

Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas «Victoria de Girón»

ALGUNAS CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS DEL ENCÉFALO DEL ESQUIZOFRÉNICO

Dra. Lis María Ferrero Rodríguez, Dra. Irela Pérez Magín, Dr. Enrique Ivo Gómez Padrón, Dra. Clara Silvia Loynaz Fernández y Dra. Aurora Rodríguez Rodríguez

RESUMEN

Se realizaron estudios morfométricos *postmortem* de varias estructuras encefálicas: el área de Broca, el área de Wernicke, el hipocampo, el cerebelo, la porción superior de los giros precentral y poscentral, los lóbulos frontal y temporal (mediante cortes), los ventrículos laterales y los núcleos basales, utilizando para ello el método de conteo manual. Se encontró una disminución de los pesos encefálico, cerebral y de ambos hemisferios en los encéfalos de esquizofrénicos; así como atrofia del área de Broca, disminución del área de sustancia gris y blanca del área de Wernicke, atrofia del hipocampo y una disminución de las áreas de los lóbulos frontales y del lóbulo temporal derecho, todo en encéfalos de esquizofrénicos en comparación con controles. Un aspecto relevante hallado fue la pérdida de la asimetría y de las correlaciones morfológicas intrahemisféricas e interhemisféricas en estos encéfalos. Por otra parte, en algunos encéfalos de esquizofrénicos no se encontraron signos de atrofia cortical ni central, ni diferencias de las dimensiones ventriculares, pero sí una disminución de la sustancia blanca. Se consideró necesario continuar el trabajo de este grupo, utilizando métodos morfométricos más exactos y que permitan un análisis más detallado de cada estructura encefálica.

Palabras clave: Encéfalo, esquizofrenia, cambios morfométricos *postmortem*, atrofia.

La esquizofrenia es una enfermedad que ha fascinado a médicos y filósofos desde hace miles de años. Se ha encontrado en todo grupo racial y social estudiado hasta la fecha, son afectados con igual frecuencia los hombres y las mujeres.^{1,2}

En las pasadas 2 décadas, más de 200 estudios *postmortem* e imagenológicos han demostrado alteraciones morfológicas encefálicas en pacientes esquizofrénicos. De manera general se ha descrito una disminución del peso encefálico, dilatación del III

ventrículo y de los ventrículos laterales, atrofia cortical y de los núcleos basales, diferentes alteraciones del sistema límbico, reducción significativa del volumen total del cerebro en sujetos esquizofrénicos con comienzo temprano de la enfermedad, reducción del lóbulo temporal, así como una disminución del volumen del lóbulo frontal de estos pacientes.³⁻⁵ Por otra parte, en relación con la asimetría cerebral, las modificaciones más frecuentes encontradas son una inversión de la asimetría normal y una ten-

dencia a la pérdida de esta.⁶ Aunque se ha avanzado en los estudios morfométricos, existe poca descripción de las características particulares de las alteraciones morfológicas evidenciadas por estudios *postmortem* en las distintas áreas cerebrales, la cual pueda apoyar los estudios imagenológicos que se realizan de esta enfermedad.

EL problema científico mencionado motivó la realización, por parte de este grupo de trabajo, de una serie de estudios morfométricos *postmortem* de cerebros de fallecidos esquizofrénicos, en los que se estudiaron diversas variables morfométricas de algunas áreas del cerebro, para determinar si existían diferencias significativas de estas variables con respecto al grupo de sujetos controles y así obtener una visión más general sobre los cambios estructurales que han tenido lugar en estos cerebros y lograr una caracterización más precisa del proceso atrofico.

Así pues el *objetivo general* de todo este trabajo ha sido mostrar los resultados obtenidos por este grupo de neurociencias en estudios *postmortem* de sujetos diagnosticados como esquizofrénicos.

MÉTODOS

En la realización de estos trabajos se utilizaron 60 encéfalos en cada estudio, 30 de esquizofrénicos fallecidos y 30 controles, para un total de 300, todos comprendidos en un rango de edad entre 50 y 80 años. Los encéfalos fueron fijados en formol 10 % durante 21 d, posterior a lo cual se procedió a obtener los datos en cada caso, según la serie de estudio, de acuerdo con el método elaborado para ello. Las series de estudio fueron:

