

Neuroimagen funcional en el estudio de las conductas agresivas en pacientes con esquizofrenia

Gracián García-Martí, Luis Martí-Bonmatí, Eduardo J. Aguilar, Roberto Sanz-Requena, Ángel Alberich-Bayarri, Ana Bonmatí, Julio Sanjuán

Introducción. Aunque las conductas agresivas no tienen una prevalencia muy elevada en la esquizofrenia, su desarrollo supone un problema significativo para los pacientes y su entorno. Pese a que los estudios de neuroimagen han permitido profundizar en el conocimiento biológico de estas conductas, sigue existiendo una notable heterogeneidad clínica en las muestras de estudio que hace difícil la obtención de resultados concluyentes y comparables entre sí.

Objetivo. Determinar si existen variaciones en la actividad cerebral medidas con resonancia magnética funcional en un grupo homogéneo de pacientes con esquizofrenia y conducta agresiva.

Pacientes y métodos. Se seleccionaron 32 pacientes con esquizofrenia y alucinaciones auditivas resistentes al tratamiento. Los sujetos se sometieron a una exploración por resonancia magnética funcional utilizando un paradigma auditivo de estimulación emocional, al tiempo que se recogió el grado de agresividad a través de la *Brief Psychiatric Rating Scale*.

Resultados. Se obtuvieron correlaciones significativas entre la activación funcional y el grado de agresividad, que muestran hiperactivaciones focales en aquellos pacientes con mayor asociación a conductas violentas. Las áreas identificadas se localizaron en el hipocampo izquierdo ($p < 0,003$, corregida) y en la circunvolución frontal media derecha ($p < 0,004$, corregida).

Conclusiones. Este estudio determina la asociación entre el grado de agresividad y ciertas regiones cerebrales responsables del procesamiento cognitivo y emocional en un grupo fenotípicamente muy homogéneo de pacientes con esquizofrenia y alucinaciones auditivas crónicas. Esta alteración de los circuitos neuronales puede favorecer una pérdida en los procesos de empatía y sensibilidad, favoreciendo la aparición de conductas agresivas.

Palabras clave. Agresividad. Biomarcadores. Esquizofrenia. Neuroimagen. Resonancia magnética funcional.

Introducción

Desde los inicios de la psiquiatría, la relación entre los comportamientos violentos y la enfermedad mental ha sido un tema de debate abierto [1-3]. El hecho de considerar que las enfermedades mentales predisponen a cometer más actos violentos que los esperados en la población sana genera, en ocasiones, un estigma social que acompaña a los pacientes, considerándolos peligrosos por el mero hecho de sufrir la enfermedad. En el caso de la esquizofrenia [4], se ha comprobado que la mayoría de los pacientes que la sufren no desarrolla un comportamiento agresivo [5]. Sin embargo, la enfermedad asocia un mayor riesgo de violencia interpersonal en comparación con grupos de referencia control [6,7]. Además, se reconoce que aquellos pacientes con esquizofrenia que presentan antecedentes previos de violencia criminal o problemas añadidos de drogadicción o alcoholismo son más agresivos [8]. Entre los factores relacionados con estos comportamientos

agresivos están la falta de vivienda, el consumo de drogas, la edad de inicio, el sexo masculino, la ausencia de adhesión farmacológica y la presencia de disfunción cognitiva. Estudios recientes han demostrado que existe, además, una componente genética significativa que acentúa estos rasgos, haciendo que los pacientes portadores del alelo Met158 del gen *COMT* tengan niveles de riesgo por encima de lo normal en relación con el desarrollo de conductas agresivas [9]. Sea cual sea la causa de estos comportamientos, los actos de agresión cometidos por los pacientes con esquizofrenia son un claro problema para los propios pacientes, sus familias y la sociedad en general.

Aunque inicialmente se consideró la presencia de una relación directa entre ciertas estructuras cerebrales y la conducta agresiva, en la actualidad se defiende la existencia de modelos neuronales más complejos formados por áreas distintas que interactúan entre sí. Estas teorías han podido demostrarse con la utilización de técnicas de neuroima-

Centro de Investigación Biomédica en Red en Salud Mental, CIBERSAM (G. García-Martí, E.J. Aguilar, J. Sanjuán). Unidad de Cuantificación; Hospital Quirón (G. García-Martí, L. Martí-Bonmatí, R. Sanz-Requena, A. Alberich-Bayarri). Servicio de Radiología; Hospital Universitario y Politécnico La Fe (L. Martí-Bonmatí). Departamento de Medicina; Universitat de València (L. Martí-Bonmatí, E.J. Aguilar, A. Bonmatí, J. Sanjuán). Servicio de Psiquiatría; Hospital Clínico Universitario de Valencia (E.J. Aguilar, J. Sanjuán). Valencia, España.

