

## ALTERACIONES MORFOLOGICAS DEL CORPUS CALLOSUM EN ESQUIZOFRENICOS

ALICIA B. MERLO, EDUARDO F. ALBANESE, MARCELO GALARZA, ELBA B. TORNESE, ANTONIO J. DI RIENZO, RICARDO F. ROMAN, ELENA E. GOMEZ, TOMAS A. MASCITTI, ALFONSO M. ALBANESE

*Facultad de Medicina, Universidad del Salvador; Facultad de Farmacia y Bioquímica y Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires; Hospital Dr. Braulio Moyano; Fundación Dr. Antonio Di Rienzo, Buenos Aires*

**Resumen** El objetivo del presente trabajo es el estudio de la superficie del corpus callosum (CC) y de la relación de ésta con su perímetro en el plano sagital medio de imágenes de resonancia magnética en dos grupos de sujetos femeninos, diestros, apareados por la edad, uno integrado por 25 controles y otro por 31 esquizofrénicas residuales (DSM IV), a fin de determinar probables alteraciones en las esquizofrénicas. Cada grupo fue dividido en los sub-grupos:  $E \leq 54$  (con edades de 40 a 54 años), y  $E > 54$  (mayores de 54 a 68 años). Las medias  $\pm$  ES ( $\text{cm}^2$ ) de las superficies del CC de controles  $E \leq 54$  y  $E > 54$  son respectivamente  $7,09 \pm 0,42$  y  $8,97 \pm 0,62$  ( $p < 0,01$ ) y de las esquizofrénicas  $E \leq 54$  u  $E > 54$   $7,61 \pm 0,24$  y  $6,60 \pm 0,29$  ( $p < 0,05$ ). Entre ambos sub-grupos  $E > 54$  la diferencia es significativa ( $p < 0,01$ ). Las significaciones fueron determinadas por análisis de varianza. Las correlaciones ( $r$ ), entre edad y superficie, calculadas con la totalidad de casos de cada grupo, son:  $0,55$  ( $p < 0,05$ ) en controles y  $-0,45$  ( $p < 0,02$ ) en esquizofrénicas. Se concluye que con el incremento de la edad en las esquizofrénicas disminuye significativamente la superficie del CC alterándose la proporcionalidad entre superficie y perímetro, mientras que en las controles el incremento de ambos permite conservar tal proporcionalidad.

**Palabras claves:** esquizofrenia, corpus callosum, Resonancia Magnética Nuclear

Los datos de estudios morfológicos del corpus callosum (CC), la principal estructura comisural del cerebro, son de interés en la esquizofrenia desde que una de las hipótesis más aceptadas sobre los mecanismos de esta patología es la disfunción interhemisférica.<sup>1,2</sup> Los hallazgos publicados sobre el tema no siempre son coincidentes<sup>3-9</sup> y, por lo tanto, se justifica la realización de nuevos estudios.

En el presente trabajo se estudiaron la superficie y el perímetro del CC en imágenes de resonancia magnética (RM) del plano sagital medio del cerebro de pacientes esquizofrénicas residuales de nuestro medio, agrupadas en dos rangos de edades con el fin de determinar probables alteraciones en las esquizofrénicas.

## Materiales y métodos

Se estudiaron sujetos de sexo femenino, diestros, apareados por edad (rango de edad: 40 y 68 años), 25 casos en el grupo control (edad media  $\pm$  ES:  $54,52 \pm 1,47$  años) y 31 casos en el grupo esquizofrénico (edad media  $\pm$  ES:  $54,71 \pm 1,41$  años). Ninguno padecía enfermedad neurológica. Ni había recibido tratamiento con corticoides por lo menos durante 30 días previos al estudio. Las pacientes presentaban diagnóstico de esquizofrenia residual según criterios del DSM IV y tratamiento por neurolépticos pero no electroconvulsivo. En controles y esquizofrénicas se obtuvo por resonancia magnética (RM) la imagen en tiempos cortos de alta señal (T1 weighted image) del corte del plano sagital medio del cerebro para determinar la superficie total ocupada por el cerebro y, separadamente, la correspondiente al corpus callosum y también su perímetro. El registro de la totalidad de las imágenes se hizo en forma normalizada identificándose inequívocamente al plano sagital medio por la presencia del Acueducto de Silvio y estructuras óseas de la línea media.

