ( <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i> )
CASH	Comprehensive Assessment of Symptoms and History
CDS	Escala de Depresión de Calgary ( <i>Calgary depression scale</i> )
CEIC	Comité ético de investigación clínica
CGI	Escala de Impresión Clínica Global ( <i>Clinical global impression</i> )
DSM	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales ( <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> )
EAL	Estimulación auditiva lingüística
ECG	Electrocardiograma
FDG	Fluordesoxiglucosa
FSCr	Flujo sanguíneo cerebral regional
GTM	Gyrus temporal medio
GTS	Gyrus temporal superior
GTSI	Gyrus temporal superior Izquierdo
HMPAO	hexametil-propilen-amino-oxima

ICN	Institut Clínic Neurociències
IMP	Iodo-meta-anfetamina
PANSS	<p>Escala de los síndromes positivo y negativo (<i>Positive and negative syndrome scale</i>)</p> <p>subescala negativa (PANSS-N)</p> <p>subescala positiva (PANSS-P)</p> <p>subescala general (PANSS-G)</p>
PET	<p>Tomografía por emisión de positrones (<i>Positron emission tomography</i>)</p>
PSYRATS	<p>Escala de Evaluación de Alucinaciones Auditivas (<i>Psychotic symptom rating scales: auditory hallucination subscale</i>)</p>
RC	Remisión clínica
RDC	<p>Criterios para el diagnóstico en investigación (<i>Research Diagnostic Criteria</i>)</p>
RM	Resonancia magnética
RMf	Resonancia magnética funcional
ROIs	<p>Regiones de interés (<i>Regions of interest</i>)</p>
SANS	<p>Escala para la evaluación de síntomas negativos (<i>Scale for the assessment of negative symptoms</i>)</p>
SAPS	<p>Escala para la evaluación de síntomas positivos (<i>Scale for the assessment of positive symptoms</i>)</p>
SCID-DSM-IV	<p>Entrevista Clínica Estructurada para el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. (<i>The structured clinical interview for DSM-IV</i>)</p>
SPECT	<p>Tomografía computerizada por emisión de fotón único (<i>Single photon emission computed tomography</i>)</p>
SPM	Statistical Parametric Mapping
TC	Tomografía computarizada

UKU	Escala UKU de efectos secundarios ( <i>Utvalg for kliniske undersøgelser</i> )
WAIS-R	Test de inteligencia para adultos de Wechsler- revisado ( <i>Wechsler adult intelligence scale</i> )

## **INTRODUCCIÓN**

## INTRODUCCIÓN

La fenomenología es una escuela filosófica y psiquiátrica que tiene por objetivo el estudio de los signos y síntomas. Desde finales del siglo XIX, dicha escuela se ha interesado por los síntomas y ha descrito extensamente el fenómeno alucinatorio como síntoma. Las alucinaciones son un síntoma (experiencia subjetiva descrita por el paciente) perteneciente al ámbito de la percepción. La alucinación se define como una percepción sensorial falsa que no se asocia con estímulos externos reales, pudiendo existir una interpretación delirante o no de dicha experiencia. Subjetivamente, la alucinación no se distingue de una percepción normal, compartiendo además todas sus características. Es objetiva si tenemos en cuenta que ocurre en el espacio, adquiere corporalidad, dado que se experimenta con el impacto y la fuerza de una percepción real, es fija y autónoma si nos referimos a que es influenciable por quien la recibe (Rojo et al., 2005).

Dependiendo de la esfera sensorial implicada se distinguen siete tipos de alucinaciones (ver Tabla 1).

**Tabla 1** Tipos de alucinaciones dependiendo de la esfera sensorial.

Alucinación auditiva
Alucinación cenestésica
Alucinación gustativa
Alucinación táctil (o háptica)
Alucinación olfatoria
Alucinación somática
Alucinación visual



Las alucinaciones auditivas, que son el objeto de nuestra investigación, son falsas percepciones de un sonido, generalmente voces, pero también puede tratarse de un ruido o una música.

Las alucinaciones auditivas son uno de los síntomas más llamativos, y paradigmáticos, y uno de los signos más evidentes de severidad del trastorno esquizofrénico. Se estima que la prevalencia de las alucinaciones auditivas en los pacientes con esquizofrenia se sitúa entorno al 70% (Sartorius et al., 1986; Andreasen et al., 1991) siendo un síntoma común y generalmente angustiante de la psicosis. Pese a haber sido ampliamente descritas a lo largo del tiempo, la etiopatogenia y la localización neuroanatómica de las alucinaciones auditivas en la esquizofrenia es aún desconocida.

Las alucinaciones auditivas en la esquizofrenia habitualmente se encuentran en forma de ruidos o sonidos sin estructurar o bien por palabras o por frases o sentencias más o menos cortas (generalmente son comentarios que se dirigen al paciente, a veces en segunda persona, de identidad variada, y de estilo desagradable, a menudo imperativo o autopunitivo, o bien voces que conversan entre ellas, voces dialogadas, o voces que comentan las acciones del paciente refiriéndose a él en tercera persona, o el denominado “eco del pensamiento” cuando el paciente oye sus propios pensamientos en voz alta). Mayoritariamente todas ellas son de estilo desagradable. Aunque algunos estudios han descrito un porcentaje nada despreciable del 26% de alucinaciones auditivas verbales placenteras (Sanjuan et al., 2004).

Las alucinaciones auditivas son un fenómeno mental subjetivo, transitorio y con extraordinaria heterogeneidad lo que dificulta la identificación de las bases neurobiológicas subyacentes a la generación de dicho fenómeno.

Además, se hace difícil unificar su etiología (David et al., 1999), debido a que el componente alucinatorio está presente en distintas patologías como el trastorno bipolar (un 15% de pacientes refieren alucinaciones), así como las psicosis tóxicas, o la enfermedad de Alzheimer y otras (sordera, epilepsia, tumores del lóbulo temporal,...).

El uso de las técnicas de neuroimagen ha supuesto un gran desarrollo para el estudio y conocimiento tanto estructural como funcional de la esquizofrenia. Estas técnicas permiten el estudio del cerebro humano *in vivo* y de forma incruenta, ampliando el conocimiento de las bases neurobiológicas de la esquizofrenia así como de algunos síntomas aislados (Bernardo et al., 2003).

Estas técnicas permiten medir la actividad cerebral en reposo, durante la presencia de síntomas clínicos como las alucinaciones, o durante un test de activación sensorial, así como estudiar la distribución y ocupación de receptores cerebrales específicos, permitiendo la rápida evaluación de hipótesis acerca de posibles anomalías del funcionalismo cerebral en pacientes psicóticos (Parellada et al., 1998; Crespo-Facorro y Arango, 2000).

Las técnicas de neuroimagen, han permitido en las 2 últimas décadas, investigar desde aspectos neuroestructurales hasta patrones de actividad cerebral o de cómo interfieren en el procesamiento de la información en el cerebro (Weiss y Heckers, 1999; Stephane et al., 2001) y profundizar así en el estudio de las bases neurobiológicas de las alucinaciones auditivas.

Se han encontrado diversas anomalías estructurales en la esquizofrenia, aunque no específicas de dicha enfermedad, como la dilatación de los ventrículos laterales y la reducción del volumen del lóbulo temporal y de la formación amígdalo-hipocampal, mediante la Tomografía Computerizada (TC) y la Resonancia Magnética (RM). Estos hallazgos han sido replicados y han demostrado ser consistentes a pesar de no ser específicos de la esquizofrenia (Parellada y Fernández-Egea, 2004).

Los estudios de neuroimagen estructural son escasos en el campo de las alucinaciones (Weiss y Heckers, 1999) y más aún si tenemos en cuenta el fenómeno alucinatorio como síntoma aislado de la esquizofrenia. Para observar posibles evidencias de la base estructural de las alucinaciones, se han realizado estudios mediante RM comparando dos grupos de pacientes, uno con alucinaciones auditivas y otro sin alucinaciones, revelando la existencia de una relación inversa entre la severidad de las alucinaciones y el volumen del gyrus temporal superior izquierdo (GTSI) (área de Brodman (BA 22)) (Barta et al., 1990; Shenton et al., 1992; Levitan et al., 1999; Onitsuka et al., 2004) o la porción anterior izquierda del gyrus temporal superior (GTS) la cual incorpora el córtex auditivo primario (BA 41/42) (Rajarethinam

et al., 2000), sugiriendo un rol anormal del córtex asociativo auditivo en el desarrollo de las alucinaciones auditivas.

Existen hallazgos consistentes postmortem de la misma región (GTSI) (Heckers et al., 1997).

Otros estudios mediante RM y TC sobre las alucinaciones en la enfermedad de Alzheimer con sujetos que padecían alucinaciones y un grupo control de pacientes con dicha enfermedad que no sufrían alucinaciones observaron asimismo un aumento de los ventrículos y mayor grado de atrofia cerebral en el primer grupo (Forstl et al., 1993; Howaritz et al., 1995).

Gracias a la incorporación de las técnicas de neuroimagen funcional durante las dos últimas décadas, se han iniciado investigaciones con el objetivo de ampliar el conocimiento de las bases neurobiológicas de las alucinaciones y muy particularmente de las alucinaciones auditivas. Hasta entonces la compleja base neuronal de las alucinaciones auditivas en la esquizofrenia ha sido pobremente comprendida, a pesar de haber sido objeto de estudio desde los inicios de la psiquiatría.

Para comprender el sustrato neuroanatómico de las alucinaciones auditivas es preciso describir las dos hipótesis existentes: la del *lenguaje exterior* y la del *lenguaje interior, subvocal* o "inner speech" (para revisiones ver Weiss y Heckers, 1999; Stephane et al., 2001; Font et al., 2003).

La *hipótesis del lenguaje exterior* sugiere que la producción de alucinaciones auditivas en la esquizofrenia está asociada a un incremento de la actividad en la red cortical especializada en la audición y en la percepción del lenguaje externo. En la literatura revisada sobre el tema, se observa de manera consistente que las alucinaciones auditivas verbales se asocian a un incremento de actividad en el córtex auditivo primario y secundario, áreas de Broca y Wernicke, complejo amígdalo-hipocampal, y córtex cingular anterior (McGuire et al., 1993; Lennox et al., 2000; Woodruff et al., 1997; Dierks et al., 1999; David et al., 1996). También lo sugieren estudios de distinta procedencia: trabajos sobre epilepsia temporal, otros realizados con estimulación eléctrica quirúrgica o alteraciones ya descritas previamente mediante RM en la esquizofrenia, todos ellos asocian las alucinaciones auditivas al córtex temporal izquierdo (Gaser et al., 2004).

Por otro lado, la *hipótesis del lenguaje interior o subvocal* sostiene que la alucinación auditiva es la percepción de los propios pensamientos del paciente que los percibe como ajenos, siendo incapaz de controlar la generación de sus propios pensamientos (Fu y McGuire 2003). Estarían involucradas las áreas cerebrales relacionadas con el lenguaje interior, implicando la activación de la región frontal inferior izquierda y la hipoactivación del área motora suplementaria (AMS), el área motora rostral (AMR) y el gyrus temporal medio (GTM) (McGuire et al., 1995; Shergill et al., 2000a).

Tras revisar los trabajos surgidos hasta el momento, Stephane et al. (2001), desarrollaron un modelo integrador señalando que el mecanismo fundamental para

generar alucinaciones verbales auditivas en la esquizofrenia estaría íntimamente ligado a la disfunción de las áreas cerebrales responsables de la generación del lenguaje. En dicho modelo se yuxtaponen de forma paralela dos fenómenos: una activación de las áreas de percepción del lenguaje externo (componente perceptivo), junto con una activación variable de las áreas implicadas en el lenguaje interior o subvocal (componente motor). Más adelante se expondrá detalladamente este modelo.

Se repasarán los distintos estudios de neuroimagen funcional centrados en el fenómeno alucinatorio, según la siguiente clasificación:

1) **Estudios de rasgo**, que evalúan grupos de pacientes con historia positiva de trastorno alucinatorio y/o activamente alucinados, asumiendo que el estado alucinatorio es continuo y homogéneo y que persiste en el periodo de captación del radiofármaco, aunque esta premisa es poco probable que sea cierta. Aquí tanto se utilizan técnicas de neuroimagen estructural (TC, RM) como funcional (SPECT, PET, RMf).

2) **Estudios de estado** que evalúan grupos de pacientes activamente alucinados en el momento exacto en que ocurre la alucinación. Estos estudios son más recientes y se realizan gracias a técnicas con mayor resolución temporal, realizados con PET  $H_2O^{15}$  y RMf.

3) **Estudios de estimulación** o activación sensorial que valoran la actividad cerebral durante la realización de una tarea sensorial específica, bien mediante la exposición a un determinado estímulo o mediante instrucciones para generar imágenes mentales.

En todos ellos se compara el grupo de estudio (sujetos con esquizofrenia con alucinaciones o historia de alucinaciones) con grupos controles sanos o de pacientes con esquizofrenia sin historia de alucinaciones o bien mediante retest con los mismos sujetos una vez remitido el fenómeno alucinatorio.

A continuación se exponen los estudios revisados según la clasificación anterior.

Los **estudios de rasgo** de las alucinaciones auditivas nos dan una aproximación estimada del funcionalismo cerebral, sin embargo hay que tener en cuenta que es poco probable que el fenómeno alucinatorio sea estable, homogéneo y persistente en un tiempo determinado.

En 1988, Matsuda fue el primero que realizó un estudio mediante SPECT I<sup>123</sup>-IMP para evaluar las alucinaciones auditivas en un paciente con dependencia alcohólica comparándolo en dos situaciones, cuando estaba activamente alucinado y tras la remisión de la sintomatología alucinatoria (Matsuda et al., 1988), observando en las áreas correspondientes al córtex auditivo primario y secundario un aumento en la actividad del lóbulo temporal superior izquierdo.

En 1989, Notardonato (Notardonato et al., 1989) utilizando SPECT observó un incremento en la captación de los ganglios basales y en el lóbulo temporal derecho en un paciente con esquizofrenia e historia de alucinaciones auditivas.

En un interesante estudio mediante SPECT con  $Tc^{99m}$ -HMPAO, se comparó 17 pacientes con alucinaciones auditivas crónicas y 28 voluntarios sanos, se observó que los pacientes con alucinaciones auditivas mostraban un flujo regional cerebral superior en los ganglios basales y una disminución en las áreas frontolateral, mesofrontal e hipocampo (Musalek et al., 1988). Al año siguiente, el mismo autor, utilizando la misma técnica en un grupo de 28 pacientes con esquizofrenia activamente alucinados (auditivamente 17 y táctilmente 11) comparados con un grupo control de 28 sujetos normales encuentra hallazgos similares, mostrando que las alucinaciones se asocian con un incremento bilateral de la actividad de los ganglios de la base e hipocampo así como una disminución de actividad bilateral en los lóbulos frontales laterales (Musalek et al., 1989).

Hay que tener en cuenta que los resultados de los estudios descritos anteriormente pueden estar sesgados por la gran discrepancia de edad con el grupo control, ya que la edad está relacionada con una disminución del flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) principalmente en la región frontal (Gur et al., 1987), o también por el uso de neurolépticos en el grupo de pacientes con alucinaciones, puesto que está descrito que el tratamiento crónico con neurolépticos aumenta el FSCr en los ganglios de la base (Buchsbaum, 1991).



Nuestro grupo (Parellada et al., 1998) publicó un estudio mediante SPECT con  $Tc^{99m}$ -HMPAO en el cual se evaluaba mediante la escala SAPS a 25 pacientes con esquizofrenia durante el episodio psicótico agudo y a un grupo control. Los resultados obtenidos indicaban una correlación positiva de los síntomas positivos, incluyendo el componente alucinatorio y el FSCr en la región temporal izquierda en el grupo de pacientes.

El grupo de Cleghorn realizó una serie de estudios utilizando PET con  $F^{18}$ -FDG (Cleghorn, 1988; Cleghorn et al., 1990; Cleghorn et al., 1992) junto con dos muestras de pacientes, encontraron datos discrepantes entre sí. En el grupo de pacientes alucinados se observa una alta correlación con el patrón de actividad en centros específicos del lenguaje (área de Broca derecha homóloga con el gyrus temporal superior derecho) (Cleghorn, 1988; Cleghorn et al., 1990), no encontrando diferencias en la captación regional de glucosa entre el grupo de pacientes con alucinaciones y el grupo control de pacientes sin alucinaciones (Cleghorn et al., 1992). Estas discrepancias pudieran ser producto de las limitaciones propias de estos estudios como son una muestra reducida, el abuso de sustancias y la falta de descripción fenomenológica de las alucinaciones que puede proporcionar demasiada heterogeneidad de las alucinaciones.

En resumen, un incremento del flujo cerebral en el lóbulo temporal izquierdo ha sido asociado a la presencia de alucinaciones auditivas en la esquizofrenia aunque este hallazgo no ha sido corroborado en todos los estudios (Cleghorn et al., 1992). Sin embargo, cabría destacar que es el único trabajo que observa una disminución del

nivel de actividad en estas regiones del córtex sensorial auditivo, este estudio contradice también, como se ha señalado previamente, a los anteriores estudios del mismo autor.