Correspondencia:

Dr. Gracián García Martí.
Departamento de Radiología.
Hospital Quirón Valencia.
Avda. Blasco Ibáñez, 14.
E-46010 Valencia.

Fax:

+34 963 390 405.

E-mail:

ggarcia.val@quiron.es

Aceptado tras revisión externa:
13.12.12.

Cómo citar este artículo:

García-Martí G, Martí-Bonmatí L, Aguilar EJ, Sanz-Requena R, Alberich-Bayarri A, Bonmatí A, et al. Neuroimagen funcional en el estudio de las conductas agresivas en pacientes con esquizofrenia. Rev Neurol 2013; 56: 193-9.

© 2013 Revista de Neurología

gen por resonancia magnética (RM) *in vivo* que describen con exactitud algunos de los mecanismos biológicos que gobiernan el funcionamiento neuronal de los pacientes con estos rasgos.

En el primer estudio en el que se utilizó la imagen por RM [10], se analizó un grupo de pacientes psiquiátricos (hombres y mujeres) con alteraciones mentales asociadas a factores como el abuso de alcohol, accidentes cerebrovasculares o traumatismos craneoencefálicos. Se encontró en esta población un mayor índice de lesiones en el sistema límbico y en el lóbulo temporal inferior cuando presentaban episodios frecuentes de conducta violenta, localizándose estas alteraciones usualmente en el hemisferio izquierdo. Los autores mantuvieron la hipótesis de que la violencia podría ser el resultado de la pérdida unilateral de tejido neural en estas regiones.

Otros estudios más recientes demuestran, mediante la utilización de estimulación cerebral y RM funcional [11], que las principales zonas cerebrales implicadas en la activación de la respuesta violenta son la amígdala, el hipocampo y diversas áreas tegmentales, y proponen la presencia de zonas inhibitorias en el área ventromedial de los lóbulos frontales y en la central de los lóbulos temporales. Las anomalías en los lóbulos frontales se han relacionado, principalmente, con cambios de comportamiento, que incluyen la falta de conciencia de las consecuencias derivadas de su propia conducta, pérdida de habilidades sociales, impulsividad, distracción, frivolidad, indiferencia emocional, incremento de la hostilidad y la violencia, y falta de control de estímulos [12]. Por otra parte, las alteraciones funcionales de los lóbulos temporales se han asociado con un incremento significativo de la irritabilidad. También se ha señalado el papel fundamental del hipotálamo como facilitador de esta conducta. Estos datos apuntan a la existencia de una asociación entre las áreas de gestión emocional y la respuesta violenta.

Pese a estos hallazgos existen limitaciones en numerosos trabajos publicados, centradas fundamentalmente en la heterogeneidad de las muestras de estudio y en la presencia de sesgos poblacionales derivados de incluir a pacientes con variables de genética, sintomatología y cronicidad diferentes [13].

En este trabajo se estudia la presencia y la localización de las alteraciones funcionales relacionadas con la agresividad en un grupo fenotípicamente muy homogéneo de pacientes con esquizofrenia y con alucinaciones auditivas crónicas. El principal objetivo es profundizar en el sustrato neurobiológico de las conductas violentas, aplicando un paradigma de estimulación auditivo emocional con RM funcional (RMf) para examinar la respuesta del ce-

rebro en relación con el grado de agresividad de los pacientes.

Pacientes y métodos

Muestra

Se seleccionaron 32 pacientes con un diagnóstico establecido de esquizofrenia según el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición*. Todos ellos padecían alucinaciones auditivas, que se estudiaron mediante la versión española de la *Psychotic Symptom Rating Scale* (PSYRATS) [14]. Todos los sujetos firmaron un consentimiento por escrito para participar en el estudio, que fue previamente aprobado por el comité local de ética.

Los participantes se seleccionaron por consenso y asesoramiento psiquiátrico de una muestra inicial de 160 pacientes con esquizofrenia y alucinaciones auditivas, considerándose los siguientes criterios para la cronicidad de las alucinaciones:

- *Criterio de persistencia*: el paciente presentó alucinaciones auditivas como mínimo una vez al día durante el último año.
- *Criterio de medicación*: pese a la administración de dos tratamientos antipsicóticos con dosis equivalentes a 600 mg/día de clorpromacina, las voces escuchadas no sufrieron ningún cambio significativo en el transcurso del último año.