Recibido: 22-VI-97

Aceptado: 25-VI-97

**Dirección postal:** Dra. Alicia Merlo, Facultad de Medicina, Universidad del Salvador, Tucumán 1845, 1050 Buenos Aires, Argentina



Para la medición de las superficies de los cortes se utilizó una adaptación de un método desarrollado en nuestro laboratorio<sup>10, 11</sup> confiable por la repetibilidad de los resultados. A tal efecto cada imagen de RM fue proyectada ampliada y dibujada con su respectiva escala de referencia de longitudes. Los dibujos fueron realizados por un mismo autor desconociendo al momento de hacerlo si dibujaba imágenes de controles o esquizofrénicas. Se obtuvieron dos fotocopias de cada dibujo. Sobre el papel de una de las fotocopias por fuera del dibujo de las imágenes se delimitaron 5 superficies circulares que, de acuerdo a la escala proyectada correspondían en el original a 3,14 cm<sup>2</sup>. Se recortaron esas superficies de áreas conocidas, se pesó cada una en balanza analítica, se promedió su peso y se calculó el peso correspondiente a 1 cm<sup>2</sup> de superficie en la imagen. Se recortaron las zonas correspondientes a las imágenes en estudio y se pesaron. Con la referencia del peso de la unidad de superficie y el peso correspondiente a la zona se calculó la superficie de la misma. La uniformidad del papel de fotocopia fue corroborado para cada hoja a través del cálculo de los coeficientes de variación del peso de las 5 superficies circulares de área conocida que no superó el 2% en ningún caso.

El perímetro del CC se midió en la otra fotocopia en base a la escala de longitud que acompañaba a la imagen, teniendo en cuenta el número de pasos equidistantes 1 mm que debía recorrerse en la escala y el número que requería el recorrido de la longitud del perímetro de la imagen. Las operaciones de medición de superficies y de perímetros se hicieron por duplicado promediándose los valores obtenidos. Se descartaron si ambas mediciones diferían en 2% o más.

Se determinó para cada caso la superficie total ocupada por el cerebro (considerándose como su límite caudal el borde ventral del diencéfalo), la del CC en particular y el porcentaje de la superficie total ocupada por el CC en el corte. Se midió para cada caso el perímetro del CC y se lo comparó con el perímetro mínimo capaz de contener la superficie medida. Para el cálculo del perímetro mínimo se consideró la longitud de la circunferencia que limitaba a un círculo de área igual a la medida. Se eligió la longitud de la circunferencia para la comparación con el perímetro del CC porque su valor corresponde al menor perímetro que puede encerrar a una determinada superficie.

Se determinó a tal efecto la relación que denominamos Diferencia % con el perímetro mínimo (DIF%) siendo:

$$DIF\% = \frac{(\text{perímetro medido} - \text{perímetro mínimo})}{(\text{perímetro medido} + \text{perímetro mínimo})} \times 100$$

Este cálculo tuvo por único objetivo determinar si con la edad y/o la patología se modificaba la proporción superficie/perímetro del CC.

Cada grupo se dividió en dos sub-grupos, uno con edades de 40 a 54 años ( $E \leq 54$ ) y otro desde más de 54 hasta 68 años inclusive ( $E > 54$ ). El límite de 54 años se eligió teniendo en cuenta que corresponde al punto medio del intervalo de edades de los sujetos estudiados (40-68 años). La edad de los controles (media  $\pm$  ES) del sub-grupo  $E \leq 54$  ( $n = 14$ ) es  $49,50 \pm 1,23$  años y la del sub-grupo  $E > 54$  ( $n = 11$ ) de  $60,91 \pm 1,39$  años. La edad de las pacientes esquizofrénicas (media  $\pm$  ES) del sub-grupo  $E \leq 54$  ( $n = 13$ ) es de  $47,08 \pm 1,50$  años y el tiempo de internación (media  $\pm$  ES) de  $22,85 \pm 2,83$  años; y la edad del sub-grupo  $E > 54$  ( $n = 18$ ) es de  $60,22 \pm 0,82$  años y el tiempo de internación (media  $\pm$  ES) de  $27,89 \pm 1,96$  años.

Los valores, de sujetos controles por un lado y de pacientes esquizofrénicas por el otro, fueron agrupados en los 2 sub-grupos ( $E \leq 54$  y  $E > 54$ ) según el rango de edades. Con los valores individuales obtenidos correspondientes a cada sub-grupo se determinó la media  $\pm$  ES. Las significaciones estadísticas de las diferencias entre valores de los sub-grupos se obtuvieron mediante análisis de varianzas.

Se calcularon separadamente para controles y esquizofrénicas (rango de edad 40-68 años) con los valores de la totalidad de las integrantes (grupo control:  $n = 25$ ; grupo esquizofrénico  $n = 31$ ) los coeficientes de correlación de Pearson ( $r$ ) y de Spearman ( $r_s$ ) entre edades y valores de superficie, entre edades y perímetros y entre edades y DIF%.