Los **estudios de estado** de las alucinaciones auditivas permiten captar la alucinación en el momento exacto y evitar posibles sesgos derivados de la transitoriedad del fenómeno mediante lo que se denomina técnicas de “captura del síntoma”. Es el propio paciente quien informa de la alucinación, esto permite acceder en el momento justo en que está ocurriendo la alucinación.

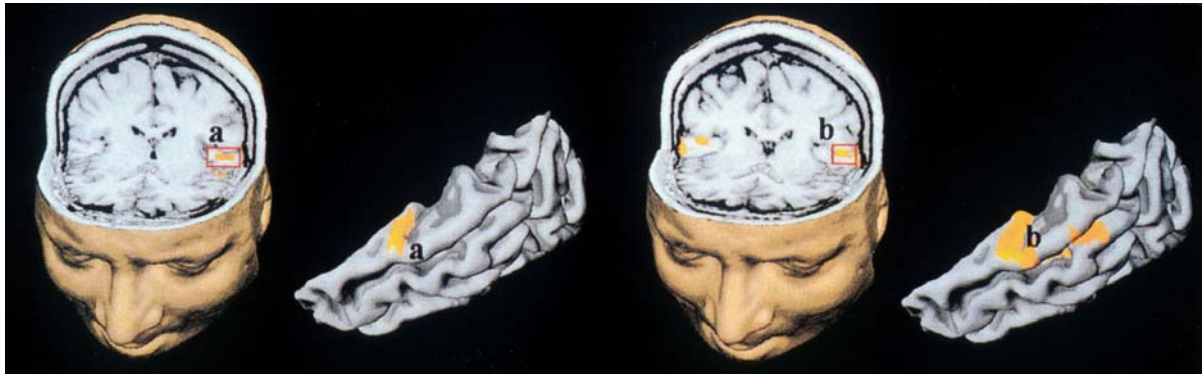
McGuire y su equipo utilizando SPECT con  $T_c^{99m}$ -HMPAO en 12 pacientes con esquizofrenia crónica con frecuentes alucinaciones auditivas y comparándolos en un retest 19 semanas después cuando este estado de alucinaciones frecuentes remitió por completo, obtuvo una asociación altamente significativa de las alucinaciones con el aumento del flujo cerebral en el área de Broca, así como un aumento, aunque no significativo, del córtex anterior cingular izquierdo y lóbulo temporal izquierdo, sugiriendo que la producción de las alucinaciones está asociada con el incremento de la actividad en la red del área cortical especializada en el lenguaje (McGuire et al., 1993). Suzuki obtuvo resultados similares mediante SPECT con  $I^{123}$ -IMP aunque con una muestra más pequeña de 5 pacientes (Suzuki et al., 1993).

En la literatura encontramos dos estudios publicados de caso único realizados mediante RMf. El primer estudio se refiere a un paciente con esquizofrenia de 48 años con alucinaciones auditivas, observando la activación del gyrus temporal medio

y superior derechos y del núcleo dorsomedial del tálamo (Woodruff et al., 1994). En el segundo estudio (Lennox et al., 1999) se analiza un paciente de 26 años de edad con esquizofrenia con un patrón estable de alucinaciones auditivas intermitentes e informan también de una actividad del gyrus temporal medio y superior derecho pero también del gyrus temporal superior izquierdo, del lóbulo frontal derecho y del córtex cingulado anterior derecho. Los hallazgos corroboran de nuevo la hipótesis postulada de la existencia de una activación anormal del córtex auditivo en la producción de las alucinaciones auditivas: la activación del gyrus temporal superior derecho precede (por 3 segundos) a la notificación de la presencia de alucinaciones (Lennox et al., 1999; Shergill et al., 2003)).

Silbersweig y colaboradores realizaron, con un mayor rigor metodológico que los estudios realizados hasta el momento, un estudio de estado de las alucinaciones auditivas mediante PET con  $H_2O^{15}$  (Silbersweig et al., 1995). Se disponía de un botón que presionándolo marcaba el inicio y el fin de la alucinación para poder capturar el momento alucinatorio durante la realización del estudio. Se evaluaron 5 pacientes con alucinaciones auditivas y un paciente nunca tratado con alucinaciones visuales y auditivas. Todos ellos presentaron un incremento de la actividad en los núcleos subcorticales (tálamo y estriado), en las estructuras límbicas (hipocampo) así como en regiones paralímbicas (gyrus hipocampal y cingular, y córtex orbitofrontal) y córtex temporal auditivo izquierdo. Esto parece apoyar la hipótesis que las alucinaciones verbales se asocian a la actividad del córtex asociativo auditivo-lingüístico.

Ampliando los resultados anteriores de Silbersweig, Dierks et al. realizan un interesante estudio utilizando RMf (Silbersweig et al., 1995; Dierks et al., 1999). Se compara la actividad alucinatoria con la actividad durante la estimulación acústica. En este trabajo se encuentra, durante la actividad alucinatoria, un incremento del nivel-dependiente de oxígeno en la sangre (BOLD) en el córtex auditivo primario (área del gyrus temporal transverso, concretamente en una zona denominada gyrus de Heschl) del hemisferio dominante, responsable de la experiencia alucinatoria. También encontraron, en 3 pacientes con esquizofrenia paranoide con alucinaciones auditivas, un aumento a nivel de los gyros temporales medio y superior posterior izquierdos, del hipocampo bilateral (relacionado con la recuperación de material mnésico), de la amígdala izquierda (en relación con el tono emocional asociado al componente alucinatorio) y del opérculo frontoparietal (área de Broca). A través de las conclusiones, los autores intentan dar una visión integradora de la clínica relacionada con las alucinaciones. Implican la memoria del paciente y la reacción emocional ocasionada por la experiencia alucinatoria. Las áreas que se activan durante las alucinaciones endógenas son las mismas que se activan en respuesta a un estímulo verbal auditivo y tonal externo, poniendo de manifiesto que el córtex auditivo primario está implicado directamente en la experiencia del fenómeno alucinatorio tal y como se muestra en la figura 1. En un estudio reciente realizado con 25 pacientes diestros en su primer episodio psicótico utilizando RM se obtuvo una reducción del Gyrus de Heschl's asociado con las alucinaciones y los delirios (Sumich et al., 2005).



**Figura 1.** Imágenes mediante RMf de pacientes con esquizofrenia y con alucinaciones auditivas, donde se observa un aumento de actividad de la corteza auditivo-lingüística de la región temporal encargada de procesar el lenguaje externo (a). Este patrón es similar al obtenido durante la estimulación acústica (b). Dierks (Neuron, 1999).

Los hallazgos obtenidos en este estudio fueron replicados en otro estudio (Lennox et al., 2000). Se comparó en distintas situaciones 4 pacientes con esquizofrenia, durante periodos de alucinaciones y en ausencia de las mismas, mediante RMf. Al igual que Dierks (Dierks et al., 1999) y similar a Silbersweig (Silbersweig et al., 1995), en el estudio de Lennox (Lennox et al., 2000) se observó una activación de los gyros temporales superiores o medios (BA 21/22) y prefrontal, durante el periodo de alucinaciones, implicando áreas auditivas primarias no dominantes (lado derecho en cada sujeto y bilateral en dos de ellos). No es posible realizar una localización precisa de la activación, existiendo variaciones marcadas y lateralidad de las activaciones, reflejando la distinta naturaleza de la experiencia de cada individuo y las variaciones del diseño de los tres estudios (tanto la manera de presionar el botón como la instrumentación es distinta). Los autores sostienen que en la experiencia alucinatoria existe una activación anómala de las vías auditivas normales (Lennox et al., 2000; Bentaleb et al., 2002). Estas vías han sido descritas en voluntarios sanos

mediante la activación bilateral temporal en respuesta a la presentación de material verbal (Price et al., 1996; Dhankar et al., 1997; Binder et al., 1997).

Posteriormente, se realizó un estudio (Copolov et al., 2003) con PET H<sub>2</sub>O<sup>15</sup> en 3 grupos (pacientes con alucinaciones, sin alucinaciones y sujetos normales), mostrando unos resultados en el grupo de pacientes con alucinaciones que se corresponden con los hallazgos de Silversweig (Silversweig et al., 1995), identificando regiones de la red cortical que incluye regiones medias prefrontales y frontales derechas, GTSI, GTM derecho, región parahipocampal/hipocampo izquierdo y cíngulo posterior derecho.

Sin embargo, contrariamente al citado estudio de Silbersweig, Copolov et al. (2003) no encontraron activación del cortex primario (BA 41/42), ni observaron activación cerebral asociada con las alucinaciones auditivas en las regiones motoras prefrontales o en las áreas de producción del lenguaje. En consecuencia este patrón no es consistente con la hipótesis del "inner speech". Sin embargo, sí encontraron que la actividad registrada (cíngulo anterior derecho, córtex frontal medial derecho y formación hipocampal) es consistente con la actividad cerebral de la recuperación de la memoria episódica.

Algunos estudios sugieren la ausencia de activación del córtex auditivo primario tras estimulación acústica en pacientes esquizofrénicos con alucinaciones auditivas (David et al., 1996). Los datos expuestos sugieren que las alucinaciones auditivas "compiten" con el habla externa en los sitios de procesamiento dentro del córtex temporal, existiendo una competencia fisiológica por un sustrato neurológico común

(David et al., 1996, Woodruff et al., 1997; Lennox et al., 2000). La consistente actividad en áreas frontales derecha e izquierda (BA 46/47) descrita por Lennox (Lennox et al., 2000) no se observa en el estudio de Dierks o Silbersweig (Silbersweig et al., 1995; Dierks et al., 1999). Sin embargo, en el estudio de caso único de Lennox (Lennox et al., 1999) se demuestra que la actividad frontal era secundaria a la actividad temporal durante las alucinaciones auditivas. Esta actividad frontal podría estar relacionada con una respuesta emocional de la alucinación o con la recuperación de memoria verbal, una función que también está asociada con la activación en estas áreas (Fletcher et al., 1995; Fletcher et al., 1998). Asimismo tampoco se encuentra actividad en el área de Broca (BA 44 y 45) en ningún sujeto. Teniendo en cuenta estos estudios, observamos que no ofrecen apoyo a la hipótesis de que las alucinaciones auditivas surgen de anormalidades del lenguaje interior o subvocal tal y como vienen sugiriendo diversos autores (McGuire et al., 1995; Shergill et al., 2000a, b).

Los estudios realizados con **tareas de estimulación o activación sensorial sobre el fenómeno alucinatorio** examinan los cambios en la actividad cerebral durante la realización de una tarea sensorial específica. En el área de la esquizofrenia, son especialmente relevantes los estudios realizados con PET y RMf por un equipo multicéntrico focalizados en comprender la etiopatogenia del proceso alucinatorio más que el sustrato neuroanatómico específico durante la captura del síntoma. Estos estudios son la base de la hipótesis del lenguaje interior o "inner speech".

Los primeros estudios publicados por el equipo de McGuire (McGuire et al., 1995, 1996), evalúan mediante PET con  $H_2O^{15}$  los procesos cerebrales asociados con la

autogeneración del lenguaje y de las imágenes verbales. Para ello, evaluaron tres grupos de sujetos (pacientes con esquizofrenia con y sin historia de alucinaciones auditivas durante las exacerbaciones de su enfermedad y controles sanos) realizando tres tareas: una de control, otra de lenguaje interior y otra de generación de imágenes mentales verbales auditivas.

En el caso de la tarea control, ésta consistía en leer silenciosamente grupos de palabras, la mayoría de tipo peyorativo, el resto agradable y neutro. En la tarea de lenguaje interior (“inner speech”) se trataba de recitar mentalmente sin ningún movimiento articulatorio una frase que empezaba con “tú eres...” y finalizaba con las palabras mostradas anteriormente. Y por último, la tarea de generación de imágenes mentales verbales auditivas era idéntica a la anterior tarea sólo que imaginándose que se trataba de la voz de otra persona dirigida contra ellos.

Las áreas comunes de activación, en los tres grupos, durante las tareas de “inner speech” y de imagería verbal auditiva fueron la región frontal inferior izquierda (área de Broca) con un incremento de la actividad y alrededor de la región occipito-temporal derecha con una disminución de la actividad. Además, la tarea de imagería verbal auditiva también se asocia a una reducción de la actividad del córtex cingular posterior. Las únicas diferencias halladas fueron en los pacientes con predisposición a las alucinaciones, que mostraron una disminución en la activación de la zona rostral de la área motora suplementaria (AMS) y del gyrus temporal medio (GTM) izquierdo cuando imaginaban sentencias mediante la voz de otra persona. Es relevante el dato de que únicamente existían diferencias en el grupo de pacientes



con historia de alucinaciones y no entre los otros dos grupos (sujetos sanos y pacientes sin alucinaciones).

Estos datos entroncan, según McGuire y su equipo, con los estudios electrofisiológicos que muestran una reducción en esta región del GTM cuando los sujetos hablan en voz alta (Creutzfeldt et al., 1989), corroborada también en estudios de fonación con monos (Muller-Preuss et al., 1980). La explicación es que cuando se genera el habla a nivel frontal inferior izquierdo, también se envía información a regiones temporales específicas de la percepción del habla (situadas en el GTM izquierdo- área de Wernicke) para evitar percibir el habla interior como procedente del exterior. La anormal reducción de la actividad en el GTM izquierdo cuando los pacientes alucinados articulan mentalmente palabras ajenas sugiere que una comunicación defectuosa entre las áreas responsables de la generación y percepción del lenguaje podría incrementar la probabilidad de confusión del habla interna por la externa, y así contribuir a la vulnerabilidad de estos pacientes a presentar alucinaciones.

La área motora suplementaria (AMS) está implicada en el inicio de los movimientos, incluyendo la articulación del lenguaje (Goldberg, 1985). Esta área se activa también en pacientes con miembros amputados, creando el fenómeno de miembro fantasma. Por otra parte, activaciones anómalas de esta área pueden producir movimientos inintencionados, por ejemplo la activación de los músculos fonatorios, registrados en algunos estudios (Gould, 1948; Green y Kinsbourne, 1990) durante la producción de las alucinaciones auditivas verbales y que son propias del *lenguaje interior* o

*subvocal*. Las alteraciones de la AMS descrita en pacientes con esquizofrenia con historia de alucinaciones pueden reflejar una confusión en el origen de las instrucciones para la autogeneración del lenguaje.

La hipoactividad de estas dos regiones (GTM y AMS) se entiende como un reflejo de la confusión entre la generación y percepción del lenguaje de los pacientes afectados de esquizofrenia con historia de alucinaciones con respecto a los controles y pacientes con esquizofrenia sin historia de alucinaciones.

Se han replicado estos mismos hallazgos, en otros estudios realizados mediante RMf (Shergill et al., 2000a,b) Ocho pacientes con esquizofrenia con historia de alucinaciones auditivas y seis sujetos controles fueron evaluados mientras realizaban tareas de "inner speech" e imaginación verbal auditiva, observando que los pacientes con esquizofrenia mostraban una activación menor que los controles en las áreas implicadas en la automonitorización del lenguaje cuando realizaban tareas de "inner speech".

Se realizaron, mediante RMf, otros tres trabajos (Woodruff et al., 1997; David et al., 1996; Woodruff et al., 1994). Woodruff et al. (1994) observaron máxima activación del gyrus temporal medio y superior (GTM/GTS), correspondiente a las áreas BA 21 y 22 y área BA 42 y también del tálamo dorsomedial durante las alucinaciones. La activación del GTM derecho coincidió con la activación inducida por el habla externa en el estado no alucinatorio. David et al. (1996) estudiaron un caso clínico de historia de alucinaciones intermitentes y crónicas (tanto auditivas como visuales) en período

de exacerbación y remisión de las alucinaciones y exponiéndolo intermitentemente a estímulos visuales y auditivos. La presencia de alucinaciones auditivas disminuía la respuesta en el GTS y GTM ante la estimulación auditiva. Los mismos autores en otro estudio, (Woodruff et al., 1997) ampliaron estos hallazgos con un estudio de rasgo y estado. Los hallazgos son consistentes con la citada hipótesis de que las alucinaciones auditivas “compiten” con el habla externa en los sitios de procesamiento dentro del córtex temporal (Lennox et al., 2000; Woodruff et al., 1997; David et al., 1996).

Estas investigaciones son consistentes con la noción de que las alucinaciones auditivas están asociadas con alteraciones en las áreas cerebrales relacionadas con la monitorización y producción mental del lenguaje interior (“inner speech”) (McGuire et al., 1995; Shergill et al., 2000a,b, McGuire et al., 1996; Frith y Done, 1988; Frith y Done, 1989).