Tras el cumplimiento de estos criterios, la inclusión final en el estudio para un paciente determinado se estableció priorizando la homogeneidad fenotípica, demográfica y clínica de la muestra final. Así, todos los participantes escogidos fueron varones, de etnia caucásica, diestros y con un nivel educacional similar (estudios básicos). La media de edad global fue de $40,9 \pm 9,8$ años. La edad de los pacientes al inicio de las alucinaciones se situó en $18,5 \pm 7,2$ años.

Todos los participantes fueron evaluados clínicamente con la *Global Assessment of Functioning* (GAF) [15] y la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) [16]. La GAF estratifica subjetivamente la funcionalidad social, ocupacional y psicológica del paciente, mientras que la BPRS se centra en la medición de la depresión, la ansiedad, las alucinaciones y los comportamientos inusuales. Todos los pacientes se evaluaron, asimismo, con la PSYRATS, específica para las alucinaciones.

El grado de agresividad se midió mediante el ítem 'hostilidad' dentro de la BPRS. Este ítem recoge seis posibles estados relacionados con los comportamientos violentos y con el desprecio a otras

Tabla I. Datos clínicos y demográficos (media \pm desviación estándar).

	Grupo de 'agresividad baja' (n = 12)	Grupo de 'agresividad media' (n = 11)	Grupo de 'agresividad alta' (n = 9)
Edad (años)	39,7 \pm 8,9	42,7 \pm 8,5	39,8 \pm 8,1
Edad de inicio de las alucinaciones (años)	17,58 \pm 12,12	18,43 \pm 11,91	19,11 \pm 12,65
Global Assessment of Functioning (GAF)	42,69 \pm 9,23	35,68 \pm 11,03	33,75 \pm 10,84
Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)	49,87 \pm 9,12	55,78 \pm 8,23	63,25 \pm 8,48
Psychotic Symptom Rating Scale (PSYRATS)	39,12 \pm 11,73	41,51 \pm 10,22	40,52 \pm 11,89

personas por parte del paciente. Dado el tamaño muestral del estudio y con el objetivo de repartir equitativamente el número de casos entre los diferentes estados, se definieron tres posibles grupos de inclusión:

- *Agresividad baja (grados 2 y 3 de la BRPS)*. El paciente se muestra irascible en muy pocas ocasiones, sin llegar a desencadenar signos claros de agresividad.
- *Agresividad media (grados 4 y 5 de la BRPS)*. Frecuentemente, el paciente se encuentra irritable y presenta signos leves de conductas violentas.
- *Agresividad alta (grados 6 y 7 de la BRPS)*. El paciente tiene facilidad para trasladar su ira a acciones violentas verbales o físicas en múltiples ocasiones.

Sólo se incluyeron pacientes con alguna conducta agresiva, y se descartaron los que referían grado 1 (hostilidad no presente). Todos los datos clínicos y demográficos se muestran en la tabla I.

Adquisición de datos

Las imágenes de RM se adquirieron en un equipo de 1,5 T (Intera, Philips Cuidado de la Salud, Best, Países Bajos) utilizando una bobina estándar de cuadratura de cabeza. Para la secuencia funcional con contraste *blood oxygen level-dependent* (BOLD), se realizó una adquisición ecoplanar 2D multicorte potenciada en T_2^* , con un tiempo de reacción de 2.000 ms, tiempo entre estímulos de 50 ms, cortes contiguos de 5 mm de espesor, matriz de adquisición de 96×128 , campo de visión de 220 mm y ángulo de excitación de 65° . El tamaño del píxel adquirido fue de $3,2 \times 1,7$ mm. Las imágenes se obtuvieron con supresión espectral de la grasa para minimizar los artefactos por desplazamiento químico.

Cada bloque dinámico de imágenes consistió en 24 cortes transversales con una orientación paralela a la línea comisura anterior-comisura posterior, lo que permitió una cobertura de la totalidad del sistema nervioso central intracraneal, con una resolución temporal de 2 s. En total, se adquirieron 80 bloques dinámicos con un tiempo de adquisición global de 2 min y 40 s.