1. Porción superior de los giros precentral y poscentral.

2. Hipocampo.
3. Área de Broca.
4. Área de Wernicke.
5. Lóbulos frontal y temporal.

Después se colocó una lámina de acetato en la superficie de cada corte y se calcaron, con la ayuda de un plumón adecuado, las diferentes estructuras a estudiar. La determinación del área de estas se realizó mediante el método de conteo manual, superponiendo el acetato a un papel milimetrado y contando el número de cuadrículas que estaban contenidas completamente en el área marcada.⁷ El conteo se llevó a cabo por 3 personas distintas y posteriormente se calculó el promedio de las 3 mediciones

Como medidas descriptivas se utilizaron la media y la desviación estándar, realizándose las comparaciones de las variables entre grupos mediante los test de Student y Fisher. A través de la prueba de comparación de medias para observaciones apareadas se efectuaron las comparaciones interhemisféricas. En todos los casos se admitió una probabilidad de error de 5 % ($p < 0,05$).

RESULTADOS

- a) Pesos encefálicos, cerebrales y hemisféricos: en casi todos los trabajos realizados se encontró una reducción de los pesos encefálicos, cerebrales y de ambos hemisferios en los encéfalos de esquizofrénicos (Meulenert Peña MC. Estudio morfométrico de la región opercular frontal en encéfalos humanos de sujetos controles y esquizofrénicos. Trabajo de Terminación de Residencia. Ciudad de La Habana. 1986) (Ferrero Rodríguez LM. Estudio morfométrico del cerebelo y de la porción superior de los lóbulos frontal y temporal en encéfalos

de esquizofrénicos. Trabajo de Terminación de Residencia. Ciudad de La Habana. 1989).⁸ Sin embargo, en una de las muestras analizadas, no se encontró diferencia significativa entre los grupos esquizofrénico y control, al comparar estas variables.⁹

b) Región opercular frontal (área de Broca): se halló una atrofia de la porción opercular del giro frontal inferior en ambos hemisferios cerebrales y esta se produjo a expensas de la sustancia gris.⁸

c) Área de Wernicke: en el grupo esquizofrénico tanto en el área de Wernicke derecha como en la izquierda se halló menor área de sustancia gris y blanca, en comparación con iguales áreas del grupo control.⁷

Los esquizofrénicos con alucinaciones auditivas tuvieron menor peso y menores áreas de sustancia gris y blanca derechas, en cambio presentaron mayor densidad y área de sustancia gris izquierda.

d) Hipocampo: en la muestra de encéfalos de esquizofrénicos estudiada se evidenció una reducción del peso, volumen y el área relativa promedio del hipocampo en comparación con los controles (Soneira Ruiz C. Estudio morfométrico del hipocampo en encéfalos de esquizofrénicos. Trabajo de Terminación de esquizofrenia. Ciudad de La Habana. 1989).

e) Porción superior de los giros precentral y poscentral: en los encéfalos de esquizofrénicos ninguna de estas 2 zonas presentaron signos de atrofia.

f) Lóbulos frontal y temporal: se observó una disminución del área de los lóbulos frontales y del lóbulo temporal derecho en los cerebros de esquizofrénicos. No se halló dilatación ventricular, ni signos de atrofia cortical ni central, pero sí una disminución de la sustancia blanca.⁹

g) Asimetría: los principales hallazgos resultaron:

– La esquizofrenia está asociada a la disminución de la asimetría morfológica de la porción opercular del giro frontal inferior.

– En los esquizofrénicos existe una pérdida de la asimetría y de las correlaciones morfológicas interhemisféricas correspondientes a la porción superior de los giros precentral y poscentral.

– En el grupo control el hipocampo es una estructura asimétrica, existiendo diferencias interhemisféricas con predominio del lado derecho entre los pesos, volúmenes y áreas relativas promedio de ambos hipocampos. En los esquizofrénicos se pierden estas asimetrías.¹⁰

– El área de Wernicke mantuvo su asimetría de manera que los pesos y densidades de las áreas izquierdas y las áreas de sustancia gris y blanca derechas son mayores que sus homólogos.⁷

h) Diferencias sexuales: tanto en el grupo control como en el esquizofrénico los pesos encefálicos, cerebrales y hemisféricos mostraron diferencias sexuales, con predominio del sexo masculino.