En una revisión realizada por Stephane et al. (2001), se examinaron exhaustivamente los estudios tanto de neuroimagen (funcional y estructural), como electrofisiológicos (estimulación magnética transcraneal (TMS)), electromiográficos y anatomopatológicos postmortem), unificando ambas hipótesis acerca del origen de las alucinaciones auditivas verbales. Concluyen que en el fenómeno alucinatorio auditivo existiría una disfunción de las redes corticales responsables de la generación del lenguaje en el que tendría lugar una activación en paralelo: la del componente perceptivo (se activarían áreas responsables de la percepción del lenguaje externo) y la del componente motor (con una actividad variable en las áreas

responsables del lenguaje subvocal). La activación de las áreas de la percepción del lenguaje externo serían responsables de la experiencia alucinatoria, según los datos sugeridos a través de los estudios de neuroimagen funcional y electrofisiología. Los estudios que apoyan la activación de las áreas responsables del lenguaje subvocal provienen de estudios electromiográficos (activación muscular que precede al momento en que el paciente informa de la experiencia alucinatoria y detectada mediante registro de la actividad electromiográfica del labio inferior y del mentón) y estudios de registro de vocalizaciones no audibles mediante micrófonos localizados en la laringe.

Pese a asumir la dificultad del estudio de un fenómeno tan transitorio y complejo como es la experiencia alucinatoria, gran parte de los trabajos evaluados adolecen de una serie de limitaciones metodológicas que resumimos a continuación.

Existe una muestra escasa, son muchos los trabajos publicados basándose en casos únicos. Además se observa una falta de grupo control: tanto un grupo de controles sanos como de pacientes esquizofrénicos sin historia de alucinaciones, por lo que no se puede excluir la posibilidad de que la activación diferencial observada en dichas investigaciones sea en relación a la esquizofrenia, es decir a la propia enfermedad, o a la medicación y no a la propensión del paciente esquizofrénico a alucinar. Es necesario descartar el factor "psicosis general" del fenómeno alucinatorio en particular. Así mismo a menudo encontramos un grupo control inadecuado. Algunos que disponen de grupo control presentan gran heterogeneidad en relación con la edad provocando un sesgo importante. Por otro lado, existe una

gran variedad de técnicas utilizadas. Las comparaciones con otros estudios muestran inconsistencias debido a las diferentes técnicas utilizadas tanto en relación con la instrumentación (PET, SPECT, RMf) como de los radioligandos y métodos de análisis de imágenes. Por último, se observan variedad de diseños (estudios de rasgo frente a los de estado) no siempre fácilmente comparables.

## **JUSTIFICACIÓN**

## **JUSTIFICACIÓN**

Vista la revisión bibliográfica y las limitaciones metodológicas anteriormente expuestas se ha seleccionado una muestra homogénea de pacientes con esquizofrenia activamente alucinados en su primer episodio psicótico.

El objetivo de este trabajo ha sido estudiar mediante PET con F<sup>18</sup>-Fluordesoxiglucosa (FDG) el metabolismo funcional de las alucinaciones auditivas verbales en el primer episodio psicótico agudo en pacientes nunca tratados y en varias situaciones: con alucinaciones auditivas prominentes, después de la remisión clínica y durante la estimulación auditivo-lingüística bilateral, ampliando así los estudios realizados hasta el momento.

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**



## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

Las alucinaciones auditivas verbales endógenas de los pacientes con esquizofrenia se asocian a la activación de áreas cerebrales especializadas en la percepción del lenguaje externo tales como el córtex auditivo primario y secundario, las áreas de Broca y Wernicke, el complejo amígdalo-hipocampal, y el córtex cingular anterior.

Los objetivos planteados son los siguientes:

### **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar el metabolismo cerebral regional mediante PET F<sup>18</sup>-FDG en un grupo homogéneo de pacientes con esquizofrenia en su primer episodio psicótico y con alucinaciones auditivas prominentes, basalmente, tras la remisión de la sintomatología alucinatoria y tras la estimulación auditivo-lingüística.

### **OBJETIVOS CONCRETOS**

1. Identificar las áreas cerebrales que están especialmente activadas en pacientes con esquizofrenia con alucinaciones auditivas prominentes.
2. Examinar el funcionalismo cerebral de los pacientes con esquizofrenia en respuesta a la estimulación auditivo-lingüística comparando las regiones cerebrales activadas durante la estimulación auditivo-lingüística con las activadas durante las alucinaciones auditivas generadas endógenamente.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Pacientes**

#### ***Población a estudio***

Fueron incluidos de forma consecutiva 14 pacientes ingresados, diestros (8 hombres y 6 mujeres) que reunían los criterios diagnósticos según DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994), de esquizofrenia o trastorno esquizofreniforme. El diagnóstico de los pacientes se estableció utilizando la entrevista SCID-DSM-IV (First et al., 1994).

Se trataba de pacientes que presentaban alucinaciones auditivas verbales prominentes en el momento del inicio del estudio y durante la exploración del primer PET basal.

#### ***Ámbito de estudio***

Este estudio se ha realizado con pacientes procedentes del *Programa de Esquizofrenia Clínic* (PEC) del *Institut Clínic de Neurociències* (ICN) del *Hospital Clínic de Barcelona*. Se trataba de pacientes hospitalizados por primera vez y al menos durante su primer PET basal, pudiendo seguir el resto del estudio en seguimiento en consultas externas u hospital de día del mismo hospital y por el mismo equipo asistencial.

## ***Sujetos participantes***

Criterios de selección:

*Los criterios de inclusión del estudio fueron:*

1. Todos los pacientes reunían criterios diagnósticos de esquizofrenia o trastorno esquizofreniforme según DSM-IV (*apéndice x*). 295.xx
2. Pacientes con edades comprendidas entre 18 y 32 años.
3. Diestros
4. Pacientes en su primer episodio con sintomatología psicótica aguda nunca tratados previamente y que requerían tratamiento con agentes antipsicóticos.
5. Pacientes con una puntuación en la PANSS-positiva (Kay et al., 1987; Peralta and Cuesta, 1994) de  $\geq 4$  como mínimo en 3 ítems de dicha escala siendo imprescindible que uno de ellos fuera el ítem de las alucinaciones. Pacientes con una puntuación en la SAPS (Andreasen, 1984a) ítem nº 1-2-3 sobre alucinaciones  $\geq$  de 3.
6. Todos los pacientes o sus representantes legales comprendían la naturaleza del estudio y firmaron el documento de consentimiento informado con la fecha correspondiente y que fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de dicho hospital (ver anexo 1).

*Los criterios de exclusión del estudio fueron :*

1. Enfermedades neurológicas

2. Retraso Mental
3. Traumatismo craneal
4. Otras patologías psiquiátricas
5. Abuso o dependencia de sustancias (alcohol u otras drogas) según criterios DSM-IV).
6. Riesgo de suicidio, de acuerdo con la valoración clínica
7. Embarazo
8. Cualquier condición o enfermedad médica que afecte el nivel general de funcionamiento.

### **Diseño experimental**

Se trata de un estudio longitudinal, prospectivo, abierto, de medidas repetidas y unicéntrico. La enfermedad o trastorno a estudio son los primeros episodios de esquizofrenia o trastorno esquizofreniforme (según criterio DSM-IV) con alucinaciones auditivas verbales prominentes y frecuentes.

### **Evaluación de pacientes**

#### ***Evaluación clínica y psicométrica***

Todos los pacientes son evaluados a lo largo del estudio por el mismo evaluador (el doctorando) hasta el final del mismo, exceptuando la entrevista estructurada y el diagnóstico clínico que fue realizado conjuntamente con el mismo médico psiquiatra.

### **Parámetros de evaluación**

En la visita de inclusión el médico psiquiatra realizaba una evaluación médica, exploración física y neurológica, así como una entrevista clínica a los pacientes y familiares conjuntamente con pruebas de screening de laboratorio, determinación de tóxicos, electrocardiograma (ECG) y resonancia magnética (RM) para poder descartar cualquier patología expuesta en los criterios de exclusión o que por criterio clínico así se creyese oportuno.

La doctoranda realizaba toda la exploración psicométrica y de evaluación de la sintomatología clínica mediante las siguientes escalas o entrevistas:

Entrevista clínica estructurada para el Manual Diagnóstico y estadístico de los Trastornos mentales (SCID-DSM-IV) (First et al., 1994).

*Comprehensive Assessment of Symptoms and History* (CASH) – apartado alucinaciones (Andreasen et al., 1992a) (ver anexo 2).

Escala de evaluación de Alucinaciones Auditivas (PSYRATS) (Haddock et al., 1999; González et al., 2004) (ver anexo 3).

Escala para el síndrome positivo y negativo de la esquizofrenia (PANSS) (Kay et al., 1987; Peralta and Cuesta, 1994) (ver anexo 4).

subescala negativa (PANSS-N)

subescala positiva (PANSS-P)

subescala general (PANSS-G)

Escala para la evaluación de síntomas positivos (SAPS) (Andreasen, 1984)

Escala para la evaluación de síntomas negativos (SANS) (Andreasen, 1983)

Escala de Impresión Clínica Global (CGI) (Guy, 1976)

Escala de depresión de Calgary (CDS) (Addington et al., 1990)

Evaluación del Cociente de Inteligencia estimado y preferencia manual

Escala revisada de inteligencia para adultos de Wechsler (WAIS-R) (Wechsler, 1984)

(inteligencia visuoconstructiva (subtest cubos), inteligencia verbal (subtest semejanzas semejanzas))

Cuestionario de preferencia manual (ver anexo 5).

Evaluación de la eficacia clínica mediante la evolución de las escalas:

CGI

PANSS (PANSS-P, PANNS-N, PANSS-G)

SAPS

Evaluación de los efectos extrapiramidales mediante la evolución de las escalas:

UKU (escala de efectos secundarios) (Lingjaerde et al., 1987)

Barnes Akathisia Scale (Barnes, 1989)

Simpson Angus Scale (Simpson and Angus, 1970)

Una vez realizadas todas las exploraciones, escalas y cumplidos los criterios de selección (inclusión y exclusión) se procedía a realizar la primera exploración PET. Excepto el test WAIS que sólo se realiza una vez, todas las escalas y cuestionarios se realizan previamente a cada exploración PET y además las escalas PSYRATS,

PANSS, SAPS y SANS, las de tolerabilidad y efectos adversos, se realizaban semanalmente marcando especial interés en las realizadas previamente a cada exploración. Se llamará *Visita Enfermedad* a la de inicio del estudio previa al primer PET con el paciente activamente alucinado, *Visita Remisión* cuando el paciente ha remitido la sintomatología psicótica y no tiene ninguna alucinación (evaluado mediante la escala PANSS ítem nº 3 alucinaciones = 0). Siguiendo el mismo criterio para la *Visita de Estimulación*.

La escala PSYRATS evalúa 11 apartados que puntúan en una escala de 5 puntos cada uno: frecuencia de aparición, duración, localización, intensidad (volumen), grado de convicción del origen de las voces, cantidad de contenido negativo de las voces, frecuencia de contenido negativo de las voces, frecuencia con la que producen ansiedad, intensidad de la ansiedad, repercusión en la vida diaria causada por las voces, control de las voces. Esta escala muestra propiedades psicométricas adecuadas tanto en la versión inglesa como en la versión española (Haddock et al., 1999; González et al., 2004).

A continuación en la tabla 2 se muestra el cronograma del estudio para facilitar el esquema que se realizaba en cada visita.



**Tabla 2.** Cronograma del estudio

	Visita Pre-PET basal	/isita Pre-PET remisión	/isita Pre-PET estimulación
Consentimiento Informado	✓		
Criterios de inclusión/exclusión			
Datos sociodemográficos	✓		
Datos clínicos basales	✓		
Enfermedades concomitantes	✓		
Antecedentes/factores de riesgo	✓		
Pruebas complementarias*	✓	✓*	✓*
Evaluación clínica y psicométrica	✓	✓	✓
Inicio tratamiento		✓	✓
Control Acontecimientos Adversos	✓	✓	✓
Control de dosis/pauta medicación en estudio		✓	✓
Tratamientos concomitantes	✓	✓	✓
Exploración PET	✓	✓	✓

\* Siempre según criterio médico.

## Procedimiento

A todos los pacientes se les practicaron tres exploraciones PET-FDG: (a) durante la fase aguda de la enfermedad, mientras estaban experimentando alucinaciones auditivas verbales (AAV) prominentes y frecuentes; (b) después de la remisión clínica (RC) siguiendo tratamiento antipsicótico a dosis estables (4-6 mg/día de risperidona oral) durante al menos un mes; y (c) durante la estimulación auditivo-lingüística (EAL) bilateral a través de auriculares con texto hablado que mimetizan el contenido de las alucinaciones que han experimentado durante la enfermedad aguda durante el primer PET tal y como se menciona en el apartado de tarea de activación auditivo-lingüística. Para ello todos los pacientes fueron trasladados en su primer PET en ambulancia, desde el Hospital Clínic donde estaban ingresados, hasta el Centro PET-CETIR de Esplugues de Llobregat donde se le realizaba la exploración PET. Siempre estuvieron acompañados en la ambulancia y en el centro por la doctoranda y un médico psiquiatra hasta su regreso al hospital. En algunos casos el tercer PET de estimulación si se realizaba una vez dado de alta el paciente, éstos siempre iban acompañados al centro PET-CETIR por la doctoranda.

Inmediatamente después de finalizar el PET el paciente es interrogado sobre la aparición o no de alucinaciones auditivas y la naturaleza de las mismas. Todos los pacientes incluidos en el estudio afirmaron experimentar alucinaciones auditivas previamente y durante la exploración del primer PET, así como en el post-scanning. En la primera exploración PET con FDG, sólo dos pacientes no tuvieron o fueron dudosas por lo que se les excluyó del estudio. Además el fenómeno alucinatorio se evaluó mediante la escala PSYRATS y una entrevista clínica así como por la actitud

psicótica presentada. Previamente se les había solicitado que no utilizaran ninguna estrategia para controlar las voces.

### **Exploraciones PET**

Para la adquisición de la PET se utilizó un Scanner Advanced-Nxi (GEMS). Las imágenes corregidas y atenuadas fueron estandarizadas mediante la MNI template. Se obtuvo la captación media de las imágenes FDG de pacientes con alucinaciones auditivas (AAV); una vez remitieron su sintomatología (RC) y durante la estimulación auditivo-lingüística (EAL). Se consideró significativo el incremento medio  $>5\%$ .

La metodología utilizada fue la misma en las 3 exploraciones PET. La única variación fue la utilización de estimulación acústica en el tercer PET.

### **Tarea de estimulación auditivo-lingüística**

Se transcriben las alucinaciones auditivas verbales tal como son descritas por los pacientes intentando mimetizar al máximo y ser fieles a su contenido. A continuación se realiza una grabación que refleja la intensidad según gradientes desde un susurro a gritos, se es fiel al género de las voces, también si son adultas o infantiles, con eco o sin eco, se tiene en cuenta si son varias o múltiples voces, si su contenido es comprensible, ininteligible o fragmentado, se registra si el tono es despectivo o amigable, la frecuencia de su ocurrencia, la rapidez o lentitud en que se perciben las voces, etc. Teniendo en cuenta todas estas variables se realiza una grabación por

ordenador por personal ajeno al hospital y se preparó para su escucha durante 35 minutos.

La frecuencia para estos estímulos fue de 1-8 kHz. La proporción de tiempo total que el estímulo fue presentado es de 35 minutos con 3 segundos sin sonido entre palabras o frases hasta iniciar la siguiente. El estímulo auditivo fue generado utilizando un software de procesamiento de audio (grabadora de sonidos Microsoft), presentado para cada sujeto utilizando un ordenador portátil (Toshiba Satellite 5000-204) y a través de auriculares.

Una vez grabadas en el ordenador, éstas son escuchadas bilateralmente a través de auriculares iniciándose en los 5 minutos previos a la inyección de la F<sup>18</sup>-FDG y durante los 30 minutos siguientes mientras el paciente permanece en una habitación a oscuras, en silencio y con los ojos cerrados.

Inmediatamente después de finalizar el PET todos los pacientes fueron interrogados sobre la aparición o no de alucinaciones auditivas y su fenomenología. Todos los pacientes incluidos afirmaron tener alucinaciones auditivas previamente y durante la exploración del 1r PET (a excepción de los dos casos dudosos ya citados y que se excluyeron).

### Adquisición y reconstrucción de la PET

Todos los pacientes estuvieron en ayunas y sin medicación al menos durante las 4 horas previas a la inyección de 4.7 MBq/Kg de peso y tenían una concentración de glucosa por debajo de 130mg/dl en el momento de la inyección de FDG. Diez minutos antes, durante y 30 minutos después de la administración de FDG, todos los pacientes estuvieron en una habitación a oscuras para evitar estimulación visual.

La adquisición de las imágenes se inició 35 minutos después de la inyección de FDG, utilizando tal y como se ha comentado previamente, un scanner Advance, modelo Nxi, de GEMS (Figura 2).