Adicionalmente, y con el fin de disponer de una referencia anatómica de alta resolución para mejorar los procesos de registro y normalización de los datos, se adquirió una secuencia T_1 3D eco de gradiente con los siguientes parámetros: tiempo de reacción, 7 ms; tiempo entre estímulos, 1,9 ms; espesor de corte, 1,25 mm sin separación entre cortes; matriz de adquisición de 256×256 ; campo de visión de 220 mm; ángulo de excitación de 8° , consiguiendo un volumen cerebral con 96 cortes y un tamaño de vóxel de $0,86 \times 0,86 \times 1,25$ mm.

Paradigma de estimulación funcional

Para el estímulo auditivo, se colocaron unos auriculares a cada sujeto por los que se aplicó el paradigma de estimulación durante la adquisición de la secuencia dinámica. El paradigma utilizado estuvo agrupado por bloques, intercalando periodos de silencio con bloques de estimulación verbal auditiva. Este paradigma de estimulación consistió en una sesión de palabras con diverso contenido emocional [17]. Estas palabras se seleccionaron a partir de entrevistas previas a 82 pacientes con esquizofrenia, de donde se recogieron las 13 palabras que más frecuentemente aparecían en las alucinaciones auditivas. De estas palabras, había seis imperativos, tres insultos, dos exclamaciones relacionadas con las emociones y dos palabras de contenido positivo. Para la grabación del audio se contrató a un actor profesional con el

Tabla II. Áreas de correlación significativa entre el grado de agresividad e hiperactivación funcional en pacientes con esquizofrenia y alucinaciones auditivas crónicas.

	p (corregida) ^a	T	Coordenada (MNI)	Área de Brodmann	Volumen
Hipocampo izquierdo	0,003	7,456	-36, -14, -10	20	6,078 cm ³
Circunvolución frontal media derecha	0,004	6,112	31, 52, 18	46	13,251 cm ³

MNI: Montreal Neurological Institute. ^a $p < 0,005$; family-wise error rate corregida, $k \geq 35$. Los valores p mostrados están corregidos a nivel de cluster.

fin de garantizar una pronunciación más correcta y niveles de sonoridad similares (65 dB).

Análisis de datos

Las imágenes se procesaron con el programa SPM8 (*Statistical Parametric Mapping*, Instituto Wellcome, Londres, Reino Unido) y con MATLAB 2012a (*The MathWorks*, Natick, MA, Estados Unidos). En una primera etapa, las imágenes DICOM de cada paciente se convirtieron al formato Nifty y se analizaron para estudiar las desviaciones típicas y su dispersión frente al resto de datos. Para ello, se utilizó una herramienta semiautomática que detecta los casos con gran variabilidad, definidos como aquellos que presentan más de dos desviaciones estándares frente al resto. Este proceso, que se realizó para evitar grandes sesgos en la muestra de estudio, mostró que todos los datos estaban dentro del rango de aceptación.

En todos los casos se colocaron diversos elementos esponjosos externos de sujeción pasiva para acolchar la cabeza y minimizar sus movimientos. Además, las imágenes de RMf se realinearon tomando como referencia el primer estudio de la serie dinámica, con el objetivo de corregir los efectos asociados al movimiento involuntario de la cabeza durante el tiempo del estudio.

Posteriormente, con el objetivo de minimizar las diferencias macroscópicas y posibilitar un análisis conjunto de todos los sujetos, las imágenes se transformaron a un espacio estándar mediante la minimización del error cuadrático entre la imagen de la plantilla ecoplanar (Montreal Neurological Institute) y cada una de las imágenes del estudio. Seguidamente, y para corregir los desfases temporales entre el primer y último corte de cada dinámico, se aplicó una corrección temporal (*slice timing*), tomando como referencia el corte central de cada volumen. Finalmente, la intensidad de las imágenes normalizadas se suavizó basándose en un núcleo tridimen-

sional gaussiano con una anchura máxima a mitad de altura de $8 \times 8 \times 8$ mm, con el objetivo de optimizar la relación señal-ruido, aproximando los datos a una distribución normal y minimizando la potencial variabilidad entre sujetos.