En los esquizofrénicos el peso y el volumen del hipocampo derecho son mayores en el sexo masculino, no presentándose diferencias sexuales para el hipocampo izquierdo.^{9,10}

DISCUSIÓN

La mayoría de los estudios realizados por este grupo reportaron una disminución tanto del peso encefálico como del peso cerebral en los esquizofrénicos,^{8,9} lo que se corresponde con los resultados de la mayoría de los investigadores.^{11,12} Sin embargo, en una de las series de encéfalos estudiadas

no se encontraron diferencias significativas entre las variables peso encefálico, cerebral y de cada hemisferio entre los grupos de pacientes esquizofrénicos y controles, esto coincide con los resultados de *Rosental* y *Bigelow*.¹³ En este caso hay que tener en cuenta que el tamaño de esa muestra no es muy grande.

Investigaciones recientes como la de *Jacobson*¹⁴ han descrito una reducción significativa en el volumen total de los cerebros de esquizofrénicos. Por otra parte, autores como *Buchanan* y otros¹⁵ han reportado una disminución del volumen total del lóbulo frontal en pacientes esquizofrénicos; mientras que otros estudios realizados con resonancia magnética nuclear han demostrado reducción del lóbulo temporal de estos pacientes.¹⁶

Cuando se analiza la disminución del área total de los lóbulos cerebrales estudiados se deben tener en cuenta otras variables que pueden haber influido en la disminución del área total de cada lóbulo, como son el área de la corteza cerebral y el área ventricular. Al no existir diferencias significativas entre sujetos controles y esquizofrénicos en cuanto a estas variables, la disminución de las áreas de los lóbulos cerebrales de los pacientes esquizofrénicos puede ser dependiente de la sustancia blanca.¹⁶ No existen muchos trabajos que estudien áreas de sustancia blanca; no obstante se pueden destacar los trabajos de *Breier* y otros¹⁷ y el de *Andreasen*,¹⁸ que han descrito una reducción de la sustancia blanca en los lóbulos frontal, parietal y temporal de estos pacientes.

En cuanto al proceso atrófico, estos resultados no han evidenciado la presencia de atrofia de los núcleos centrales en la muestra de pacientes esquizofrénicos estudiada, y en el caso de la atrofia cortical, solo se ha hallado en regiones muy específicas, como el área de Broca y de

Wernicke.^{8,9} Numerosas investigaciones, tanto imagenológicas como *postmortem*, han demostrado dicha atrofia, tanto de manera difusa como en áreas cerebrales bien circunscritas en determinados lóbulos.¹⁹ En el caso de la atrofia central, aunque esta modificación ha sido descrita,¹³ los trabajos más recientes apuntan hacia la existencia de un aumento de volumen de estas estructuras¹⁸ que se cree puede ser debida al uso de medicamentos antipsicóticos.

Todo lo anteriormente expuesto habla en favor de que el proceso atrófico en los encéfalos no es generalizado, sino que está focalizado a determinadas regiones en la corteza prefrontal y en el lóbulo temporal.

Otro aspecto relevante es el hecho de no haber encontrado dilatación ventricular en la muestra de esquizofrénicos. Esta modificación ha sido descrita por numerosos investigadores, sin embargo, *Nancy Andreasen*¹⁸ en un amplio estudio tomográfico halló que las variaciones en el sistema ventricular si desplazan hacia los 2 extremos: algunos pacientes presentaban dilatación ventricular, mientras que otros poseían ventrículos pequeños.

Por último, el hecho de que los signos de asimetría cerebral que se encontraron en el grupo control se hayan borrado en el grupo esquizofrénico es un resultado reportado frecuentemente por algunos autores, que aunque sus áreas de estudio no coinciden con las estudiadas aquí, sí han evidenciado un cambio en la asimetría de algunas regiones cerebrales en los pacientes esquizofrénicos, ya sea una pérdida o una inversión de esta.¹⁹

Tomando en consideración todos los resultados obtenidos en los estudios morfométricos *postmortem* realizados en varias áreas cerebrales de fallecidos esquizofrénicos, comparados con controles, se puede concluir que se encontraron daños morfológicos cerebrales de consideración

en las series estudiadas; así como alteraciones de la asimetría cerebral en el sentido de la pérdida de esta, tal cual ha sido planteado hasta ahora en la literatura científica al respecto, pero con la característi-

ca de no seguir un patrón generalizado, presentándose este hecho con algunas diferencias en las áreas estudiadas; esto sugiere que el proceso atrófico de la enfermedad puede tener un carácter selectivo.