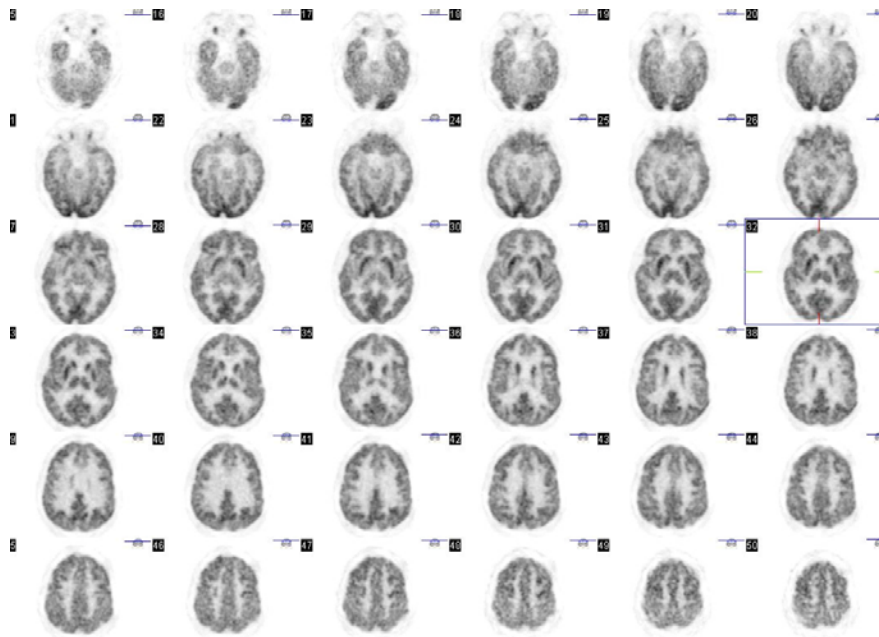


**Figura 2.**  
Scanner Advance, modelo Nxi de GEMS.

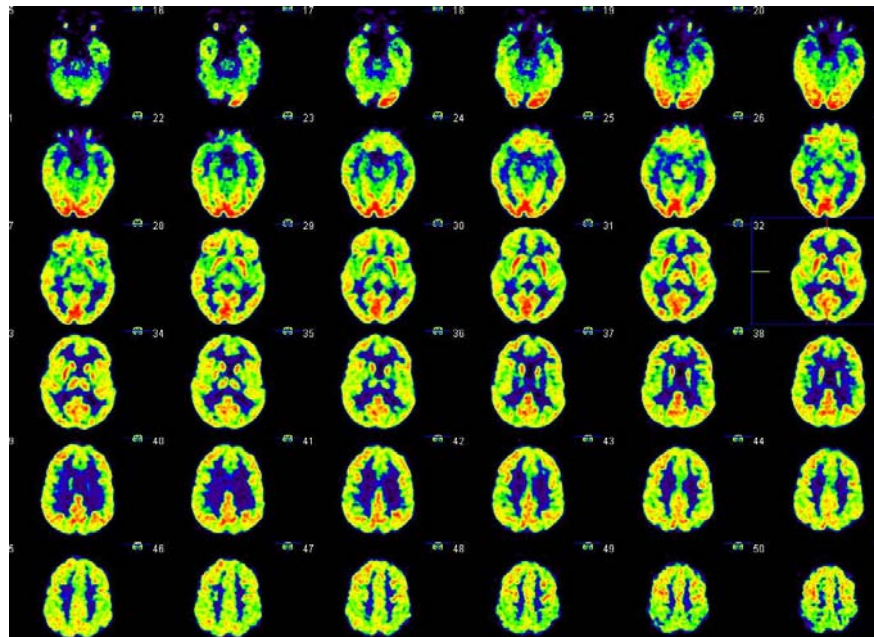
Por un lado, en el primer minuto del scan de transmisión se verificaba la posición correcta del cerebro en el campo de visión del tomógrafo (14.5cm) . Después se realizaban 20 minutos de adquisición del scan de emisión y 7 minutos de adquisición del scan de transmisión. La adquisición se efectuó en modo 2D con una matriz 283x336 con un píxel de 5mm para los sinogramas. Nuestro sistema PET tiene una resolución axial de 5mm.

La reconstrucción de las imágenes fue realizada en una estación de trabajo SUN (SUN Microsystems Mountain view, CA) utilizando una matriz de 128x128x35, con un voxel de 4.29x4.29x4.25 mm<sup>3</sup>.

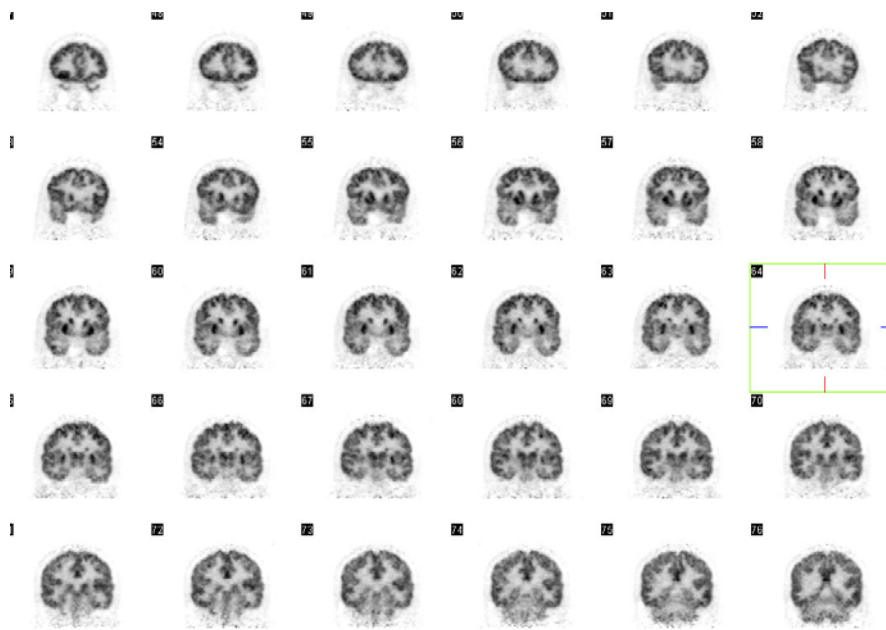
Para la reconstrucción se utilizó el sistema de reconstrucción iterativa con algoritmo OSEM (Ordered Subsets Expectation Maximization) con 28 "subsets" y 2 iteraciones. La corrección de la atenuación de las imágenes fueron realizadas utilizando los datos del scan de transmisión tal y como se ha comentado. Se obtuvieron imágenes tomográficas en planos transversal, sagital y coronal (ver figuras 3a, 3b, 3c y 3d).



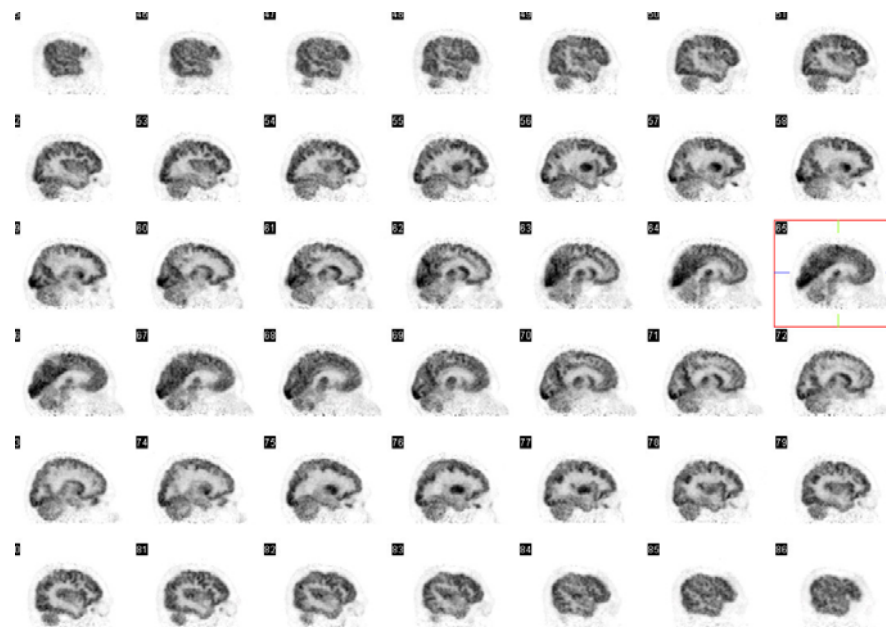
**Figura 3a.**  
 Secuencia de cortes tomográficos transversales de un PET con FDG. Formato en escala de grises.



**Figura 3b.**  
 Secuencia de cortes tomográficos transversales de un PET con FDG. Formato en escala de colores continua.



**Figura 3c.**  
 Secuencia de cortes tomográficos coronales de un PET con FDG. Formato en escala de grises.



**Figura 3d.**  
 Secuencia de cortes tomográficos sagitales de un PET con FDG. Formato en escala de grises.



## Procesamiento y análisis estadístico de la PET

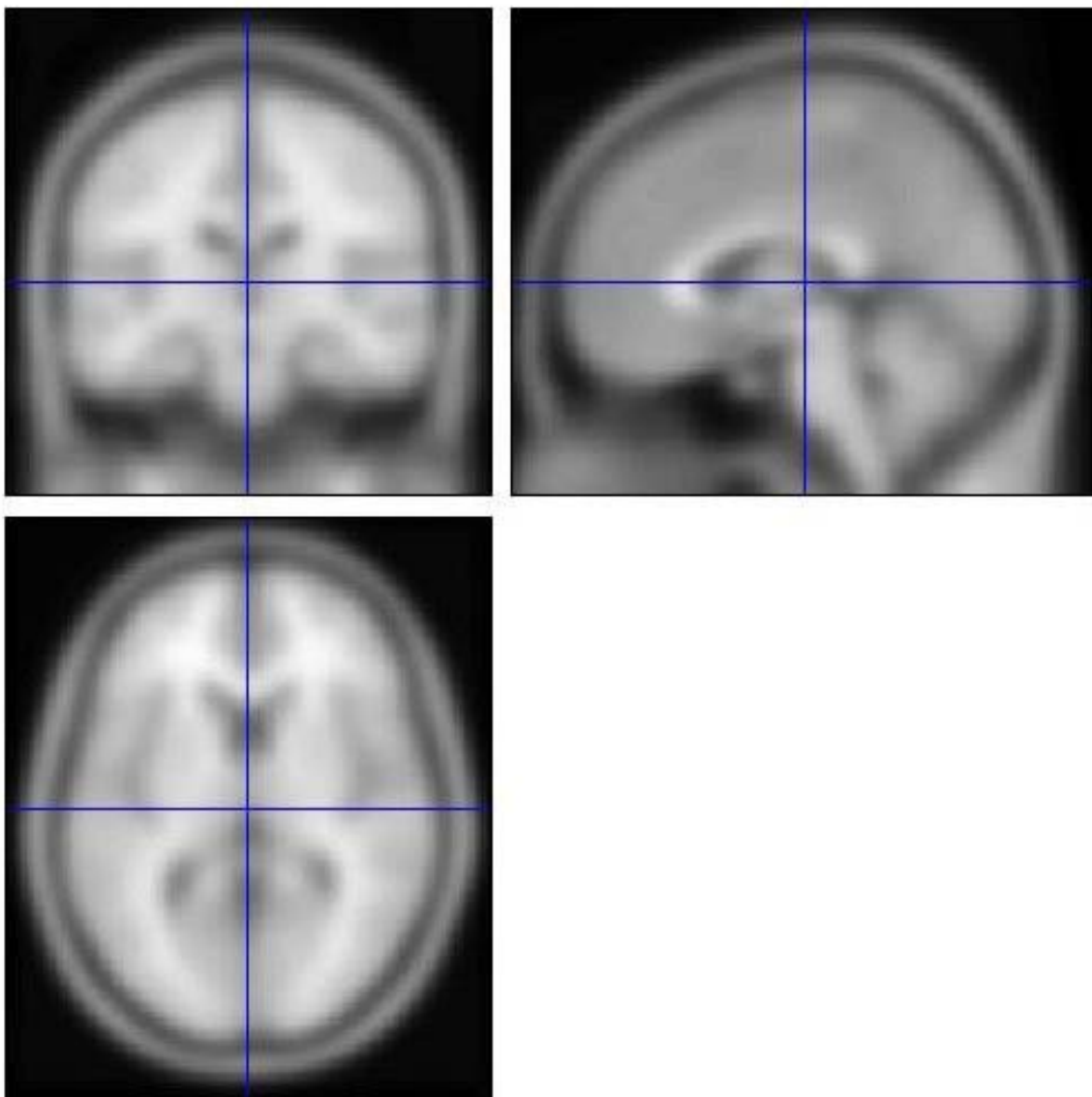
El análisis estadístico y de pre-procesamiento de las imágenes PET fueron evaluadas mediante el paquete estadístico del programa Statistical Parametric Mapping (SPM2, Wellcome Department of Neurology, London, UK). El procesamiento de las imágenes incluía realineamiento intra-sujeto, normalización espacial, y suavización media de la campana de Gauss FWHM: 10mm. Se aplicó una escala proporcional para calcular la actividad media global de la materia gris a 50/ml/100ml/min para cada scan. Se usó un umbral de 0.80 para segmentar la materia gris.

Se evaluaron estadísticamente las diferencias entre las fases de alucinación versus remisión y entre estimulación auditivo-lingüística y remisión utilizando un “voxelwise”  $t$  test. Como resultado del análisis, se obtuvieron una  $t$  del SPM con 8 grados de libertad. El umbral de voxel correspondiente a una  $p < 0.01$  fue utilizado para definir las regiones con cambios más significativos en la captación de  $F^{18}$ -FDG. Las regiones inferiores a 50 voxels no fueron considerados en el análisis del SPM.

Con el fin de evaluar la magnitud de las diferencias entre cada par de situaciones se obtuvieron imágenes paramétricas. Estas imágenes reflejaban el cambio relativo (en %) de actividad en cada voxel. Después se realizó un análisis de las ROIs (Regions of Interests) usando el Automated Anatomical Labelling (AAL) map (Tzourio-Mazoyer N, 2002). Para finalizar, se llevó a cabo el correregistro del template PET y el template de RM potenciada en  $T_1$  (ver figura 3), aplicando esta transformación para todas las imágenes individuales y paramétricas y  $t$  statistic maps. El análisis de las ROIs

consistía de calcular la media y significación (valor-t) en cada región predefinida incluida en el AAL map. Únicamente se incluyeron en las valoraciones aquellas ROIs que presentaban una  $t \geq 2.9$ .

Las puntuaciones de los sujetos fueron examinadas individualmente en busca de resultados fuera de rangos.



**Figura 4.** Template de RM standard potenciada en  $T_1$  aplicado para el corregistro de cada template PET.

## RESULTADOS

## RESULTADOS

### *Características clínicas y sociodemográficas*

Se evaluaron 14 pacientes diestros, 5 de los cuales finalmente se excluyeron. Tres de ellos por no cumplir criterios de remisión de las alucinaciones por lo que se tuvo que cambiar el tratamiento antipsicótico. Los otros 2 pacientes fueron excluidos del estudio debido a que las alucinaciones eran dudosas o no suficientemente prominentes durante el primer PET por lo que ante la duda también se excluyeron del estudio.

Finalmente, tal y como se muestra en la siguiente tabla (tabla 3), fueron 9 pacientes incluidos y valorables (5 hombres y 4 mujeres), todos diestros y jóvenes (media 25.3 y DS 3.9), pacientes nunca tratados previamente a la inclusión del estudio.

**Tabla 3.** Características demográficas de la población a estudio.

<b>Características demográficas</b>	
EDAD	X = 25,3 DE = 3,9
SEXO	n
Hombre	4
Mujer	5
LATERALIDAD	n
Diestros	9
Zurdos	0
DOSIS RISPERIDONA	n
4 mg/día	1
6 mg/día	7
9mg/día	1
DURACIÓN ENFERMEDAD	n
< 1 año	4
1-2 años	4
3 años	1

En el análisis estimado del Cociente de Inteligencia premórbido de los pacientes no se constataron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes evaluados a través de los subtests de la escala WAIS-R.

El grupo de pacientes es homogéneo entre sí en la intensidad de los síntomas, valorados mediante la entrevista CASH (apartado alucinaciones), PSYRATS, PANSS, SANS y similares en edad, Cociente de Inteligencia y dosis de medicación.

A continuación en la tabla 4 y 5 se describe la frecuencia y el porcentaje de las características de las alucinaciones descritas por los pacientes extraídas de la entrevista CASH (apartado alucinaciones).

**Tabla 4.** Frecuencia y porcentaje de las características de las alucinaciones descritas por los pacientes (extraído del apartado de alucinaciones de la entrevista CASH).

Tipos de voces escuchadas	NO		SI	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Dios	7	77,8	2	22,2
Demonio	8	88,9	1	11,1
Masculinas	1	11,1	8	88,9
Femeninas	1	11,1	8	88,9
Familiares	1	11,1	8	88,9
No Familiares	3	33,3	6	66,7
Críticas	1	11,1	8	88,9
Elogios	6	66,7	3	33,3
Ordenes	2	22,2	7	77,8
Múltiples	2	22,2	7	77,8
Siempre el mismo	5	55,6	4	44,4
Escuchadas dentro de la cabeza	4	44,4	5	55,6
Escuchadas fuera de la cabeza	3	33,3	6	66,7
Escuchadas en la banda izquierda de la cabeza	4	44,4	5	55,6
Escuchadas en la banda derecha de la cabeza	6	66,7	3	33,3

**Tabla 5.** Severidad y características de las alucinaciones descritas por los pacientes (extraído del apartado de alucinaciones de la entrevista CASH).