Análisis estadístico

El modelado estadístico se realizó de acuerdo con el modelo lineal general. Se realizó un procesamiento para extraer la activación funcional individual de cada sujeto (análisis de primer nivel) y posteriormente del grupo (segundo nivel). Los niveles de significancia estadística se establecieron con una $p < 0,005$. Para evitar resultados espurios, se aplicó una corrección de múltiples comparaciones mediante una técnica similar a la de Bonferroni (*family-wise error rate*). Con el fin de eliminar las agrupaciones excesivamente pequeñas de los resultados y maximizar la relevancia de los datos, se aplicó un filtro de agrupación, de forma que sólo se consideraron relevantes aquellos *clusters* con un número de vóxeles $k \geq 35$. Este factor se obtuvo mediante un cálculo probabilístico que ajusta el número medio de vóxeles esperado en un *cluster* en función del número total de *clusters* en el estudio.

Para localizar adecuadamente las regiones anatómicas identificadas en el análisis funcional, se utilizó la secuencia T₁ 3D de alta resolución. En ella se optimizó el contraste para maximizar las diferencias de señal entre el líquido cefalorraquídeo, la sustancia blanca y la sustancia gris. Las áreas anatómicas cerebrales que presentaron variaciones en función del grado de agresividad se etiquetaron utilizando el programa *Automated Anatomical Labeling* [18].

Resultados

Las variables de edad actual, edad de inicio de las alucinaciones y PSYRATS no mostraron diferencias

significativas entre los tres grupos de estudio según el ANOVA ($p = 0,102$; $p = 0,089$; $p = 0,128$), respectivamente. Por contra, los valores de las escalas GAF y BPRS sí mostraron un comportamiento dependiente en función del grado de agresividad ($p = 0,004$; $p = 0,003$), respectivamente.

Los análisis vóxel a vóxel sobre las imágenes funcionales mostraron que existen áreas cerebrales con una correlación significativa entre la activación funcional asociada al estímulo emocional verbal y la agresividad referida por los pacientes. Los grupos neuronales identificados (Tabla II) se localizaron en la coordenada $-36, -14, -10$ (hipocampo izquierdo; $p < 0,003$, corregida) (Fig. 1) y en la coordenada $31, 52, 18$ (circunvolución frontal media derecha; $p < 0,004$, corregida) (Fig. 2). La correlación fue positiva, indicando que cuanto más alta es la agresividad, mayor es la activación funcional diferenciada en esta zona cuando el paciente se estimula emocionalmente.

Discusión

En este trabajo se constata, mediante RMf y un paradigma de estimulación emocional verbal, la existencia de una hiperactivación cerebral modulada por el grado de agresividad en un grupo homogéneo de pacientes con esquizofrenia y alucinaciones auditivas crónicas resistentes al tratamiento. Los resultados evidencian cambios de la señal BOLD en el hipocampo izquierdo y en la circunvolución frontal media derecha, y estos cambios son dependientes del nivel de agresividad asociado a cada paciente.

Con estas observaciones, es posible afirmar que estas dos regiones desempeñan un papel relevante en la conducta violenta de los pacientes, y que ésta se explica por su especialización en la gestión del procesamiento cognitivo y emocional. El área hipocampal se ha relacionado tradicionalmente con la regulación de procesos afectivos y cognitivos en pacientes con esquizofrenia [19], y, junto con otras estructuras del sistema límbico, forma parte de las regiones que comúnmente se han asociado al comportamiento agresivo [20]. De hecho, algunos estudios han demostrado alteraciones estructurales de esta región en pacientes con historial previo de asesinatos [21], lo que indicaría que las disfunciones en esta región pueden predisponer a la pérdida de sensibilidad en procesos de empatía, emocionalidad y sensibilidad social, contribuyendo así a la generación de situaciones conflictivas, que son difíciles de manejar y que en la mayoría de los casos desencadenan una reacción violenta por parte del paciente.

Figura 1. a) Áreas de correlación positiva entre la agresividad y la señal funcional en el hipocampo izquierdo; b) Diagrama de caja que muestra un incremento de la actividad funcional (eje y) en función del grado de agresividad (eje x) en dicha área.