Se calculó la  $r$  con el fin de determinar el grado de la relación entre la proporcionalidad de la modificación de ambas variables y la  $r_s$  para determinar la relación entre las posiciones que ocupa cada valor.

## Resultados

Los valores medios de las áreas del CC de controles y de esquizofrénicas se muestran en la figura 1. Las áreas de ambos sub-grupos, control y esquizofrénico,  $E \leq 54$  no difieren significativamente entre sí. El sub-grupo control  $E > 54$  presenta valores significativamente ( $p < 0,01$ ) más elevados que el resto de los subgrupos y el sub-grupo esquizofrénico  $E > 54$  los valores significativamente ( $p < 0,01$ ) más bajos. Por lo tanto el valor de la superficie de corte del CC se encuentra aumentado con el incremento de la edad en los controles y disminuido en las esquizofrénicas.

El porcentaje de superficie del CC dentro de la superficie total del corte se muestra en la figura 2. En los controles resulta significativamente ( $p < 0,01$ ) más alto para el sub-grupo  $E > 54$  con relación al correspondiente sub-grupo  $E \leq 54$ . En



cambio en las esquizofrénicas, el sub-grupo E > 54 muestra un porcentaje significativamente ( $p < 0,05$ ) menor al correspondiente sub-grupo E ≤ 54. Consecuentemente, el porcentaje de superficie del CC en los controles de E > 54 es significativamente ( $p < 0,01$ ) más elevado que en el sub-grupo esquizofrénico correspondiente. Controles y esquizofrénicos de E ≤ 54 no difieren significativamente.

Los valores (media ± ES) del perímetro del CC correspondientes a los distintos sub-grupos controles y esquizofrénicos se muestran en la figura 3. Se observan diferencias significativas sólo en-

tre los sub-grupos control E ≤ 54 y E > 54 ( $p < 0,05$ ), correspondiendo a este último el valor más elevado.

Los valores de las DIF% de los controles y de las pacientes esquizofrénicas se muestran en la figura 4. Como puede observarse, en ella no se encuentran diferencias significativas entre la DIF% de los sub-grupos control E ≤ 54, control E > 54 y esquizofrénico E ≤ 54. El grupo esquizofrénico E > 54 presenta una DIF% significativamente ( $p < 0,01$ ) más elevada que el resto de los sub-grupos, indicativo de un perímetro mayor en relación a su superficie.