		Frecuencia	Porcentaje
<b>Alucinaciones auditivas</b>	Moderadas	1	11,1
	Marcadas	3	33,3
	Severas	5	55,6
<b>Voces que comentan</b>	Suaves	1	11,1
	Moderadas	3	33,3
	Marcadas	4	44,4
	Severas	1	11,1
<b>Voces que conversan</b>	Ninguna	3	33,3
	Cuestionables	2	22,2
	Moderadas	2	22,2
	Marcadas	1	11,1
	Severas	1	11,1
<b>Alucinaciones somáticas o táctiles</b>	Ninguna	7	77,8
	Cuestionables	1	11,1
	Suaves	1	11,1
<b>Alucinaciones olfativas</b>	Ninguna	4	44,4
	Cuestionables	1	11,1
	Suaves	1	11,1
	Moderadas	1	11,1
	Marcadas	1	11,1
	Graves	1	11,1
<b>Alucinaciones visuales</b>	Ninguna	6	66,7
	Cuestionables	2	22,2
	Suaves	1	11,1
<b>Evaluación global de severidad de las alucinaciones</b>	Ninguna	4	44,4
	Cuestionables	1	11,1
	Suaves	1	11,1
	Moderadas	1	11,1
	Marcadas	1	11,1
	Graves	1	11,1
<b>Centro sensorial hasta las alucinaciones</b>	Ninguna	8	88,9
	Cuestionables	1	11,1
<b>Persistencia de alucinaciones</b>	Suaves	2	22,2
	Moderadas	3	33,3
	Severas	4	44,4
<b>Fragmentario</b>	No fragmentado	3	33,3
	Un poco fragmentado	6	66,7

Las puntuaciones medias de las escalas psicopatológicas fueron en el caso de la PSYRATS de ( $X=31$ ;  $SD=4,472$ ) al inicio del estudio (tabla 6). En las siguientes

visitas el valor de dicha escala fue siempre 0, indicando así que los pacientes no percibían ninguna alucinación.

**Tabla 6.** Puntuación obtenida a través de la escala PSYRATS al inicio del estudio

PSYRATS	Pre-PET-1 Fase Aguda Activamente alucinados	
	X	D.S
1. Frecuencia aparición	2,88	0,78
2. Duración	2,11	0,78
3. Localización	2,33	1,22
4. Intensidad (volumen)	2	0,86
5. Grado convicción del origen	2,55	1,13
6. Cantidad de contenido negativo	2,88	0,92
7. Frecuencia contenido negativo	3,22	0,97
8. Frecuencia ansiedad	3,22	0,44
9. Intensidad ansiedad	3,22	0,66
10. Repercusión vida diaria	3,11	0,33
11. Control sobre las voces	3,44	0,72
TOTAL	31	4,472

Las puntuaciones de la PANSS dispuestas en las tres situaciones (tabla 7) nos muestran una reducción de la PANSS total del 45,12% en la remisión clínica y del 45,56% en el momento de la exploración del 3r PET de estimulación acústica.

Si tenemos en cuenta tan sólo la subescala PANSS positiva, los pacientes alcanzaron una reducción de la PANSS después de la remisión de la sintomatología clínica del 65.2% y en la valoración del pre-PET de estimulación acústica del 66.7% (extraído mediante la fórmula:  $\text{PANSS basal} - \text{PANSS final} / \text{PANSS basal}$ ).

**Tabla 7.** Puntuación (media y desviación estándar) obtenida a través de la escala PANSS en las 3 situaciones.

	Pre-PET-1 Fase alucinatoria		Pre-PET-2 Remisión		Pre-PET-3 Estimulación acústica	
	X	D.S	X	D.S	X	D.S
<b>PANSS-P</b>	30	5,788	10,444	1,81	10	2,179
<b>PANSS-N</b>	25	5,268	16,667	3,873	17,444	5,294
<b>PANSS-G</b>	46,444	6,858	28,556	4,876	27,778	5,449
<b>PANSS Total</b>	101,44	13,68	55,667	9,526	55,222	12,46

### ***Descripción de las imágenes obtenidas***

Si analizamos los resultados de la tabla 8 se observan las regiones cerebrales las cuales demuestran una activación media mayor durante el estado alucinatorio y durante la estimulación acústica.

Durante el estado en que los pacientes estaban activamente alucinados se observa una significativa activación bilateral extensa de la área motora suplementaria, del cíngulo anterior, de la área frontal superior medial y del cerebelo. Asimismo, también observamos una activación en la área frontal superior izquierda, en el polo temporal superior derecho y en la región orbitofrontal derecha.

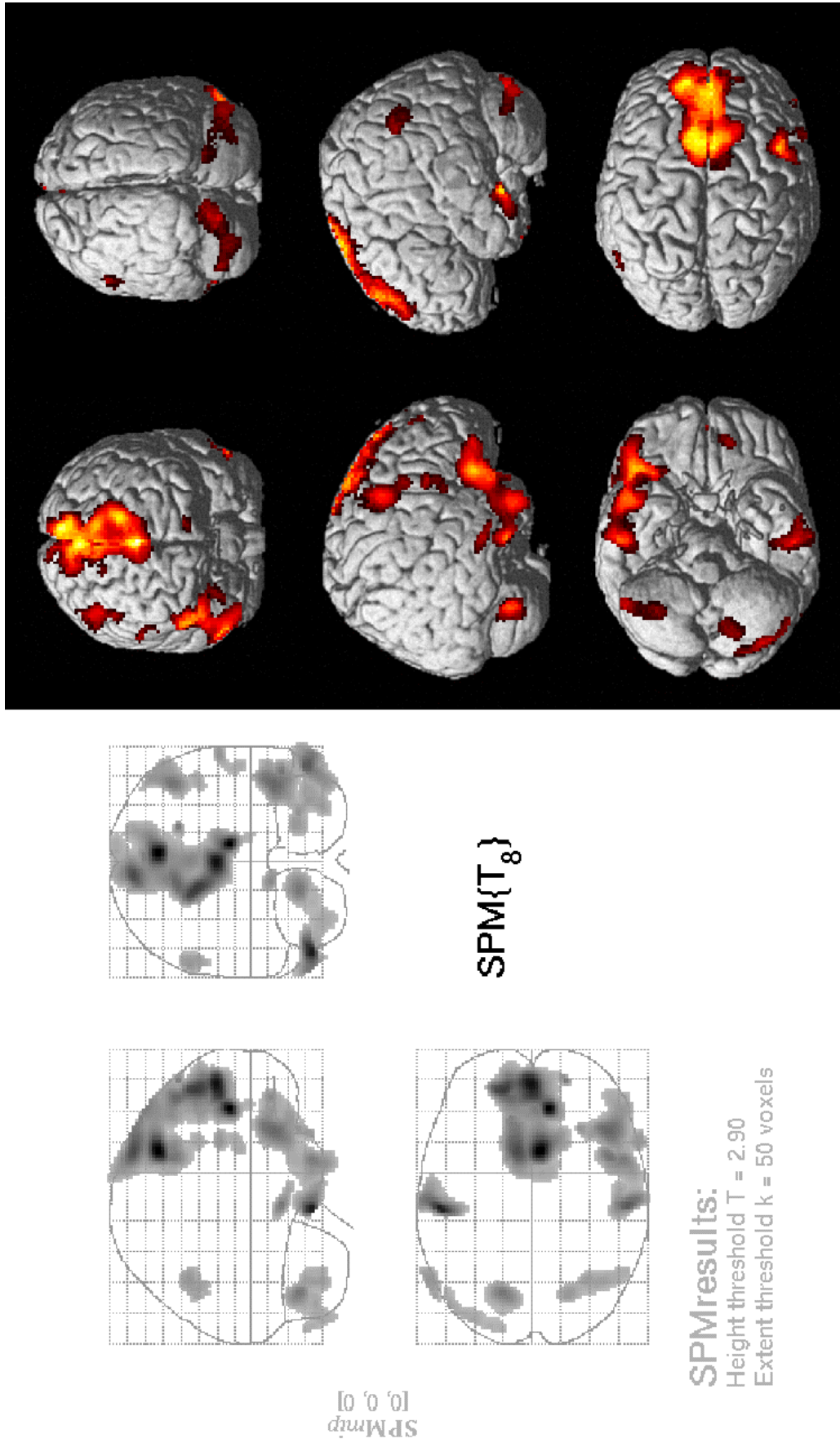


**Tabla 8.** Regiones cerebrales que demostraron una mayor actividad cerebral durante el estado alucinatorio y durante la estimulación auditivo-lingüística en un grupo de pacientes con un primer episodio psicótico esquizofrénico (n=9).

REGIONES ACTIVADAS	ESTADO ALUCINATORIO			ESTIMULACIÓN AUDITIVO-LINGÜÍSTICA		
	*Área (voxels)	t	Cambio (%)	*Área (voxels)	t	Cambio (%)
Área motora suplementaria izquierda	1077	3.5	7.3	133	2.8	2.9
Cíngulo anterior derecho	629	3.4	5.1	10	2.5	1.5
Área motora suplementaria derecha	1022	3.4	7.1	36	2.6	2.6
Área frontal superior izquierda	446	3.3	5.5	10	2.5	2.9
Área frontal superior medial izquierda	1548	3.3	6.2	19	2.6	3.2
Área frontal superior medial derecha	1040	3.2	6.6	0	0.0	0.0
Polo temporal superior derecho	363	3.2	5.4	0	0.0	0.0
Cíngulo anterior izquierdo	372	3.2	5.7	6	2.5	3.6
Área orbitofrontal inferior derecha	274	3.0	5.0	0	0.0	0.0
Cíngulo medio izquierdo	186	2.9	5.9	0	0.0	0.0
Cerebelo derecho	32	2.9	6.1	0	0.0	0.0
Cerebelo izquierdo	339	2.9	6.0	2	2.4	2.1
Cerebelo izquierdo	8	2.5	4.4	114	2.9	2.3
Cuneus derecho	0	0.0	0.0	117	2.9	3.5
Área temporal superior izquierda	0	0.0	0.0	319	2.9	5.0
Hipocampo izquierdo	0	0.0	0.0	331	3.1	4.7
Área temporal superior derecha	16	2.6	2.5	488	3.2	4.3
Área temporal media izquierda	17	2.5	3.9	262	3.2	5.5
Área temporal media derecha	58	2.5	4.5	283	3.2	3.9
Región parahipocampal izquierda	0	0.0	0.0	131	3.3	4.4

\* Áreas con una t por encima de 2.9 (p=0.01) y un tamaño por encima de 20 voxels

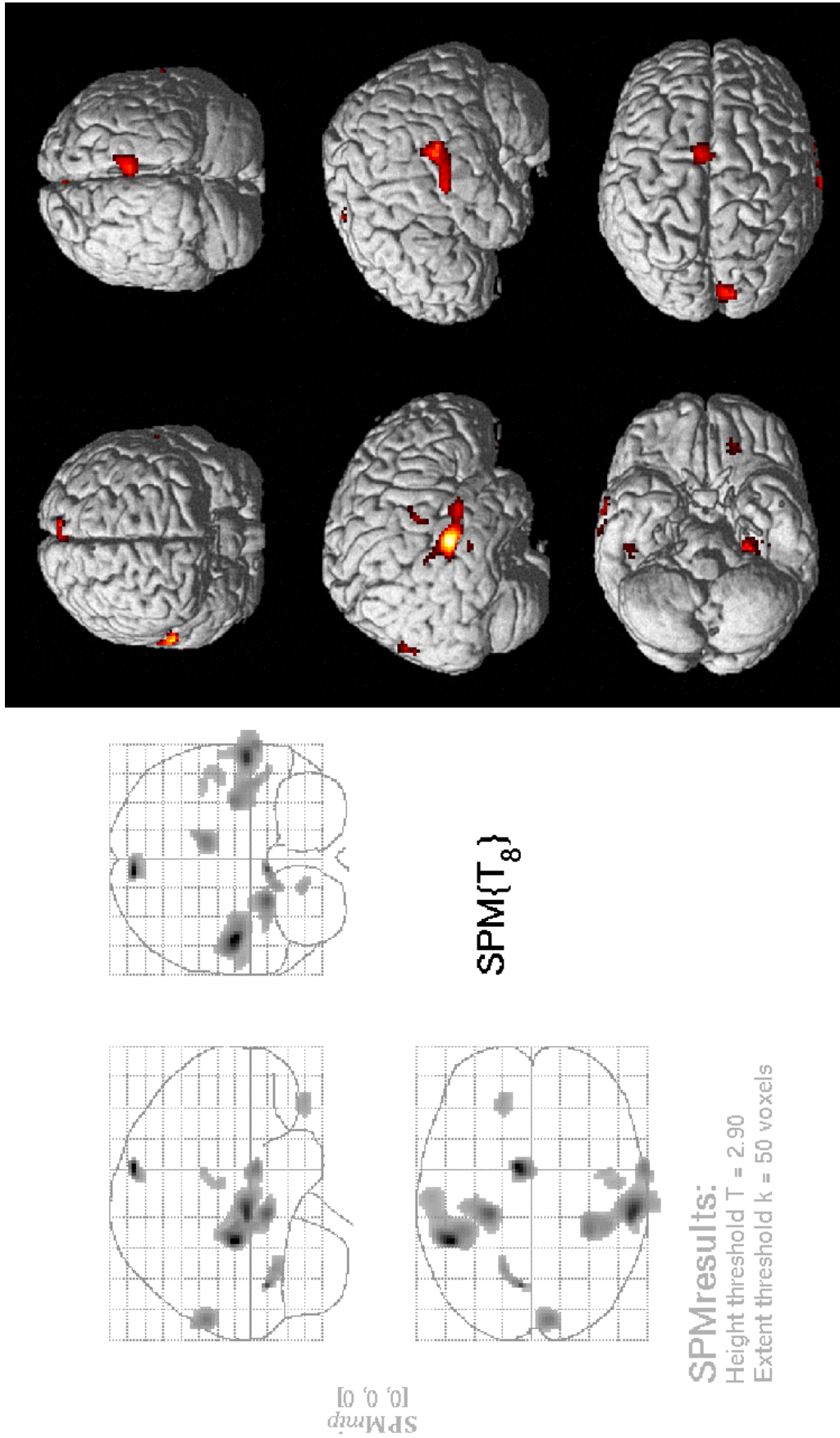
En la figura 4 se muestran las imágenes del SPM (*Statistical Parametric Mapping*) y la interpretación de dichas imágenes estandarizadas. Se muestran las imágenes diferencia entre el estado alucinatorio auditivo verbal y después de la remisión clínica.



**Figura 4.** Diferencias entre el estado alucinatorio auditivo verbal y la fase de remisión clínica. A la izquierda: Statistical Parametric Maps ( $p > 0.01$ ,  $k > 50$  voxels). A la derecha: interpretación de las imágenes fusionando los voxels con los valores  $t$  significativos con la imagen individual de la RM estandarizada suministrada por la SPM2.

Durante la situación de estimulación auditiva lingüística se observa una mayor captación en el córtex temporal medio y superior derecho e izquierdo, en el hipocampo izquierdo y en las regiones parahipocampales (ver tabla 8).

El SPM de la figura 5 muestra las imágenes diferencias entre la tarea de activación auditivo-lingüística y la fase de remisión clínica.



**Figura 5.** Diferencias entre la tarea de activación auditivo-lingüística y la fase de remisión clínica. A la izquierda: Statistical Parametrics Maps ( $p < 0.01$ ,  $k > 50$  voxels). A la derecha: Imágenes interpretadas obtenidas fusionando los voxels con los valores  $t$  significativos con la imagen individual de la RM estandarizada suministrada por la SPM2.

## **DISCUSIÓN**

## DISCUSIÓN

El principal hallazgo de este estudio, y contrariamente a nuestra hipótesis, es que los pacientes con esquizofrenia y con alucinaciones auditivas verbales prominentes muestran un patrón de metabolismo cerebral regional de la glucosa diferente al observado durante la estimulación auditiva lingüística externa.

### **Metabolismo cerebral regional de la glucosa durante el fenómeno alucinatorio.**

A excepción de la área de Broca, la amplia *activación frontal* (área frontal superior izquierda, área frontal superior medial izquierda, área frontal superior medial derecha y área orbitofrontal inferior derecha) observada en nuestros pacientes con un primer episodio esquizofrénico, nunca tratados y con alucinaciones auditivas verbales puede sugerir un patrón de activación cortical en las áreas de producción del lenguaje de acuerdo con la teoría del *inner speech*.

Tal y como se observa en la literatura, la citada amplia activación frontal izquierda, fuera del área de Broca, durante la producción del habla es un hallazgo frecuente en estudios de procesamiento del lenguaje mediante estudios con PET (Frith et al., 1991; Wise et al., 1991; Démonet et al., 1992; Price et al., 1996).