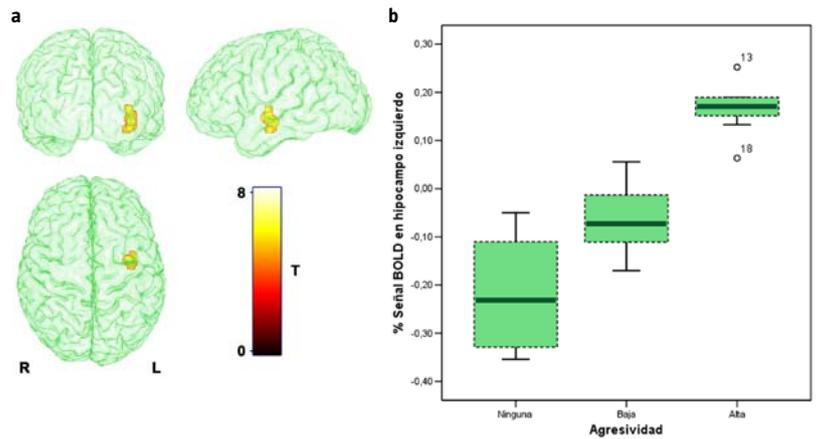
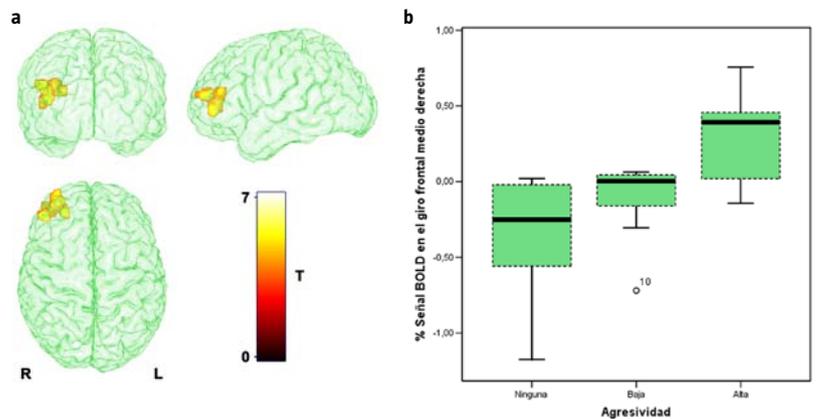


Figura 2. a) Áreas de correlación positiva entre la agresividad y la señal funcional en el giro frontal medio derecho; b) Diagrama de caja que muestra hiperactividad funcional (eje y) en función del grado de agresividad (eje x) en esta área.



Por su parte, el lóbulo frontal se ha relacionado también con el desarrollo de conductas agresivas tanto en pacientes con enfermedades neurodegenerativas como en pacientes con daño cerebral adquirido [22]. En un estudio sobre veteranos heridos en la guerra de Vietnam, se ha observado que los soldados con lesiones en el lóbulo frontal se mostraban en promedio un 10% más agresivos que otros soldados con daños en otras regiones cerebrales [23]. Algunos estudios han comprobado que la asociación entre el grado de violencia y la actividad

metabólica frontal responde a una relación inversa, lo que indica que los comportamientos agresivos se ven potenciados en sujetos con disfunciones funcionales significativas en esta área [24]. En nuestro estudio, observamos un incremento de la activación en la circunvolución frontal media derecha en aquellos pacientes que describen un comportamiento más agresivo. Este hecho podría explicarse por las características fenotípicas de la muestra, pues los pacientes con alucinaciones auditivas crónicas muestran patrones definidos de hiperactivación frontal [25], especialmente cuando se someten a estimulación emocional externa [17]. Queda por dilucidar si esta relación se presenta sólo en pacientes con esquizofrenia o si, además, está presente también en la población general.

Contrariamente a lo esperado, no se han encontrado cambios hemodinámicos en la región de la amígdala en función del grado de agresividad. Aunque algunos trabajos previos sí han demostrado esta modulación [20], otros estudios más recientes que utilizan técnicas de RMf en estado de reposo sugieren la existencia de complejos circuitos neuronales que muestran patrones de conectividad heterogéneos, lo que evidencia cambios en la conectividad funcional entre esta región y la corteza prefrontal [26]. Estos circuitos muestran una desconexión entre la corteza ventromedial y la amígdala, lo que explicaría que las alteraciones en la región frontal podrían ser primarias respecto a la amígdala, fallando así en su papel inhibitorio sobre dicha región. Pese a esta desconexión, sigue existiendo una falta de criterio para definir si el papel de la amígdala en la agresividad se caracteriza por hipoprotección [27] o hiperactivación [28]. Además, se ha visto cómo la activación de la amígdala se incrementa en pacientes con alucinaciones auditivas en comparación con pacientes sin alucinaciones [29], lo que podría explicar la falta de potencia estadística para detectar alteraciones significativas de la señal BOLD en esta región.