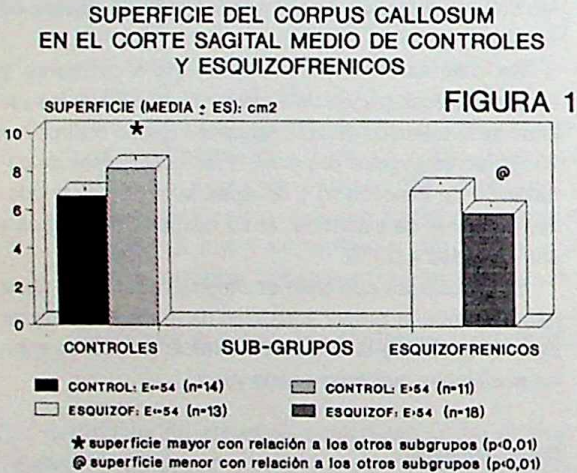


Figura 1

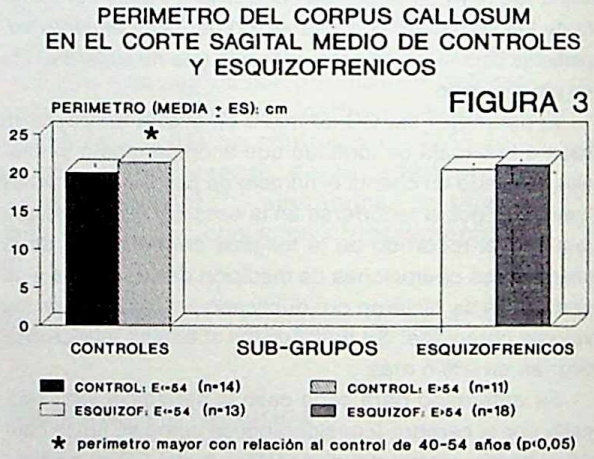


Figura 3

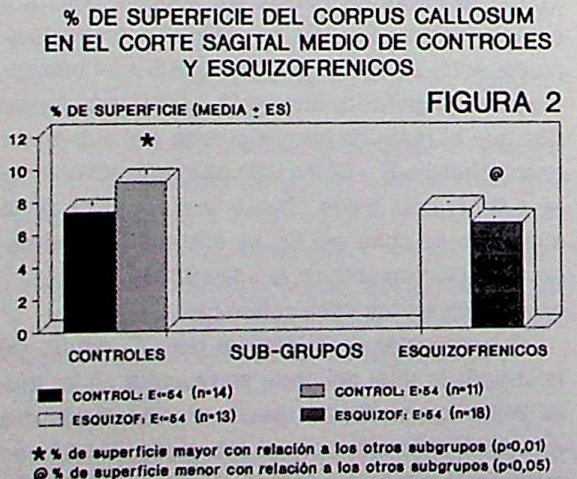


Figura 2

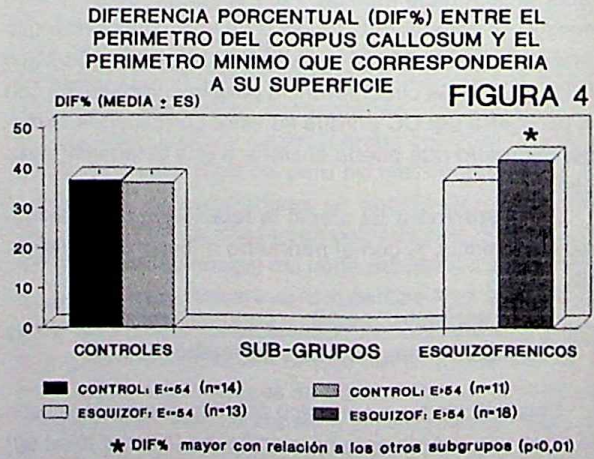


Figura 4



Los coeficientes de correlación entre edad y superficie del CC del grupo control resultaron con signo positivo:  $r: 0,59$  ( $p < 0,05$ );  $rS: 0,63$  ( $p < 0,05$ ), indicando que el área de corte del plano sagital medio del CC se incrementa con la edad.

En el grupo esquizofrénico resultaron estadísticamente significativas las correlaciones entre edad y superficie ( $r: -0,45$   $p < 0,05$ ;  $rS: -0,46$   $p < 0,05$ ) indicando por su signo negativo que el área de corte del CC, a diferencia de lo observado en los controles, disminuye con el incremento de la edad.

En el grupo control, pero no en el grupo esquizofrénico, resultaron también estadísticamente significativas la correlación entre edad y perímetro ( $rS: 0,40$   $p < 0,05$ ). No resultaron estadísticamente significativas las correlaciones entre edad y DIF%.

En el grupo esquizofrénico resultaron estadísticamente significativas las correlaciones entre edad y DIF% ( $r: 0,54$   $p < 0,01$ ;  $rS: 0,58$   $p < 0,01$ ).

## Discusión

Los resultados de este trabajo, realizado en sujetos femeninos, diestros, muestran que las esquizofrénicas residuales del rango de edad más elevado difieren de sus respectivas controles en una significativamente menor superficie del CC en el plano sagital medio del cerebro. Esta menor superficie no está acompañada de una disminución del perímetro por lo que la forma del CC de estas pacientes se modifica en relación a la de las controles. La observación de las imágenes del CC pareciera sugerir que el exceso de perímetro del CC es consecuente al adelgazamiento de la superficie que éste ocupa en el corte y/o a la aparición de algunas sinuosidades del borde que no fueron objeto del presente estudio.

Entre las causales de las diferencias significativas halladas en el corpus callosum de las esquizofrénicas del sub-grupo  $E > 54$ , con relación a su respectivo control, no pueden descartarse la influencia de factores tales como el tratamiento con neurolépticos y los largos períodos de internación.

Los resultados de la bibliografía son disímiles. En sujetos esquizofrénicos femeninos, Hauser et al indican disminución de la superficie del CC mientras que Nasrallah et al y Raine et al encontraron aumento de la misma. En estos trabajos el

promedio de edad de los pacientes era de 33 años, inferior al de los grupos estudiados en el presente trabajo.

## Summary

### *Morphological alterations of corpus callosum in schizophrenia*

Morphological brain alterations have long been noted in schizophrenia, although it is unclear whether they are a consequence of an early disturbance in brain development or represent a deterioration of a normal brain structure. The purpose of the present study is to establish a relationship between corpus callosum (CC) surface and perimeter. A female right handed schizophrenic group ( $n = 31$ ) was compared with a control group ( $n = 25$ ) of comparable sex, age (range: 40-68 years) and handedness on measures of the CC area from a midsagittal T1 weighted image magnetic resonance imaging. Patients completed DSM IV criteria for Residual Schizophrenia. Patients with a known history of brain injury or neurologic illness were excluded. All had received neuroleptic drugs but no electroconvulsive treatment. Control and schizophrenic groups were subdivided into two age-ranges ( $E1 \leq 54$  years and  $E2 > 54$  years).