De hecho, existen estudios de neuroimagen funcional cuyos hallazgos también entran en controversia, al menos en parte, con el modelo clásico de localización de las áreas del lenguaje (Petersen et al., 1988; Démonet et al., 1992; Bottini et al., 1994; Damasio et al., 1996). Tal y como propone Binder et al. (1997) es preciso redefinir, puesto que se trata de estudios procedentes de cerebros lesionados y

afásicos, el modelo clásico propuesto según el cual la área frontal “expresiva” (denominada área de Broca) es la que planifica y ejecuta el habla y los movimientos de la escritura (Broca, 1861) y la área posterior, la “receptiva” (denominada área de Wernicke) implicada en el análisis e identificación de estímulos lingüísticos sensoriales (Wernicke, 1874). Así por ejemplo, en un estudio con 30 sujetos diestros y sanos, mediante RMf (Binder et al., 1997) se comparó una tarea de recepción del lenguaje (análisis fonético (habla perceptual) y semántico (asociativa)) con una tarea control que implicaba análisis perceptual de sonidos no lingüísticos, con el fin de identificar las áreas corticales implicadas en el procesamiento del lenguaje en cerebros sanos. En este estudio, encuentran una amplia activación de las áreas del lenguaje prefrontales izquierdas fuera de la clásica área de Broca, así como activación en áreas temporo-parietales izquierdas fuera de la tradicional área de Wernicke.

La activación frontal observada incluye la activación bilateral de la *área motora suplementaria* (AMS). Esta área está implicada en la iniciación del movimiento, incluyendo la articulación del habla (Goldberg et al., 1985). Además hay algunos trabajos (Shergill et al., 2004) que atribuyen la activación frontal izquierda, previa a la percepción de la alucinación indicada mediante presión de un botón, como indicador de inicio del fenómeno alucinatorio. Sin embargo otros autores (Hunter et al., 2004) en estudios con sujetos sanos han hallado la misma activación como respuesta previa al acto de presionar un botón.



Como se ha citado previamente, nuestro estudio no evidencia *activación de la área de Broca* (área cerebral implicada en el *inner speech*) durante las AAV, en contraste con los hallazgos de numerosos estudios con PET y SPECT que han observado un incremento de FSCr y metabolismo de la glucosa en el área de Broca durante la experiencia alucinatoria auditiva en la esquizofrenia, sugiriendo un incremento de actividad en la red de las áreas corticales especializadas en la expresión del lenguaje (McGuire et al., 1993). Sin embargo, otras investigaciones de neuroimagen funcional tampoco han encontrado activación del área de Broca durante las AAV (Silbersweig et al., 1995; Woodruff et al., 1997).

La actividad registrada en el *córtex cingular anterior derecho e izquierdo* durante las AAV puede estar relacionada con un incremento del nivel de atención de la experiencia alucinatoria. Copolov también ha observado activación del *córtex cingular anterior derecho* en pacientes alucinados (Copolov et al., 2003). Por otro lado, la activación del *cíngulo anterior* en tareas atencionales también ha sido descrito por varios estudios (Lee et al., 1998, Catafau et al., 1998). Además, el *córtex cingular anterior* también se ha visto activado en algunas tareas de lenguaje en algunos estudios con PET (Petersen et al., 1988).

En cuanto a la activación bilateral del *cerebelo* observada durante las AAV, aunque no podamos excluir completamente que algunos movimientos ocurridos durante la captación de FDG puedan estar relacionados con dicha activación, es un hallazgo consistente que esta región, especialmente el *cerebelo derecho*, está activada durante la generación del habla en estudios de neuroimagen funcional del lenguaje

durante tareas de generación de palabras (Petersen et al., 1989; Pardo y Fox, 1993; Raichle et al., 1994). Tal y como apuntan algunos investigadores, el cerebelo podría jugar un rol a modo de temporizador de la compleja organización neuronal (Keele y Ivry, 1990; Leiner et al., 1991).

Además, encontramos una activación significativa en el *polo temporal derecho* y en la *región orbitofrontal derecha*. El polo temporal es un componente del llamado circuito paralímbico, junto al córtex orbitofrontal y el córtex insular. El polo temporal está implicado en varias funciones cognitivas y auditivas así como en la respuesta emocional. Por lo tanto, dicha estructura podría jugar un papel significativo en la integración afectiva-sensorial (Mesulam, 2000). Un artículo muy reciente aporta una correlación negativa entre la severidad de las AAV y el volumen de sustancia gris del polo temporal (Crespo- Facorro et al., 2004).

En nuestro estudio, no hallamos una implicación relevante de las *áreas auditivas primarias temporales* durante la fase alucinatoria. Esta característica contrasta con la teoría del lenguaje externo de las AAV, la cual sugiere, como se ha citado en la introducción, anormalidades en las áreas auditivas implicadas en la percepción del lenguaje (Dierks et al., 1999; Lennox et al., 2000; Copolov et al., 2003). No obstante y de acuerdo a nuestro hallazgo, el córtex primario auditivo muestra una reducción del FSCr durante el *inner speech* en sujetos sanos (Frith and Dolan, 1997).

### **Metabolismo cerebral de la glucosa durante la estimulación auditivo-lingüística**

Después de la remisión de las AAV, nuestros pacientes presentaron una activación del *córtex temporal bilateral* en respuesta a la estimulación lingüística auditiva. Este patrón de activación cortico-temporal en respuesta a la estimulación auditiva ha sido ampliamente descrito en estudios fisiológicos en sujetos sanos (Price et al., 1996; Dhankar et al., 1997). También ha sido extensamente estudiada la implicación bilateral del *córtex temporal* en la percepción auditiva de lenguaje (Samson et al., 2001; Belin et al., 2000 y 2002).

Las regiones del *hipocampo izquierdo* y *parahipocampo izquierdo* también han mostrado una activación significativa durante la estimulación auditiva lingüística. Estas estructuras paralímbicas están vinculadas estrechamente con la función de la memoria (Zola-Morgan, 1989) y de este modo, su activación puede estar relacionada con la recuperación de material mnésico, puesto que el contenido de la estimulación auditiva lingüística mimetiza el contenido de las alucinaciones experimentadas durante la fase psicótica aguda cuando vivenciaban AAV prominentes. Por otro lado, las regiones hipocampales y parahipocampales probablemente juegan un rol significativo en la reacción emocional, asignando un tono emocional a los estímulos auditivos externos.

Finalmente, la activación del *cuneus derecho* en el *córtex occipital* durante la estimulación auditiva podría indicar que la tarea de estimulación auditiva generaría algún tipo de activación visual paralela. Se ha observado en muchos estudios de neuroimagen que el *córtex visual* está implicado en las tareas de imaginación mental

(Kosslyn, 1988). Se podría hipotetizar que el *cuneus derecho* activado en nuestro estudio podría estar implicado en la evocación de imágenes mentales del contenido de las alucinaciones auditivas.

Por último citar, que la tarea de estimulación auditivo lingüística, tal y como se ha comentado previamente, consistía en mimetizar las alucinaciones experimentadas durante la fase psicótica aguda cuando las alucinaciones auditivas eran prominentes. En la esquizofrenia las AAV, aunque no siempre, son típicamente hostiles y despectivas, y el hecho de mimetizar dichas alucinaciones pretendía evitar el compromiso de las áreas cerebrales implicadas en la respuesta emocional del contenido alucinatorio (por ejemplo áreas del hemisferio derecho).

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Todos los hallazgos obtenidos en nuestro estudio deben ser interpretados con cautela debido a las limitaciones del propio estudio

Por un lado, se trata de una muestra pequeña, aunque de tamaño similar en la mayoría de trabajos publicados.

Por otro lado, el componente alucinatorio es un fenómeno complejo, transitorio y subjetivo, que dificulta la verificación objetiva de cualquier resultado.

Además, cabe señalar una importante limitación, la falta de grupo control: tanto de sujetos sanos como un grupo comparador de pacientes con esquizofrenia aguda sin componente alucinatorio. Se precisan estudios comparativos de estos grupos para permitir excluir la posibilidad de que el patrón de actividad cerebral observado durante las AAV se deba o esté relacionado con el “factor psicosis general” de la propia enfermedad esquizofrénica y no sea específico del fenómeno alucinatorio aislado de dicha enfermedad. Es preciso pues, descartar el factor general de la psicosis, del fenómeno alucinatorio. En este sentido, actualmente se está llevando a cabo un estudio con sujetos sanos y pacientes con primer episodio de esquizofrenia sin componente alucinatorio, que esperamos pueda dar más información en el futuro próximo sobre esta cuestión.

Por último cabría citar las limitaciones asociadas a la metodología utilizada, puesto que por un lado es conocida la mayor resolución temporal de la RMf (4-6 segundos) para medir la actividad cerebral, o la utilización de técnicas PET mediante H<sub>2</sub>O marcada con O<sup>15</sup> (40-60 segundos) frente a la técnica PET-FDG utilizada en este estudio, cuya resolución temporal para la captura del síntoma es mucho menor. No obstante, algunos autores (Holcomb et al., 2000) defienden la utilidad de las técnicas mediante PET para medir el metabolismo de la glucosa con FDG para medir la actividad neuronal regional en largos periodos de tiempo (30 minutos) que podría tener la capacidad de captar la actividad cerebral acumulada durante el fenómeno alucinatorio.

## **CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

En las dos últimas décadas, gracias esencialmente al uso de las técnicas de neuroimagen funcional, hemos asistido a un significativo avance en el conocimiento del sustrato neurobiológico de las alucinaciones auditivas. La literatura actual revisada sugiere que en la etiopatogenia de las alucinaciones estaría implicada una disfunción de las redes neuronales responsables de la generación del lenguaje mediante una activación en paralelo de las áreas de percepción del lenguaje externo (córtex auditivo-lingüístico) y de las áreas motoras implicadas en el lenguaje subvocal.

En nuestro estudio:

- Las áreas cerebrales especialmente activadas en pacientes esquizofrénicos con alucinaciones auditivas prominentes son: la área frontal superior izquierda, la área frontal superior medial izquierda y derecha, y la área orbitofrontal inferior derecha, la área motora suplementaria bilateral, el córtex cingular anterior derecho e izquierdo, el cerebelo bilateral, el polo temporal derecho y la región orbitofrontal derecha.
- Las áreas cerebrales activadas tras la remisión clínica y frente a la estimulación auditivo-lingüística bilateral son: el córtex temporal bilateral, las regiones del hipocampo izquierdo y parahipocampo izquierdo y el cuneus derecho.



En conclusión, nuestro estudio muestra un patrón cerebral regional del metabolismo de la glucosa diferente durante las alucinaciones auditivas verbales que durante la activación fisiológica auditivo-lingüística. Este hecho no apoya la hipótesis inicial de que las alucinaciones auditivas verbales en pacientes esquizofrénicos agudos reflejan una anormal activación del córtex auditivo-lingüístico, y puede sugerir la participación de regiones corticales implicadas en la generación del lenguaje interior o *inner speech*.

**BIBLIOGRAFÍA**

American Psychiatric Association. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.

Andreasen NC. The scale for the assessment of negative symptoms. Iowa City: University of Iowa, 1983.

Andreasen NC. The scale for the assessment of positive symptoms. Iowa City: University of Iowa, 1984a.

Andreasen NC, Flaum M. Schizophrenia: the characteristic symptoms. *Schizophr Bull* 1991; 17:27-49.

Andreasen NC, Flaum M, Arndt S. The comprehensive assessment of symptoms and history (CASH). An instrument for assessing diagnosis and psychopathology. *Arch Gen Psychiatry* 1992a, 49:615-623.

Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1989; 154:672-676.

Barta PE, Pearlson GD, Powers RE, Richards SS, Tune LE. Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1990; 147:1475-1462.

Belin P, Zatorre RJ, Ahad P. Human temporal-lobe response to vocal sound. *Cogn Brain Res* 2002; 13:17-36.

Belin P, Zatorre RJ, Lafaille P, Ahad P, Pike B. Voice-selective areas in human auditory cortex. *Nature* 2000; 403(20):309-312.

Bentaleb AL, Beauregard M, Liddle P, Stip M. Cerebral activity associated with auditory verbal hallucinations: a functional magnetic resonance imaging case study. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 2002; 27(2):110-115.

Bernardo M, Sanjuán J, Leal C. Redefiniendo la esquizofrenia. *Actas Esp Psiquiatr* 2003; 31(1):1-2.

Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Cox RW, Rao SM, Prieto T. Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 1997; 17:353-362.

Bottini G, Corcoran R, Sterzi R, Paulesu E, Schenone P, Scarpa P, Frackowiak RSJ. The role of the right hemisphere in the interpretation of figurative aspects of

language. A positron emission tomography activation study. *Brain* 1994; 117: 1241-1253.

Broca P. Remarques sur le siege de la faculté du langage articulé; suivies d'une observation d'aphemie. *Bull Soc Anat Paris* 1861; 6: 330-357.

Buchsbaum MS. Positron-emission tomography and regional brain metabolism in schizophrenia research. En: Volkow ND, Wolf AP. Editors. *Positron-emission tomography in schizophrenia research*. Washington DC: American Psychiatric Press, 1991: 27-45.

Catafau AM, Parellada E, Lomeña F, Bernardo M, Setoain J, Catarineu S, Pavía J, Herranz R. Role of the cingulate gyrus during the Wisconsin Card sorting Test: a single photon emission computed tomography study in normal volunteers. *Psychiatry Res*. 1998; 26: 67-74.

Cleghorn JM, Franco S, Szechtman B, Kaplan RD, Szechtman H, Brown GM, Nahmias C, Garnet ES. Toward a brain map of auditory hallucinations. *Am J Psychiatry* 1992; 149:1062-1069.

Cleghorn JM, Garnett ES, Nahmias C, Brown GM, Kaplan RD, Szechtman H, Szechtman B, Franco S, Dermer SW, Cook P. Regional brain metabolism during auditory hallucinations in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1990; 157:562-570.

Cleghorn JM. Brain metabolism during auditory hallucinations. Society for Neuroscience Abstracts 1988; 14, 1259.

Copolov DL, Seal ML, Maruff P, Ulusoy R, Wong MTH, Tochon-Danguy HJ, Egan GF. Cortical activation associated with the experience of auditory hallucinations and perception of human speech in schizophrenia: a PET correlation study. Psychiatry Research: Neuroimaging 2003; (122):139-152.

Crespo-Facorro B, Arango C. La esquizofrenia: una enfermedad cerebral II. Neuroimagen funcional. Actas Esp Psiquiatr 2000; 28(1):31-39.

Crespo-Facorro, B, Nopoulos, PC, Chemerinski, E, Kim, J. J., Andreasen, N. C. and Magnotta, V. Temporal pole morphology and psychopathology in males with schizophrenia. Psychiatry Res Neuroimaging 2004; 132: 107-115.

Creutzfeldt O, Ojemann G, Lettich E. Neuronal activity in the human lateral temporal lobe II. Responses to own voice. Exp Brain Res 1989; 77:475-489.

Damasio H, Grabowski TJ, Tranel D, Hichwa RD, Damasio AR. A neural basis for lexical retrieval. Nature 1996 380: 499-505.

David AS. Auditory hallucinations: phenomenology, neuropsychology and neuroimaging update. Acta Psychiatr Scand 1999; 99 (suppl. 395):95-104.

David AS, Woodruff P, Howard RJ, Mellers JDC, Brammer MJ, Bullmore E, Wright I, Andrew C, Williams SCR. Auditory hallucinations inhibit exogenous activations of association cortex. *NeuroReport* 1996;7:932-936.

Démonet J-F, Chollet F, Ramsay S, Cardebat D, Nespoulous J-L, Wise R Rascol A, Frackowiak R. The anatomy of phonological and semantic processing in normal subjects. *Brain* 1992; 115: 1753-1768.

Dhankar A, Wexler BE, Fulbright RK, Halwes T, Shulman RG. Functional magnetic resonance imaging assessment of the human brain auditory cortex response to increasing word presentation rates. *J Neurophysiol* 1997; 77:476-483.

Dierks T, Linden DEJ, Jandl M, Formisano E, Goebel R, Lanfermann H, Singer W. Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron* 1999; 22:615-621.

Fletcher PC, Frith CD, Grasby PM, Shallice T, Frackowiak RSJ, Dolan RJ. Brain systems for encoding and retrieval of auditory-verbal memory. *Brain* 1995; 118:401-416.

Fletcher PC, McKenna PJ, Frith CD, Grasby PM, Friston KJ, Dolan RJ. Brain activations in schizophrenia during a graded memory task studied with functional neuroimaging. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:1001-1008.

Font M, Parellada E., Fernández-Egea E, Bernardo M, Lomeña F. Functional neuroimaging of auditory hallucinations in schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr* 2003; 31: 3-9.

Forstl H, Besthorn C, Geiger-Kabisch C, Sattel H, Schreiter-Gasser U. Psychotic features and the course of Alzheimer's disease: relationship to cognitive, electroencephalographic, and computerized tomography findings. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87:395-399.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV- Axis I Disorders. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.