En relación con el método de valoración de la agresividad, en este estudio se ha utilizado el ítem 'hostilidad' de la BPRS. Pese a que existen escalas específicas para medir estos comportamientos, como la *Overt Aggression Scale* [30] o la *Health of the Nation Outcome Scales* [31], la escala utilizada presenta la ventaja de ser muy habitual en la rutina clínica y no requiere una preparación especial por parte del especialista a la hora de valorar al paciente, al tiempo que muestra unos valores de correlación muy altos ($r = 0,87$) [32] para la valoración de la agresividad en comparación con las escalas específicas de estas conductas.

Entre las limitaciones de este estudio está el uso de un número de muestras relativamente pequeño, que puede haber limitado la capacidad para detectar otras correlaciones significativas en áreas diferentes y potencialmente relevantes. En segundo lugar, se ha escogido un filtro de agrupación con un tamaño de al menos 35 vóxeles. Aunque este valor se obtiene cuantitativamente para cada modelo estadístico, su elección puede haber generado falsos negativos, especialmente en regiones pequeñas constituidas por un escaso número de vóxeles. De todas formas, nuestro interés en minimizar resultados espurios justifica la elección de este umbral. Por último, todos los participantes estaban medicados en el momento de la exploración por RM con un amplio espectro de medicamentos, incluyendo antipsicóticos típicos y atípicos, lo que puede haber influido en el nivel basal de metabolismo en cada caso.

En conclusión, nuestro trabajo muestra la presencia de diferencias significativas en el procesamiento emocional de pacientes con esquizofrenia y alucinaciones auditivas crónicas en función del grado de agresividad notificado. Parece probado así que el uso de muestras de estudio con fenotipos muy homogéneos es una buena aproximación al estudio de los diferentes síntomas neurológicos y conductuales asociados a esta enfermedad. La observación de anomalías funcionales en regiones encargadas del procesamiento emocional y cognitivo no hace sino remarcar la utilidad de este y otros biomarcadores de imagen en el entendimiento de los aspectos neurobiológicos de las conductas violentas en la esquizofrenia.

Bibliografía

1. Katz P, Kirkland FR. Violence and social structure on mental hospital wards. *Psychiatry* 1990; 53: 262-77.
2. Link BG, Stueve A. Psychotic symptoms and the violent/illegal behavior of mental patients compared to community controls. Chicago: University of Chicago Press; 1994.
3. Arango C, Calcedo-Barba A, González-Salvador, Calcedo-Ordóñez A. Violence in inpatients with schizophrenia: a prospective study. *Schizophr Bull* 1999; 25: 493-503.
4. Cuevas-Esteban J, Campayo A, Gutiérrez-Galve L, Gracia-García P, López-Antón R. Fundamentos y hallazgos de la neuroimagen en la esquizofrenia: una actualización. *Rev Neurol* 2011; 52: 27-36.
5. Monahan J, Steadman HJ, Silver E, Appelbaum P, Robbins P, Mulvey E, et al. Rethinking risk assessment. The MacArthur study of mental disorder and violence. New York: Oxford University Press; 2001.
6. Kumari V, Aasen I, Taylor P, Ffytche DH, Das M, Barkataki I, Goswami S, et al. Neural dysfunction and violence in schizophrenia: an fMRI investigation. *Schizophr Res* 2006; 84: 144-64.
7. Soyka M. Neurobiology of aggression and violence in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011; 37: 913-20.
8. Wallace C, Mullen P, Burgess E. Criminal offending in schizophrenia over a 25-year period marked by deinstitutionation.