Mean  $\pm$  SE ( $\text{cm}^2$ ) of CC surface in controls  $E \leq 54$  and  $E > 54$  were respectively  $7.09 \pm 0.42$  and  $8.97 \pm 0.62$  ( $p < 0.01$ ) and in schizophrenics  $E \leq 54$  and  $E > 54$  were respectively  $7.61 \pm 0.24$  and  $6.60 \pm 0.29$  ( $p < 0.05$ ). Among control and schizophrenic  $E > 54$  sub-groups there were significant differences ( $p < 0.01$ ). Statistically significant differences among sub-group values were obtained through analysis of variance.

Correlation coefficient ( $r$ ) between age and surface in control and schizophrenic groups were respectively  $0.55$ ;  $p < 0.05$  and  $-0.45$ ;  $p < 0.02$ .

Our results provide evidence that chronic female schizophrenic patients have diminished CC surface and altered proportionality among surface and perimeter, that increases with age. However, in the control group, there is an increment of corpus callosum surface without altered perimeter proportionality.

## Bibliografía

1. Gur RE. Left hemispheric dysfunction and left hemispheric overactivation in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1978; 87: 226-38.
2. Gruzellier JH. Hemispheric asymmetries of function



- in psychopathology. Flor-Henry P. (eds). New York: Elsevier-North Holland Biomedical Press, 1979.
3. Hauser P, Dauphinais D, Berrettini W, DeLisi L, Gelernter J, Post R. Corpus callosum dimensions measured by MRI in bipolar affective disorder and schizophrenia. *Biol-Psychiatry* 1989; 26: 659-68.
  4. Matthew RJ, Partain CI, Prakash R, Kulkarni MV, Logan TP, Wilson WH. A study of the septum pellucidum and corpus callosum in schizophrenia. *Acta Psychiat Scand* 1985; 72: 414-21.
  5. Nasrallah HA, Andreasen NC, Coffman JA. A controlled magnetic resonance imaging study of corpus callosum thickness in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1986; 21: 274-82.
  6. Raine A, Harrison GN, Reynolds GP, Sheard C, Cooper JE, Medley I. Structural and functional characteristics of the corpus callosum in schizophrenics, psychiatric controls and normal controls. *Arch Gen Psychiatry* 1990. 47: 1060-4.
  7. Rossi A, Stratta P, Gallucci M, Passariello R, Casacchia M. Quantification of corpus callosum and ventricles in schizophrenia with nuclear magnetic resonance imaging: a pilot study. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 99-101.
  8. Woodruff RW, Pearlson GD, Geer MJ, Chilcoat HD. A computerized magnetic resonance imaging of corpus callosum morphology in schizophrenia. *Psychol Med* 1993; 23: 45-56.
  9. Woodruff RW, Mc Manus IC, David AS. Meta-analysis of corpus callosum size in schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1995; 58: 457-61.
  10. Albanese E, Merlo A, Albanese A, Gómez E. Anterior speech region: asymmetry and weight-surface correlation. *Arch Neurol* 1989; 46: 307-10.
  11. Albanese A, Merlo A, Mascitti T, Tornese E, Gómez E, Konopka H, Albanese E. Inversion of the hemispheric laterality of the anterior cingulate gyrus in schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1995; 38: 13-21.

- - -

*Science in its most fundamental form is the process by which we make discoveries about the world -like the atom or the gene- that precede practical inventions. At its core, science is a way of thinking -making judgments, often creative ones, that are based on evidence, not on desires, received beliefs, or hearsay. Thinking in this way is not unique to natural sciences; it is important for many disciplines. But the pursuit of evidence, through experiment and observation, is the lifeblood of science.*

La ciencia en su forma más fundamental es el proceso a través del cual se hacen descubrimientos sobre el mundo -como el átomo o el gen- los cuales preceden a los inventos prácticos. En esencia, la ciencia es una forma de pensar -de tomar decisiones, muchas veces creativas, que se basan sobre evidencias, no sobre deseos, creencias o rumores. Pensar de esa manera no es único de las ciencias naturales; es importante para muchas disciplinas. Pero buscar evidencias, a través de experimentos y observación, es el alma de la ciencia.

Harold Varmus

*Harvard University Commencement Address, June 6, 1996*