Frith CD, Friston KJ, Liddle PF, Frackowiak RSJ. A PET study of word finding. *Neuropsychologia* 1991; 29: 1137-1148.

Frith CD, Done DJ. Experiences of alien control of schizophrenia reflect a disorder of central monitoring of action. *Psychol Med* 1989; 19:359-364.

Frith CD, Done DJ. Towards a neuropsychology of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1988; 153:437-443.

Frith CD, Dolan RJ. Higher cognitive processes. In *Human Brain Function*, Frackowiak RSJ, Friston K, Frith CD, Dolan RJ, and Mazziotta, eds. Boston: Academic Press (pp 329-36), 1997.

Fu Chy, McGuire P. Hearing voices or hearing the self in disguise ? Revealing the neural correlates of auditory hallucinations in schizophrenia. In: Kircher T, David A, ed. *The Self in Neuroscience and Psychiatry*. Cambridge University Press 2003:426-435.

Gaser C, Nenadic I, Volz HP, Buchel C, Sauer H. Neuroanatomy of hearing voices: a frontotemporal brain structural abnormality associated with auditory hallucinations in schizophrenia. *Cereb cortex* 2004; 14(1):91-96.

Goldberg G. Supplementary motor area structure and function: review and hypothesis. *Behav Brain Sci* 1985; 8:567-615.

González JC, Sanjuán J, Cañete C, Echanove MJ, Leal C. Evaluación de las alucinaciones auditivas: escala PSYRATS. *Actas Esp Psiquiatr* 2003; 31(1): 10-17.

Gould LN. Verbal hallucinations and activity of vocal musculature: an electromyographic study. *Am J Psychiatry* 1948; 105:367-372.

Green MF, Kinsbourne M. Subvocal activity and auditory hallucinations: clues for behavioral treatments? *Schizophr Bull* 1990; 16(4):617-625.

Gur RC, Gur RE, Obrist W, Skolnick BE, Reivich M. Age and regional cerebral blood flow at rest and during cognitive activity. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:617-621.



Guy W. Early Clinical Drug Evaluation Unit ECDEU Assessment manual for psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services publication (ADM). 1976; 218-222.

Haddock G, McCarron J, Tarrier N, Faragher EB. Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: the psychotic symptoms rating scales (PSYRATS). *Psychol Med* 1999; 20:879-888

Heckers S. Neuropathology of schizophrenia: cortex, thalamus, basal ganglia, and the neurotransmitter-specific projection systems. *Schizophr Bull* 1997; 23(3):403-421.

Howaritz E, Bajulaiye R, Losonezy M. Magnetic resonance imaging correlates of psychosis in Alzheimer's disease. *J Nerv and Ment Dis* 1995; 183:548-549.

Hunter MD, Griffiths TD, Farrow TFD, Zheng Y, Wilkinson ID, Hedge N, Woods W, Spence SA, Woodruff PWR. A neural basis for the perception of voices in external auditory space. *Brain* 2003; 126:161-169.

Hunter MD, Green RDJ, Wilkinson ID et al. Spatial and temporal dissociation in prefrontal cortex during action execution. *NeuroImage* 2004; (23): 1186-1191.

Kay SR, Fisbein S, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 262-273.

Keele SW, Ivry R. Does the cerebellum provide a common computation for diverse tasks? *Ann NY Acad Sci* 1990; 608: 179-211.

Kosslyn SM. Aspects of a cognitive neuroscience of mental imagery. *Science* 1988; 240:1621-1626.

Lee JW, Andermann F, Dubeau F, Bernasconi A, McDonald D, Evans A, and Reutens DC. Morphometric analysis of the temporal lobe in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 727-736.

Leiner HC, Leiner AL, Dow RS. The human cerebrocerebellar system: its computing, cognitive, and language skills. *Behav Brain Res* 1991; 44: 113-128.

Lennox BR, Bert S, Park GM, Jones PB, Morris PG. Spatial and temporal mapping of neural activity associated with auditory hallucinations. *Lancet* 1999; 353:644.

Lennox BR, Park SBG, Medley I, Morris PG, Jones PB. The functional anatomy of auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2000; 100: 13-20.

Levitan C, Ward PB, Catts SV. Superior temporal gyral volumes and laterality correlates of auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 46:955-962.

Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P et al. The UKU Side Effect Rating Scale: a new comprehensive rating scale for psychotropic drugs, and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand* 1987; suppl 76:1-100.

McGuire PK, Shah GMS, Murray RM. Increased blood flow in Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 1993; 342(18):703-706.

McGuire PK, Silbersweig A, Wright I, Murray RM, David AS, Frackowiak RSJ, Frith CD. Abnormal monitoring of inner speech: a physiological basis for auditory hallucinations. *Lancet* 1995; 346:596-600.

McGuire PK, Silbersweig A, Wright I, Murray RM, Frackowiak RSJ, Frith CD. The neural correlates of inner speech and auditory verbal imagery in schizophrenia: relationship to auditory verbal hallucinations. *Br J Psychiatry* 1996; 169:148-159.

Mesulam MM. Paralimbic (mesocortical) areas. In: Mesulam MM (Ed.), *Principles of behavioral and cognitive neurology*. Oxford University Press. New York 2000; 49-54.

Muller-Preuss P, Newman JD, Jurgens U. Anatomical and physiological evidence for a relationship between the cingular vocalisation area and the auditory cortex in the squirrel monkey. *Brain Res* 1980; 202:307-315.

Musalek M, Podreka I, Suess E, Nutzinger D, Passweg V, Strobl R, Walter H, Baumgartner C, Lesch OM. Neurophysiological aspects of auditory hallucinations. *Psychopathology* 1988; 21:275-280.

Musalek M, Podreka I, Walter H, Suess E, Passweg V, Nutzinger D, Strobl R, Lesch OM. Regional brain function in hallucinations: a study of regional cerebral blood flow with 99m.Tc.HMPAO-SPECT in patients with auditory hallucinations, tactile hallucinations, and normal controls. *Compr Psychiatry* 1989; 30:99-108.

Notardonato H, Gonzalez-Aviles A, Van Heertum RL, O'Connell RA, Yudd AP. The potential value of serial cerebral SPECT scanning in the evaluation of psychiatric illness. *Clin Nucl Med* 1989; 14:319-322.

Onitsuka T, Shenton ME, Salisbury DF, Dickey CC, Kasai K, Toner SK, Frumin M, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW. Middle and inferior temporal gyrus matter volume abnormalities in chronic schizophrenia and MRI study. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (9):1603-1611.

Pardo JV, Fox PT. Preoperative assessment of the cerebral hemispheric dominance for language with CBF PET. *Hum Brain Mapp* 1993; 1:57-68.

Parellada E, Bernardo M, Lomeña F. Neuroimagen y Esquizofrenia. *Med Clin (Barc)* 1993; 101:227-236.

- Parellada E, Catafau A, Bernardo M, Lomeña F, Catarineu S, González-Monclús. The resting and activation issue of hypofrontality: A SPECT study in neuroleptic-naive and neuroleptic-free schizophrenic female patients. *Biol Psychiatry* 1998; 44:787-790.
- Parellada E, Fernández-Egea E. Esquizofrenia. del caos mental a la esperanza. Morales y Torres Editores, S. L. Barcelona, 2004.
- Peralta V, Cuesta MJ. Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1994; 53(1):31-40.
- Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintum M, Raichle ME. Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature* 1988; 331(6157): 585-589.
- Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M, Raichle ME. Positron emission tomographic studies of the processing of single-words. *J. Cognit Neurosci* 1989; 1:153-170.
- Price CJ, Wise RJS, Warburton EA, Moore CJ, Howard D, Patterson K, Frackowiak RSJ, Friston KJ. Hearing and saying, the functional neuroanatomy of auditory word processing. *Brain* 1996; 119:919-931.

Rajarethinam RP, DeQuardo JR, Nalepa R, Tandon R. Superior temporal gyrus in schizophrenia: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Schizophr Res* 2000; 41:303-312.

Rojo L, Rubio T, Livianos L. Exploración del estado mental. En: Vallejo J, Leal C. *Tratado de Psiquiatría*. Psiquiatría Editores, S.L. Barcelona 2005.

Samson Y, Belin P, Thivard L, Boddaert N, Crozier S, Zilbovicius M. Auditory perception and language: functional imaging of speech sensitive auditory cortex. *Rev. Neurol* 2001; 157:837-846.

Sanjuán J, González JC, Aguilar EJ, Leal C, van Os J. Plesaurable auditory hallucinations. *Actas Psychiatr Scand* 2004, 110(4): 273-278.

Sartorius N, Jablensky A, Korten A, Ernberg G, Anker M, Cooper JE, Day R. Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO Collaborative Study on determinants of outcome of severe mental disorders. *Psychological Medicine* 1986; 16; 909-928.

Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, Pollak SD, LeMay M, Wible CG, Hokama H, Martin J, Metcalf D, Coleman M. Abnormalities of the temporal lobe and thought disorder in schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study. *N Engl J Med* 1992; 327(9):604-612.

Shergill SS, Brammer MJ, Williams SCR, Murray RM, McGuire PK. Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 2000a 57: 1033-1038.

Shergill SS, Bullmore E, Simmons A, Murray R, McGuire P. Functional anatomy of auditory verbal imagery in schizophrenic patients with auditory hallucinations. *Am J Psychiatry* 2000b 157: 1691-1693.

Shergill SS, Brammer MJ, Fukuda R, Williams SC, Murray RM, McGuire PK. Engagement of brain areas implicated in processing inner speech in people with auditory hallucination. *Br J Psychiatry* 2003; 182:525-531.

Shergill SS, Brammer MJ, Amaro E, Williams SCR, Murray RM, McGuire PK. Temporal course of auditory hallucinations. *Br J Psychiatry* 2004; 185:516-517.

Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grooten S, Seaward J, McKenna P, Chua SE, Shnorrr L, Jones T, Frackowiak SJ. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 1995; 378: 176-179.

Simpson GM, Angus JWS. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand* 1970; 212:11-19.

SPM2, Wellcome Department of Neurology: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/spm2/html>

Stephane M, Barton S, Boutros NN. Auditory verbal hallucinations and dysfunction of the neural substrates of speech. *Schizophr Res* 2001; 50:61-78.

Sumich A, Chitnis XA, Fannon DG, O'ceallaig S, Doku VC, Faldrowicz A, Sharma T. Unreality symptoms and volumetric measures of Heschl's gyrus and planum temporal in first-episode psychosis. *Biol Psychiatry* 2005; 57(8):947-950.

Suzuki M, Yuasa S, Minabe Y, Murata M, Kurachi M. Left superior temporal blood flow increases in schizophrenic and schizophreniform patients with auditory hallucination: a longitudinal case study using  $^{123}\text{I}$ -IMP-SPECT. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993; 242:257-261.

Tzourio-Mazoyer N, De Schonen S, Crivello F, Reutter B, Aujard Y, Mazoyer B. Neural correlates of woman faces processing by 2-month-old infants. *Neuroimage* 2002, 15:454-461.

Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. The Psychological Corporation, New York, 1984.

Weiss AP, Heckers S. Neuroimaging of hallucinations: a review of the literature. *Psychiatry Res Neuroimaging* 1999; 92:61-74.

Wernicke C (1874) *Der aphasische Symptomenkomplex*. Breslau: Cohn, Weigert 1874.



Wise R, Chollet F, Hadar U, Friston K, Hoffner E, Frackowiak R. Distribution of cortical neural networks involved in word comprehension and word retrieval. *Brain* 1991; 114: 1803-1817.

Woodruff P, Brammer MJ, Mellers J, Wright I, Bullmore E, Williams S. Auditory hallucinations and perception of external speech. *Lancet* 1994; 346:1035.

Woodruff P, Wright I, Bullmore E, Brammer MJ, Howard RJ, Williams SCR, Shapleske J, Rossell S, David A, McGuire PK, Murray RM. Auditory hallucinations and the temporal cortical response to speech in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry* 1997; 154:1676-1682.

Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG, Suzuki WA. Lesions of perirhinal and hippocampal cortex that spare the amygdala and hippocampal formation produce severe memory impairment. *J Neurosci* 1989; 9: 4355-4370.

**ANEXOS**

## **Anexo 1. Hoja de Información al pacientes y Consentimiento Informado**

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### *"Cambios en el metabolismo cerebral asociados a las alucinaciones auditivas: Estudio con PET-F<sup>18</sup>-FDG tras tratamiento con risperidona y tras estimulación acústica en el primer episodio psicótico esquizofrénico"*

Este estudio es una investigación para observar los cambios en el metabolismo cerebral asociado a las alucinaciones auditivas, uno de los síntomas más angustiantes para el paciente con esquizofrenia. La finalidad del estudio es mejorar la comprensión de las bases neurobiológicas y ayudar en el futuro a pacientes con su misma situación.

Se le realizarán tres pruebas de neuroimagen mediante la denominada Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y se le administrará un radiofármaco F<sup>18</sup>-FDG. Se trata de una técnica no invasiva que permite obtener imágenes del metabolismo y funcionamiento del cerebro. Para llevar a cabo esta exploración se debe administrar un trazador marcado con un radioisótopo que permitirá obtener las imágenes del cerebro. Para ello se requiere la inyección endovenosa previa de una mínima cantidad (5mCi) de F<sup>18</sup>-FDG. No se han descrito efectos secundarios directos por la inyección de esta sustancia. La exploración sólo está contraindicada en mujeres embarazadas y durante la lactancia materna. La dosis de irradiación que produce en su cuerpo entero es similar a las derivadas de otros procedimientos radiológicos convencionales (TAC o scáner cerebral, placa tórax). Transcurridos 45 minutos desde la inyección endovenosa el paciente se acuesta sobre una camilla, se le inmovilizará la cabeza con unas cinchas y debe permanecer quieto, en esa posición, 30 minutos, durante los cuales se adquirirán las imágenes de su cerebro. Acabada la adquisición de las imágenes, finaliza la exploración. Esta exploración se le realizará 3 veces: una al inicio del estudio; otra después de la remisión de los síntomas tras tratamiento al menos durante un mes con risperidona, que es un antipsicótico atípico eficaz que se utiliza de forma rutinaria para el tratamiento de la esquizofrenia, y; otra mediante unos auriculares con una cinta pregrabada.

Su médico responderá a cualquier pregunta que usted desee hacerle sobre su participación en el estudio, ya sea ahora o en cualquier otro momento.

Asimismo, debe entender que los médicos responsables del estudio pueden suspender el mismo o decidir la cancelación de su participación en el estudio en todo momento, por cualquier razón, y sin su consentimiento. Por otra parte su participación en esta investigación es enteramente voluntaria, y si desea retirarse del estudio puede hacerlo cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO DEL PACIENTE**

Título del estudio:

"Cambios en el metabolismo cerebral asociados a las alucinaciones auditivas: estudio con PET F<sup>18</sup>-FDG tras tratamiento con risperidona y tras estimulación acústica en el primer episodio psicótico esquizofrénico."

Yo.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:.....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha: .....de 2001.

Firma:

**CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO DEL REPRESENTANTE**

Título del estudio:

"Cambios en el metabolismo cerebral asociados a las alucinaciones auditivas: estudio con PET F<sup>18</sup>-FDG tras tratamiento con risperidona y tras estimulación acústica en el primer episodio psicótico esquizofrénico."

Yo (nombre y apellidos).....  
en calidad de (relación con el participante).....  
de (nombre del participante).....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:.....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

En mi presencia se ha dado a (nombre del participante)..... toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar.

Y presto libremente mi conformidad con que (nombre del participante)..... participe en el estudio.

Fecha: .....de 2000

Firma del representante:.....

**Anexo 2. Comprehensive assessment of symptoms and history  
(CASH), apartado alucinaciones.**

## Hallucinations

Hallucinations represent an abnormality in perception. They are false perceptions occurring in the absence of some identifiable external stimulus. They may be experienced in any of the sensory modalities, including hearing, touch, taste, smell, and vision. True hallucinations should be distinguished from illusions (which involve a misperception of an external stimulus), hypnogogic and hypnopompic experiences (which occur when a subject is falling asleep or waking up), or normal thought processes that are exceptionally vivid. If the hallucinations have a religious quality, then they should be judged within the context of what is normal for the subject's social and cultural background. The subject should always be requested to describe the hallucination in detail.

### Auditory Hallucinations

The subject has reported voices, noises, or sounds. The most common auditory hallucinations involve hearing voices speaking to the subject or calling him names. The voices may be male or female, familiar or unfamiliar, and critical or complimentary. Typically, subjects suffering from schizophrenia experience the voices as unpleasant and negative. Hallucinations involving sounds other than voices, such as noises or music, should be considered less characteristic and less severe. Do not include if limited to name being called. Do not include voices heard that are limited to voices commenting and/or voices conversing.

*Have you heard voices or other sounds when no one is around, or when you couldn't account for it?*

*(What did they say?)*

None	0	(24)
Questionable	1	
Mild: Subject hears noises or single words; may occur only occasionally	2	
Moderate: Clear evidence of voices that have occurred at least weekly; frequent noises	3	
Marked: Clear evidence of voices which occur frequently	4	
Severe: Voices occur almost daily	5	

### Voices Commenting

These hallucinations involve hearing a voice that makes a running commentary on the subject's behavior or thought as it occurs. If this is the only type of auditory hallucination the subject hears, it should be scored instead of auditory hallucinations. Usually, however, voices commenting will occur in addition to other types of auditory hallucinations.