SUMMARY

Postmortem morphometric studies of various encephalic structures, such as Broca's area, Wernicke's area, hippocampus, cerebellum, the upper portion of the precentral and postcentral gyri, the frontal and temporal lobes (by sections), the lateral ventricles and basal nuclei, were conducted by using the manual count method. It was found a reduction of the encephalic and cerebral weights, of both hemispheres in the schizophrenic brains, as well as an atrophy of Broca's area, decrease of the area of gray and white substance of Wernicke's area, atrophy of the hippocampus and a reduction of the areas of the frontal lobes and of the right temporal lobe; everything in brains from schizophrenics in comparison with controls. A relevant aspect observed was the loss of asymmetry and of the intrahemispherical and interhemispherical morphological correlations in these brains. On the other hand, in some brains from schizophrenics there were neither signs of cortical or central atrophy, nor differences of the ventricular dimensions, but there was a decrease of the white substance. It was considered necessary to continue the work of this group, using more accurate morphometric methods that allow to make a more detailed analysis of every encephalic structure.

Key words: Brain, schizophrenia, postmortem morphometric changes, atrophy.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams RD, Victor M. Principios de Neurología. T2. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 1984. p. 1004-116.
2. Iacono WG, Beiser M. Are males more likely than females to develop schizophrenia? Am J Psychiatry 1992;149:1070-4.
3. Brown R. Postmortem evidence of structural brain changes in schizophrenia. Differences in brain weight, temporal horn area and parahippocampal gyrus compared with affective disorder. Arch. Gen. Psych. 1986;43(1): 36-42.
4. Roberts GW. Schizophrenia: A neuropathological perspective. Br J Psych 1991;8-17.
5. Weinberger DR, Wagner RL, Wyat RJ. Neuropathological studies of schizophrenia: A selective review. Schizophrenia Bulletin 1983;9(2):193-212.
6. Jacobson LK. Temporal lobe morphology in childhood-onset. Am J Psych 1996;153(3):355-61.
7. Gómez Padrón EI. Método morfométrico para el estudio de la región opercular frontal y el plano temporal en encéfalos humanos. Rev Hosp Psiquiat Habana 1986;27(1):67-73.
8. Valerón Álvarez F. Estudio anatómico comparativo del Área de Broca en encéfalos de controles y de pacientes esquizofrénicos. Rev Hosp Psiquiat Habana 1988;30(4):523-34.
9. Ferrero Rodríguez LM. Estudio morfométrico postmortem en encéfalos de esquizofrénicos. Tesis de la III Maestría de Neurociencia. Universidad Internacional de Andalucía. Mayo, 1999.
10. Pakkemberg B. Postmortem study of chronic schizophrenic brains. Br J Psych 1987;151:744-52.
11. Bruton CJ, Crow TJ, Frith CD, Crow CJ, Owens DG. Schizophrenia and the brain: a prospective clinico-neuropathology study. Psychol Medicine 1990;20:285-304.
12. Jonstone EC, Bruton TJ, Frith CD, Crow CJ, Owens DJ. Clinical correlates of postmortem brain changes in schizophrenia: Decreased brain weight and length correlate with indices of early impairment. J Neurol, Neurosurgery and Psychiatry. 1990;57:474-9.
13. Rosenthal R, Bigelow LB. Quantitative brain measurements in chronic schizophrenia. Br J Psych 1972;21(562):259-64.
14. Jacobson LK. Temporal lobe morphology in childhood-onset. Am J Psych 1996; 153(3):355-61.
15. Buchanan RW, Breier A, Ekelshaf A. Structural abnormalities in deficit and nondeficit schizophrenia. Am J Psych 1993;150:59-65.

16. Flaum M, Swayse CW, Andreasen NC. Effects of diagnosis, laterality and gender in brain morphology in schizophrenia. *Am J Psych* 1995;152:704-14.
17. Breier A, Buchanan RW, Elkashef A. Brain morphology in shizophrenia: a magnetic resonance imaging studyof limbic, prefrontal cortex and caudate structures. *Arch Gen Psych* 1992;49:921-6.
18. Andreasen NC. Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through Magnetic Resonance Imaging Averaging. *Science* 1994;266:294-8.
19. Highley JR, Esi MM, Mc Donald B. Anomalies or cerebral asymmetry in schizophrenia interact with gender and age of onset: a postmortem *study*. *Schizophr Res* 1998;34:13-25.

Recibido: 11 de mayo de 2004. Aprobado: 15 de junio de 2004.

Dra. *Lis María Ferrero Rodríguez*. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón". Ave 146 y 31. Playa. CP 11600. Ciudad de La Habana. Cuba. Teléf.: 2084877-2717686, correo electrónico: lismaria@infomed.sld.cu