- nalization and increasing prevalence of comorbid substance use disorders. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 716-27.
9. Bhakta SG, Zhang JP, Malhotra AK. The COMT Met158 allele and violence in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2012; 140: 192-7.
 10. Tonkonogy JM. Violence and temporal lobe lesion: head CT and MRI data. *J Neuropsychiatry* 1991; 3: 189-96.
 11. Naudts K, Hodgins S. Neurobiological correlates of violent behaviors among persons with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006; 32: 562-72.
 12. Moya-Albiol L. Bases neurales de la violencia humana. *Rev Neurol* 2004; 38: 1067-75.
 13. Cannon M, Jones P. Schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 604-13.
 14. González JC, Aguilar EJ, Berenguer V, Leal C, Sanjuán J. Persistent auditory hallucinations. *Psychopathology* 2006; 39: 120-5.
 15. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The Global Assessment Scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 766-71.
 16. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962; 10: 799-812.
 17. Sanjuan J, Lull JJ, Aguilar EJ, Martí-Bonmati L, Moratal D, González JC, et al. Emotional words induce enhanced brain activity in schizophrenic patients with auditory hallucinations. *Psychiatry Res* 2007; 15: 154: 21-9.
 18. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 2002; 15: 273-89.
 19. Antonova E, Sharma T, Morris R, Kumari V. The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophr Res* 2004; 70: 117-45.
 20. Volavka J. *Neurobiology of violence*. 2 ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 2002.
 21. Yang Y, Raine A, Han CH, Schug RA, Toga AW, Narr KL. Reduced hippocampal and parahippocampal volumes in murderers with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010; 182: 9-13.
 22. Blair RJ, Cipolotti L. Impaired social response reversal. A case of 'acquired sociopathy'. *Brain* 2000; 123: 1122-41.
 23. Grafman J, Schwab K, Warden D, Pridgen A, Brown HR, Salazar AM. Frontal lobe injuries, violence, and aggression: a report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology* 1996; 46: 1231-8.
 24. Goyer PF, Andreason PJ, Semple WE, Clayton AH, King AC, Compton-Toth BA, et al. Positron-emission tomography and personality disorders. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10: 21-8.
 25. Shergill SS, Brammer MJ, Amaro E, Williams SC, Murray RM, McGuire PK. Temporal course of auditory hallucinations. *Br J Psychiatry* 2004; 185: 516-7.
 26. Hoptman MJ, D'Angelo D, Catalano D, Mauro CJ, Shehzad ZE, Kelly AM, et al. Amygdalofrontal functional disconnectivity and aggression in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2010; 36: 1020-8.
 27. Jones AP, Laurens KR, Herba CM, Barker GJ, Viding E. Amygdala hypoactivity to fearful faces in boys with conduct problems and callous-unemotional traits. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 95-102.
 28. Coccaro EF, McCloskey MS, Fitzgerald DA, Phan KL. Amygdala and orbitofrontal reactivity to social threat in individuals with impulsive aggression. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 168-78.
 29. Escartí MJ, De la Iglesia-Vayá M, Martí-Bonmati L, Robles M, Carbonell J, Lull JJ, et al. Increased amygdala and parahippocampal gyrus activation in schizophrenic patients with auditory hallucinations: an fMRI study using independent component analysis. *Schizophr Res* 2010; 117: 31-41.
 30. Yudofsky SC, Silver JM, Jackson W, Endicott J, Williams D. The Overt Aggression Scale for the objective rating of verbal and physical aggression. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 35-9.
 31. Wing JK, Curtis RH, Beevor AS. HoNOS: Health of the Nation Outcome Scales. Report on research and development. London: Royal College of Psychiatrists Research Unit; 1996.
 32. Wing JK, Beevor AS, Curtis RH, Park SB, Hadden S, Burns A. Health of the Nation Outcome Scales (HoNOS). Research and development. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 11-8.

Functional neuroimaging in the study of aggressive behaviour in patients with schizophrenia

Introduction. Although aggressive behaviours are not always very highly prevalent in schizophrenia, their occurrence does represent a significant problem for patients and those around them. Although neuroimaging studies have made it possible to further our knowledge of the biology of these behaviours, there is still a notable degree of clinical heterogeneity in the study samples that makes it difficult to obtain conclusive results that can be compared with each other.

Aim. To determine whether there are variations in the brain activity, as measured with functional magnetic resonance imaging, of a homogenous group of patients with schizophrenia and aggressive behaviour.

Patients and methods. The sample consisted of 32 patients with refractory schizophrenia and auditory hallucinations selected for the study. The subjects were submitted to a functional magnetic resonance imaging examination using an auditory paradigm with emotional stimulation, while the degree of aggressiveness was measured by means of the Brief Psychiatric Rating Scale.

Results. Significant correlations were found between functional activation and the degree of aggressiveness, which show focal hyperactivations in patients with a greater association to violent behaviours. The areas identified were located in the left hippocampus ($p < 0.003$, corrected) and in the right medial frontal gyrus ($p < 0.004$, corrected).

Conclusions. This study determines the association between the degree of aggressiveness and certain regions in the brain that are responsible for cognitive and emotional processing in a phenotypically very homogenous group of patients with chronic auditory hallucinations and schizophrenia. This alteration of the neuronal circuits can favour loss in the processes involved in empathy and sensitivity, thus favouring the appearance of aggressive behaviours.

Key words. Aggressiveness. Biomarkers. Functional magnetic resonance imaging. Neuroimaging. Schizophrenia.