*Have you heard voices commenting on what you are thinking or doing?*

*(What do they say?)*

None	0	(25)
Questionable	1	
Mild: Has occurred once or twice	2	
Moderate: Occurs at least weekly	3	
Marked: Occurs frequently	4	
Severe: Occurs almost daily	5	



**Voices Conversing**

As with voices commenting, voices conversing are considered a Schneiderian first-rank symptom. They involve hearing two or more voices talking with one another, usually discussing something about the subject. As in the case of voices commenting, they should be scored independently of other auditory hallucinations.

*Have you heard two or more voices talking with each other?*

*(What do they say?)*

Were any voices heard?

None	0	(234)
Questionable	1	
Mild: Has occurred once or twice	2	
Moderate: Occurs at least weekly	3	
Marked: Occurs frequently	4	
Severe: Occurs almost daily	5	

No 0 (237)  
Skip to Somatic or Tactile Hallucinations

Yes 1

**Types of Voices Heard**

*Were the voices ...?*

	NO	YES	
God	0	1	(238)
Satan/Devil	0	1	(239)
Male	0	1	(240)
Female	0	1	(241)
Familiar	0	1	(242)
Unfamiliar	0	1	(243)
Critical	0	1	(244)
Complimentary	0	1	(245)
Commanding	0	1	(246)
Multiple	0	1	(247)
Always the same	0	1	(248)
Heard inside his head	0	1	(249)
Heard outside his head	0	1	(250)
Heard on the left side	0	1	(251)
Heard on the right side	0	1	(252)

**Somatic or Tactile Hallucinations**

These hallucinations involve experiencing peculiar physical sensations in the body. They include burning sensations, tingling, and perceptions that the body has changed in shape or size.

*Have you had burning sensations or other strange feelings in your body?*

*(What were they?)*

None	0	(253)
Questionable	1	
Mild: Has occurred once or twice	2	
Moderate: Occurs at least weekly	3	
Marked: Occurs frequently	4	
Severe: Occurs almost daily	5	

**Olfactory Hallucinations**

The subject experiences unusual smells which are typically quite unpleasant. Sometimes the subject may believe that he himself smells. This belief should be scored here if the subject can actually smell the odor himself, but should be scored among delusions if he believes that only others can smell the odor.

*Have you experienced any unusual smells or smells that others don't notice?*

*(What were they?)*

**Visual Hallucinations**

The subject sees shapes or people that are not actually present. Sometimes these are shapes or colors, but most typically they are figures of people or human-like objects. They may also be characters of a religious nature, such as the Devil or Christ. As always, visual hallucinations involving religious themes should be judged within the context of the subject's cultural background. Hypnagogic and hypnopompic hallucinations, which are relatively common, should be excluded as should visual hallucinations occurring when the subject has been taking hallucinogenic drugs.

*Have you had visions or seen things that other people cannot?*

*(What did you see?)*

*(Did this occur when you were falling asleep or waking up?)*

None	0	(234)
Questionable	1	
Mild: Has occurred at least once	2	
Moderate: Occurs at least weekly	3	
Marked: Occurs frequently	4	
Severe: Occurs almost daily	5	

None	0	(255)
Questionable	1	
Mild: Has occurred once or twice	2	
Moderate: Occurs at least weekly	3	
Marked: Occurs frequently	4	
Severe: Occurs almost daily	5	

**Global Rating of Severity of Hallucinations**

This global rating should be based on the duration and severity of hallucinations, and extent of the subject's preoccupation with the hallucinations, his degree of conviction, and their effect on his actions. Also consider the extent to which the hallucinations might be considered bizarre or unusual. Hallucinations not mentioned above, such as those involving taste, should be included in this rating.

- None  
*Skip to Bizarre Behavior* 0 (CSA)
- Questionable  
*Skip to Bizarre Behavior* 1
- Mild: Definitely present, but subject is generally aware that the hallucination is "not real" and is usually able to ignore it 2
- Moderate: Generally believes in the reality of the hallucination, but it has little, if any, influence on his behavior 3
- Marked: Convinced that his hallucination is real, and it also has a significant effect on his actions, e.g., locks doors to keep pursuers away from him 4
- Severe: Actions based on hallucinations have major impact on him or on others, e.g., appears preoccupied much of the time causing major impairment in almost all activities 5

**Sensorium While Hallucinating**

The extent to which the subject is aware of his surroundings while hallucinating.

(This item is used to identify whether some subjects are experiencing hallucinations due to some physical factor, such as an illness that produces delirium (e.g., fever) or the influence of drugs (e.g., steroids, barbiturates); this is rated on item 2. The item also identifies subjects who are experiencing mental confusion and a clouded sensorium without a physical cause (item 3).)

- None: No distortion of subject's sensorium during hallucinations 0 (CSA)
- Questionable 1
- Definite: Sensorium is clouded, due to some physical cause, i.e., drugs, physical illness 2
- Definite: Clouded sensorium not due to physical cause 3

*When you were . . . were you at all confused about where you were or time of day?*

*Did you have trouble with your memory?*

*Were you taking any drugs or medications?*

**Persistence of Hallucinations**

Extent to which hallucinations have been chronically present during the past month.

- Mild: Occur infrequently (once or twice) 0 (CSA)
- Moderate: Occur at least weekly 1
- Severe: Occur almost daily 2

**Fragmentary**

Hallucinations with content not organized into a coherent theme. Example: Hears voices which he cannot understand.

Not fragmented: e.g., a voice makes critical comments

0 (359)

Somewhat fragmented: Voices sometimes difficult to understand, or say different and inconsistent things

1

Definitely fragmented: Voices tell subject he is a savior, mumble things he can't hear well, and call him names

2

**Anexo 3. Escala de evaluación de alucinaciones auditivas (PSYRATS).**

**PSYRATS**  
**( ESCALAS DE ESTIMACIÓN DE SINTOMATOLOGÍA PSICÓTICA )**

**A Alucinaciones auditivas**

**1 Frecuencia de aparición**

*¿Con que frecuencia se presentan las voces?*

- 0 Voces no presentes ó presentes menos de una vez por semana
- 1 Voces que suceden al menos una vez por semana
- 2 Voces que se presentan al menos una vez al día
- 3 Voces que se presentan al menos una vez por hora
- 4 Voces que se presentan continuamente ó casi continuamente, e.j. se paran solo segundos ó minutos.

**2 Duración**

*¿Cuanto duran?*

- 0 Voces no presentes
- 1 Voces que duran unos cuantos segundos , fugaces
- 2 Voces que duran algunos minutos
- 3 Voces que duran al menos 1 hora
- 4 Voces que duran horas

**3 Localización**

*¿Donde te suenan?*

- 0 Voces no presentes
- 1 Voces que se oyen dentro de la cabeza
- 2 Voces fuera de la cabeza , pero determinadas a los oídos ó a la cabeza. También podrían oirse dentro de la cabeza.
- 3 Voces que suenan como dentro ó adscritas a los oídos y lejos de la cabeza.
- 4 Voces que suenan solo fuera de la cabeza.

**4 Intensidad ( Volumen)**

*¿Como de fuertes de volumen son? ¿ eran como una voz normal?*

- 0 Voces no presentes
- 1 Más bajas ó silenciosa que nuestra propia voz , susurro.
- 2 Semejantes a nuestra propia voz.
- 3 Más fuerte que nuestra propia voz.
- 4 Extremadamente fuerte, griterio.

**5 Grado de convicción del origen de las voces*****¿De donde crees que proceden?***

0 Voces no presentes

1 Voces generadas solo internamente y relacionadas con uno mismo.

2 Alguna convicción de que las voces esten originadas por causas externas.

3 Fuerte convicción de que las voces procedan de causas externas.

4 Las voces son unicamente debidas a causas externas ( 100% de convicción).

**6. Existencia de algún grado de contenido negativo de las voces*****¿Tienen algún contenido desagradable?***

0 No desagradable ó negativo.

1 Algún grado de contenido desagradable ó negativo , pero no relacionados con uno mismo ó su familia, e.j. tacos ó comentarios no dirigidos a uno mismo: " el lechero es feo"

2 Insultos personales , comentarios sobre el comportamiento, e.j. : " no deberias hacer ó decir eso "

3 Insultos personales relacionados a la autovaloración personal . e.j. eres feo, eres malo, perverso.

4 Amenazas personales: e.j. amenazas de hacerle daño a el ó a su familia, ordenes de autolesionarse ó lesionar a otros

**7. Frecuencia de contenido negativo de las voces*****¿Con que frecuencia son desagradables?***

0 No existencia de contenido negativo de las voces

1 Contenido desagradable de forma ocasional (&lt;10%)

2 La minoría del contenido de las voces es desagradable ó negativo (&lt;50%)

3 La mayoría del contenido de las voces es desagradables ó negativo (&gt;50%)

4 Todo el contenido de las voces es desagradable ó negativo.

**9 Frecuencia con la que producen Ansiedad*****¿Te producen ansiedad?***

0 Las voces no producen ansiedad

1 Solo ocasionalmente producen ansiedad

2 Solo producen ansiedad en algunas ocasiones

3 Producen ansiedad la mayoría de las veces

4 Las voces producen ansiedad siempre.

**8 Intensidad de Ansiedad:**

*¿Como es de intensa esa ansiedad?*

- 0 Las voces no producen ansiedad
- 1 Las voces provocan poca ansiedad
- 2 Las voces producen ansiedad en grado moderado
- 3 Las voces producen mucha ansiedad, aunque el sujeto pueda permanecer tranquilo
- 4 Las voces producen una ansiedad extrema , sintiéndose el sujeto muy mal

**10 Repercusión de la vida diaria causada por las voces**

*¿Como afectan las voces a tu vida diaria?*

- 0. No existencia de repercusión, es capaz de mantener relaciones sociales y familiares
- 1. Las voces causan una mínima repercusión en la vida del sujeto: e.j. interferencia en la concentración aunque es capaz de mantener actividad diaria : relacionarse social y familiarmente y ser capaz de mantener independencia sin apoyo.
- 2. Las voces causan una repercusión moderada , provocando alguna alteración en la actividad diaria y en la familia ó en las actividades sociales. El paciente no está hospitalizado aunque puede en vivir en residencias de apoyo o recibir ayuda adicional en el desarrollo de habilidades diarias
- 3 La voces causan una repercusión severa, por lo que la hospitalización es necesaria. El paciente es capaz de mantener algunas actividades diarias, cuidarse por si mismo y relacionarse en el hospital. Podrían también estar en alojamientos de apoyo, pero experimentan importantes trastornos en términos de actividades , desarrollo de habilidades y/o relaciones
- 4 Las voces causan una completa alteración de la vida diaria , requiriéndose hospitalización . El paciente es incapaz de mantener ninguna actividad diaria ni de relacionarse. También estan severamente alterados los cuidados propios.

**11 Control sobre las voces**

*¿Tienes algún grado de control sobre las voces?*

- 0 Los pacientes creen que pueden controlar las voces , atrayéndolas ó disipándolas ( rechazándolas ) .
- 1 El sujeto cree que poder tener algún control de las voces en la mayoría de las ocasiones.
- 2 Control de las voces la mitad del tiempo aproximadamente.
- 3 El sujeto cree tener control de las voces , pero solo ocasionalmente , la mayoría del tiempo el sujeto experimenta voces que no puede controlar.
- 4 El sujeto no tiene control sobre las voces y no puede rechazarlas ó atraerlas.



Fecha .....

Nombre del paciente.....

Entrevistador.....

**PSYRATS**

	<b>MOMENTO AGUDO</b>	<b>R. MEDICACIÓN</b>
1.FRECUENCIA	.....	.....
2.DURACIÓN	.....	.....
3. LOCALIZACIÓN	.....	.....
4.INTENSIDAD	.....	.....
5. GRADO CONVICCIÓN	.....	.....
6. CONTENIDO NEGATIVO	.....	.....
7. FRECUENCIA CONTENIDO	.....	.....
8.ANSIEDAD	.....	.....
9. INTENSIDAD	.....	.....
10. REPERCUSIÓN	.....	.....
11. CONTROL	.....	.....

**Anexo 4. Escala para el síndrome positivo y negativo de la esquizofrenia (PANSS).**

## ESCALA PANSS

Fecha \_\_\_\_\_

Semana 

I	1	2	3
---	---	---	---

### SÍNDROME POSITIVO PANSS-P

	A	D	L	M	MS	S	E
1. Delirios.....	1	2	3	4	5	6	7
2. Desorganización conceptual.....	1	2	3	4	5	6	7
3. Comportamiento alucinatorio.....	1	2	3	4	5	6	7
4. Excitación.....	1	2	3	4	5	6	7
5. Grandiosidad.....	1	2	3	4	5	6	7
6. Susplicacia/perjuicio.....	1	2	3	4	5	6	7
7. Hostilidad.....	1	2	3	4	5	6	7

### SÍNDROME NEGATIVO PANSS-N

1. Embotamiento afectivo.....	1	2	3	4	5	6	7
2. Retraimiento emocional.....	1	2	3	4	5	6	7
3. Contacto pobre.....	1	2	3	4	5	6	7
4. Retraimiento social.....	1	2	3	4	5	6	7
5. Dificultad en el pensamiento abstracto.....	1	2	3	4	5	6	7
6. Espontaneidad y fluidez de la conversación.....	1	2	3	4	5	6	7
7. Pensamiento estereotipado.....	1	2	3	4	5	6	7

### SÍNDROME GENERAL PANSS-G

1. Preocupaciones somáticas.....	1	2	3	4	5	6	7
2. Ansiedad.....	1	2	3	4	5	6	7
3. Sentimientos de culpa.....	1	2	3	4	5	6	7
4. Tensión motora.....	1	2	3	4	5	6	7
5. Manierismos y posturas.....	1	2	3	4	5	6	7
6. Depresión.....	1	2	3	4	5	6	7
7. Retardo motor.....	1	2	3	4	5	6	7
8. Falta de colaboración.....	1	2	3	4	5	6	7
9. Contenidos inusuales del pensamiento.....	1	2	3	4	5	6	7
10. Desorientación.....	1	2	3	4	5	6	7
11. Atención deficiente.....	1	2	3	4	5	6	7
12. Ausencia de juicio e introspección.....	1	2	3	4	5	6	7
13. Trastornos de la volición.....	1	2	3	4	5	6	7
14. Control deficiente de impulsos.....	1	2	3	4	5	6	7
15. Preocupación.....	1	2	3	4	5	6	7
16. Evitación social activa.....	1	2	3	4	5	6	7

**PANSS P**

**PANSS N**

**PANSS G**

Escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS). Adaptación española de V. Peralta y M.J. Cuesta

## **Anexo 5. Cuestionario de Preferencia Manual**

**HANDEDNESS QUESTIONNAIRE (Estévez-González, 1982, 1991)**  
 adaptado de Annett(1970), Kerstes & Geschwind(1971), Oldfield(1971), Kalat & Nebes(1974).

D	I	A	$CL = (D - I/D + I) \times 100$
---	---	---	---------------------------------

Nombre:

Varón [ ] Mujer [ ]

Fecha:

F. nacimiento:

Edad:

Estudios/Profesión:

Observaciones:

**SEÑALA CON UNA CRUZ, DENTRO DEL RECUADRO CORRESPONDIENTE, LA MANO QUE NORMALMENTE UTILIZAS PARA REALIZAR LAS SIGUIENTES ACTIVIDADES:**

	la derecha	la izquierda
1. Escribir una carta.		
2. La mano que rasca la cerilla para encenderla.		
3. La mano que sujeta el martillo para clavar un clavo.		
4. Cepillarse los dientes.		
5. Lanzar una pelota con una sola mano.		
6. La mano que reparte cartas de juego.		
7. Cortar con tijeras.		
8. Poner un hilo a través del ojo de una aguja.		
9. Peinarse.		
10. Sujetar el cuchillo de cortar carne.		
11. Dibujar.		
12. Borrarse con una goma.		
13. Agarrar una raqueta de tenis.		
14. Sujetar un destornillador para atornillar.		
15. Coger un vaso para beber.		
16. Utilizar un abridor de botella.		
17. Coger la cucharilla para revolver el azúcar del café.		
18. Decir adiós con la mano.		
19. Desenroscar la tapa de un tarro.		
20. ¿Qué mano colocas en la parte superior de la escoba mientras barres?.		
21. ¿Con qué pie chutas una pelota?.		
22. ¿Qué pie pones primero en el pantalón al vestirte?.		

**OTRAS PREGUNTAS**

a. ¿Siempre has escrito con la misma mano? : Sí [ ] No [ ]

b. ¿Recuerdas algún familiar tuyo (primo, hermanos, abuelos, padres, etc.), que escriba, normalmente con la mano izquierda? : Sí [ ] No [ ]. Si has señalado que sí, escribe quién o quiénes: