

Neurological soft sign e misurazioni cerebrali indagate mediante RMN in pazienti schizofrenici

Neurological soft signs and cerebral measurement investigated by means of MRI in schizophrenic patients

M. PAOLEMILI
A. QUARTINI
R. CLEMENTE
S. GHERARDELLI
C. DI BIASI*
G.F. GUALDI*
G. BERSANI

Dipartimento di Scienze Psichiatriche e Medicina Psicologica, Università di Roma "La Sapienza"; * I Clinica Medica Unità TC-RMN, Università di Roma "La Sapienza"

Key words

Schizophrenia • MRI • Neurological Soft Signs • Evan's Index • Verm cerebellar atrophy • Third ventricle width • Interuncal distance

Correspondence: Dr. Giuseppe Bersani, Dipartimento di Scienze Psichiatriche e Medicina Psicologica, Università di Roma "La Sapienza", viale dell'Università 30, 00185 Roma, Italy
giuseppe.bersani@uniroma1.it

Summary

Background and aims

The direct study of the cerebral structure and functions in vivo in patients with schizophrenia, made possible by the development and subsequent application of neuroimaging techniques, has suggested the existence of an anatomic substrate related to the illness. Many results have encouraged research toward a hypothesis of real alterations of the brain involved in the pathogenesis of schizophrenia. These alterations could be due to disgenetic events, altered migration or differentiation of nerve cells, or neuronal degeneration with premature apoptosis.

Evidence of a cerebral implication in schizophrenia is also suggested by confirmation of neurological soft signs. These are non-specific neurological signs of functional, motor, sensorial and integrative type that, currently, can not be ascribed to an exact area of lesion in Central Nervous System (CNS). Despite this evidence, data in the literature concerning the relationship between cerebral alterations, investigated by means of Magnetic Resonance Imaging (MRI), and Neurological Soft Sign (NSS) suggest the existence of most interested brain areas.

The aim of this study was to investigate, by means of MRI, the quantitative alterations of cortical (frontal area and verm cerebellar linear measurements) and subcortical structures (hippocampal and third ventricle linear measurements) and their correlation with NSS in a sample of schizophrenic patients.

Materials and methods

The study sample consisted of 33 male chronic schizophrenic inpatients undergoing MRI. The mean age of the subjects was 32.55 ± 8.37 years (mean duration of illness: 12.55 ± 7.65 years; mean age at onset: 19.72 ± 5.26 years). Psychiatric diagnoses were determined according to DSM-IV criteria (1994). NSS were evaluated employing an Italian version of the Neurological Evaluation Scale (NES) by Buchanan and Heinrichs. The linear measurements that were taken are as follows: Evans ratio (Fig. 1): defined as the maximum width between the tips of the frontal horns of the lateral ventricles, divided by the maximum transverse intracranial diameter; the maximal distance between the inner table of the skull on the two sides. It is generally assumed to reflect ventricular enlargement of frontal horns. Interuncal index (Fig. 2): defined as the distance between the unci of the temporal lobes. It is generally assumed to reflect hippocampal atrophy. Third ventricle width (Fig. 3): the maximum width of the third ventricle. It is generally assumed to reflect third ventricle enlargement. Cerebellar verm atrophy (Fig. 4): this has been quantified by means of a scale from 0 to 4, with an assigned number which represents the number of sulci that can be identified in the median region.

Results and conclusions

The lateral ventricular enlargement was shown to be correlated with right stereoaagnosia item ($p = 0.001$). Hippocampal atrophy, with right stereoaagnosia item ($p = 0.023$), with forefinger – right thumb opposition ($p = 0.004$), forefinger – left thumb opposition ($p = 0.029$ and face – hand extinction (0.26). Third ventricle enlargement was shown to be correlated with forefinger – right thumb opposition ($p = 0.001$), forefinger – left thumb opposition ($p = 0.021$) and total sensorial integration ($p = 0.012$). Cerebellar atrophy was shown to be correlated with rhythmic drumming item ($p = 0.042$), forefinger – right thumb opposition ($p = 0.007$), forefinger – left thumb opposition ($p = 0.026$), left specular movements ($p = 0.049$), face-hand extinction ($p = 0.001$), right – left confusion ($p = 0.005$) and with left forefinger-nose index ($p = 0.032$). Results obtained confirm the correlation between NSS and neuroanatomical alterations in schizophrenia.

I dati dell'articolo inviato sono stati presentati all'XI Congresso della Società Italiana di Psicopatologia con un poster.

Introduzione

Da numerosi anni un'area di ricerca si è interessata allo studio della relazione tra le caratteristiche cliniche e neuroanatomiche della schizofrenia. I primi studi al riguardo non furono, però, dirimenti dal momento che le alterazioni cerebrali, riscontrate su base prettamente neuropatologica, non vennero confermate in modo sistematico.

Solo con l'introduzione della TAC prima, e della RMN poi, e dunque con la possibilità di avere immagini dettagliate di una struttura cerebrale vivente si giunge ad una nuova e diversa precisazione di alcune caratteristiche della malattia. I numerosi dati neuromorfologici ottenuti incoraggiano la ricerca verso l'ipotesi di reali alterazioni strutturali del cervello, orientando quindi verso un sempre maggior peso del fattore patogenetico "organico" della malattia. All'origine di queste alterazioni neuromorfologiche sarebbero, secondo alcuni Autori, fenomeni disgenesici, processi di alterata migrazione e differenziazione dei neuroni ¹ o di degenerazione neuronale da apoptosi precoce ². Tra le alterazioni neuromorfologiche rilevate mediante RMN l'aumento volumetrico dei ventricoli cerebrali, espresso in termini di *ventricular brain ratio* (VBR) è, certamente, il dato di più frequente riscontro in gruppi di pazienti schizofrenici ^{3,4}, sebbene la frequente atrofia di regioni corticali e sottocorticali delle aree frontale, temporale e parietale, alterazioni della fisiologica asimmetria cerebrale e l'interessamento del verme cerebellare suggeriscano un quadro disgenesico che si riferisce in modo più specifico, con segni di apparente atrofia, principalmente a queste strutture ⁵⁻⁷. L'evidenza di una reale implicazione cerebrale della malattia è suggerita, inoltre, dal riscontro in pazienti schizofrenici di alterazioni neurologiche minori, cioè di segni che, seppur descritti in numerose patologie psichiatriche ed anche in soggetti sani, sono maggiormente presenti e con caratteristiche di prevalenza nella schizofrenia. Si tratta di segni neurologici aspecifici, detti anche "soft", di ordine funzionale, motorio, sensoriale e/o integrativo che risultano, allo stato attuale, apparentemente non localizzabili in un'area ben precisa di lesione a carico del Sistema Nervoso Centrale (SNC) ed alla cui origine concorrerebbero, dunque, alterazioni in più aree cerebrali. Nonostante queste evidenze, i dati presenti in letteratura sulla possibile relazione tra alterazioni neuromorfologiche evidenziate con le tecniche di *brain imaging* e *Neurological Soft Signs* (NSS), suggeriscono l'esistenza di alcune aree cerebrali maggiormente interessate. Alcuni studi hanno mostrato, ad esempio, correlazioni significative tra ampliamento dei ventricoli cerebrali e NSS in gruppi di pazienti schizofrenici, anche se studi di altri Autori non hanno confermato il risultato. Uno studio interessan-

te è quello di Keshavan et al. in cui si evidenziano associazioni significative tra NSS appartenenti all'area della coordinazione motoria e dimensioni dei nuclei caudati e del cervelletto e tra NSS appartenenti all'area dell'integrazione sensoriale e volume corteccia dorsolaterale prefrontale sinistra ⁸. Interessante è anche il fatto che tali correlazioni siano presenti solo nei soggetti schizofrenici e non nel campione sano o nel campione con psicosi non-schizofreniche.

I NSS sono stati, inoltre, correlati con l'atrofia delle strutture sottocorticali (putamen, talamo e nucleo pallido) da diversi studi come quello di Dazzan et al. ⁹. I dati delle più recenti ricerche nell'origine cerebrale dei NSS sembrano dunque indicativi di localizzazioni predittive di un interessamento corticale, che si aggiunge a quello sottocorticale più studiato in passato.

Obiettivo dello studio

Obiettivo di questo studio è stato di esaminare l'eventuale correlazione in un gruppo di pazienti schizofrenici tra frequenza e gravità di NSS e misure di aree cerebrali sia sottocorticali, quali i diametri del terzo ventricolo e l'atrofia dell'ippocampo, che corticali, per le quali è stata valutata la misura dell'area frontale e l'ampiezza delle principali scissure cerebellari, con riguardo specifico al verme del cervelletto. Per minimizzare la variabilità dovuta al sesso o i possibili effetti dell'età sulle strutture cerebrali, sono stati inclusi in questo studio solo pazienti maschi con età compresa tra i 18 e i 48 anni.

Materiali e Metodi

SOGGETTI

Nello studio sono stati inclusi 33 pazienti maschi ricoverati successivamente presso il reparto degenza uomini della III Clinica Psichiatrica dell'Università di Roma "La Sapienza", di cui 21 con diagnosi di Schizofrenia Cronica, 4 con Disturbo Schizofreniforme, 3 con Disturbo Schizoaffettivo e 5 con Disturbo Psicotico NAS secondo i criteri del DSM-IV. Nel campione sono stati inclusi pazienti senza storia di abuso di sostanze psicoattive, ritardo mentale o malattie neurologiche conosciute. Tutti i pazienti erano in trattamento neurolettico stabilizzato e considerati in grado di fornire il proprio consenso informato alla partecipazione dello studio.

L'età dei pazienti al momento dello studio era compresa tra 19 e 48 anni (media 32,55; DS \pm 8,37), l'età media di esordio di malattia era di 19,72 \pm 5,26 anni e la durata media di malattia, a partire dal primo episodio psicotico, era di 12,55 \pm 7,65 anni (Tab. I).

Tab. 1. Statistica descrittiva del campione in esame (N = 33 soggetti). *Clinical characteristics of the sample.*

| Pazienti schizofrenici (N = 33) | Media | DS |
|---------------------------------|-------|--------|
| Età (anni) | 32,55 | ± 8,37 |
| Durata di malattia (anni) | 12,55 | ± 7,65 |
| Esordio di malattia (anni) | 19,72 | ± 5,26 |

VALUTAZIONE NEUROLOGICA

Il campione è stato valutato per i *Neurological Soft Signs* utilizzando una versione italiana della *Neurological Evaluation Scale* (NES) di Buchanan e Heinrichs (1989). Lo strumento consta di una batteria di 26 *items* di cui 14 valutano separatamente la parte destra e sinistra del corpo. Ciascun item, eccetto quello del riflesso del muso e del riflesso di suzione (valutati con un punteggio sia di 0 che di 2) ha un punteggio graduato in tre punti: 0 = nessuna anomalia; 1 = presenza lieve della anomalia; 2 = presenza marcata della anomalia. La NES è stata impiegata seguendo le istruzioni fornite dagli Autori. Sono stati esaminati i punteggi di frequenza ottenuti ai singoli *items*, distinti per lateralità – quando previsto –, il punteggio totale ottenuto alla scala, come indice di gravità globale dei NSS ed i punteggi ottenuti alle singole aree funzionali di interesse, indici di gravità nelle seguenti aree: *Integrazione Sensoriale* (il cui punteggio è la somma degli *items* *estensione tattile su stimolo bilaterale*, *agrafesia*, *astereognosia*, *confusione destra/sinistra* ed *integrazione audio-visiva*); *Coordinazione Motoria* (il cui punteggio è la somma degli *items* *camminata a tandem*, *prova indice-naso*, *opposizione indice-pollice* e *adiadococinesia*), *Atti motori complessi sequenziati* (il cui punteggio è la somma degli *items* *prova pugno-anello*, *prova pugno-bordo-palmo* e *prova di Ozeretski*).

ACQUISIZIONE E VALUTAZIONE DELLE IMMAGINI RMN

Le scansioni RMN sono state eseguite con apparecchiatura Philips Gyroscan da 1 Tesla. Sono state eseguite sequenze SE, TSE, Flair su piani assiali e coronali. I parametri usati per eseguire sequenze T1 sono stati TR = 550/TE = 15 mentre, per sequenze T2, sono stati usati TR = 3000/TE = 90. Lo spessore di stato variava da 4 a 6 mm con GAP 0,4. La valutazione degli esami RMN è stata condotta da un esperto radiologo in cieco rispetto alle diagnosi dei soggetti. Nelle sequenze assiali SE T1, ritenute più adatte ad uno studio morfologico delle strutture in esame, sono state effettuate le seguenti misurazioni:

Evan's Index (Fig. 1): ottenuto con il rapporto tra il diametro più largo dei corni frontali e il diametro massimo del cranio interno. Questa misurazione è una delle più utilizzate per la valutazione dell'allargamento ventricolare laterale.

Interuncal distance (Fig. 2): è misurata su un piano parallelo al piano bicommissurale a livello della ci-

Fig. 1. Indice di Evan. *Evan's index.*

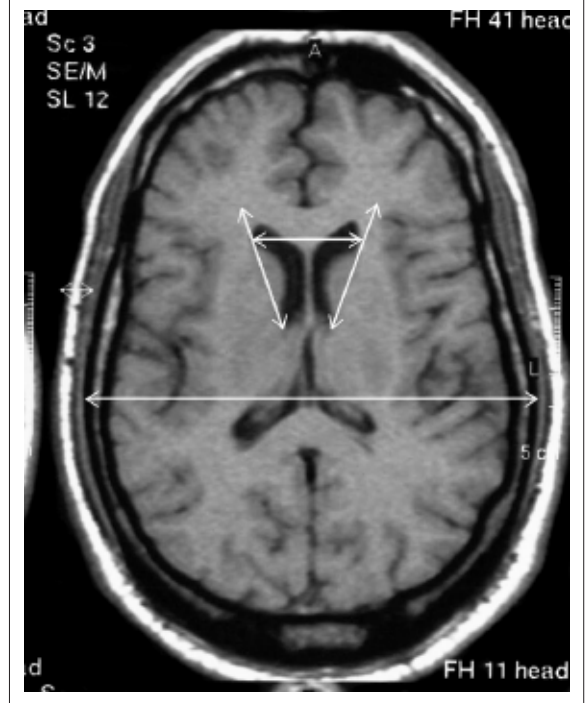


Fig. 2. Distanza tra gli unci. *Interuncal distance.*



sterna soprasellare, come distanza tra gli unci dei lobi temporali. È indice dell'atrofia dell'ippocampo.

Diametro del terzo ventricolo (third ventricle width) (Fig. 3): viene rilevato misurando il diametro massimo del terzo ventricolo, considerando la sezione in cui era visualizzabile il forame di Monro.

Atrofia del verme cerebellare (verm cerebellar atrophy) (Fig. 4): è stata misurata a livello della sezione al di sotto di quella dove era visibile il forame di Monro. La dilatazione sulcale del verme cerebellare anteriore è stata quantificata mediante una scala da 0 a 4, con numero assegnato che rappresenta il numero di solchi individuabili nella regione mediana.

Ogni misura è stata approssimata al più vicino decimillimetro. Le suddette misurazioni sono utilizzate frequentemente in campo neurologico. Essendo misure che rivelano quantitativamente il grado di atrofia di strutture cerebrali vengono adoperate nella diagnostica per immagini di quelle malattie neurologiche che hanno caratteristiche perdite di sostanza e di volume encefalico. Nella valutazione della Sclerosi Multipla¹⁰, della Malattia di Alzheimer¹¹ e delle lesioni ischemiche l'allargamento del terzo ventricolo e l'*Evan's index* sono frequentemente valutati per definire il grado di atrofia della strutture sottocorticali¹². Nella Malattia di Alzheimer di notevole utilità risulta anche l'*interuncal distance* che è un indice affidabile per la valutazione del grado di atrofia dell'ippocampo, atrofia ippocampale che viene anche valutata in caso di de-

Fig. 3. Diametro del terzo ventricolo. *Third ventricle width.*

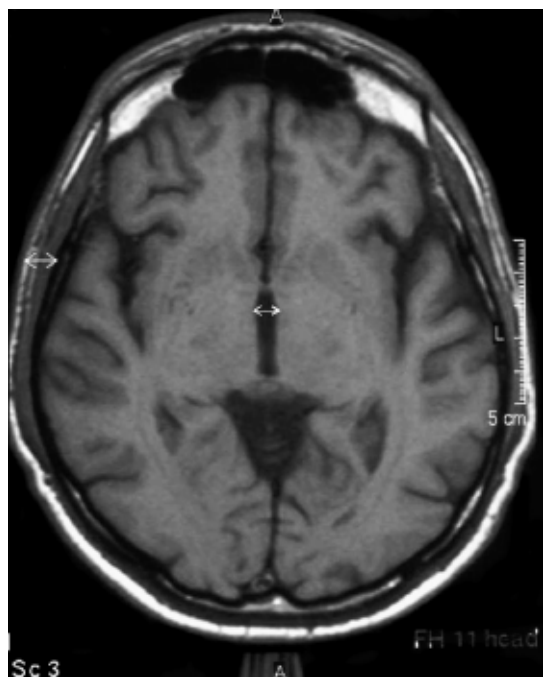
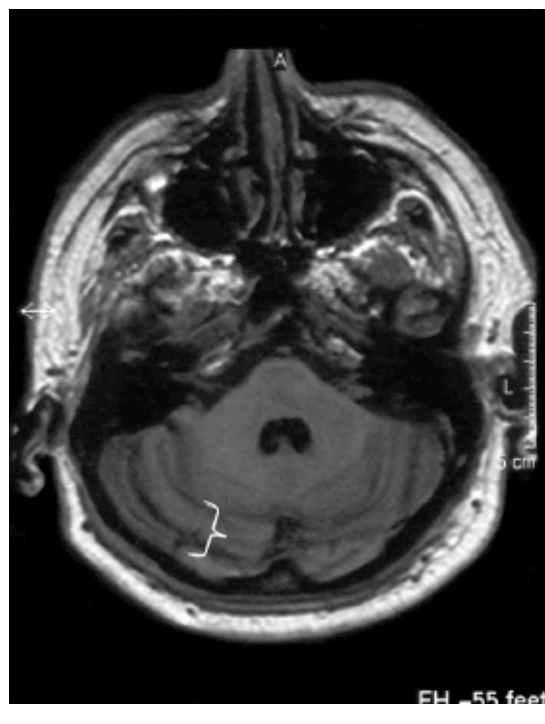


Fig. 4. Atrofia del verme cerebellare. *Verm cerebellar atrophy.*



menza vascolare ischemica sottocorticale¹³. Per la valutazione quantitativa delle alterazioni delle strutture prese in esame da questo studio, è stato quindi ritenuto utile avvalersi di tali indici perché di provata utilità nella misurazione dell'atrofia delle formazioni interessate.

ANALISI STATISTICA

Per verificare l'esistenza di una correlazione fra i valori ottenuti alla NES e le misurazioni di ciascun parametro neuromorfologico si è proceduto con un test di correlazione di Pearson. In ciascuna analisi la significatività statistica convenuta era di $p < 0,05$.

Risultati

I valori medi ottenuti per ciascun parametro neuromorfologico valutato nello studio sono riportati in Tabella II.

Nessuna delle variabili neuromorfologiche esaminate sembra essere dipendente dal punteggio totale della NES. Correlazioni significative sono, invece, state evidenziate a livello di singoli item per ciascuna delle variabili neuromorfologiche in studio.

I risultati evidenziano una correlazione positiva significativamente diversa da zero tra *Evan's index* e Stereoagnosia destra ($p = 0,001$) (Tab. IV).

Tab. II. Analisi descrittiva delle variabili neuromorfologiche esaminate. *Descriptive analysis of the examined neuro-morphological variables.*

| Variabili esaminate | Media | DS |
|------------------------------|-------|---------|
| <i>Interuncal distance</i> | 24,65 | ± 4,108 |
| <i>Evan's Index</i> | 0,25 | ± 0,247 |
| <i>Third ventricle width</i> | 5,97 | ± 1,904 |
| VCA | 0,22 | ± 0,600 |

Tab. III. Punteggio totale e punteggi ottenuti nelle tre aree d'interesse funzionale mediante la *Neurological Evaluation Scale* di Buchanan ed Heinrichs (1989) nel campione esaminato. *Scores obtained on the three areas of functional interest of the "Neurological Evaluation Scale" (Buchanan and Heinrichs, 1989) in the study sample.*

| NES | Media (N = 33) | DS |
|-----------------------------------|----------------|---------|
| Punteggio totale | 26,24 | ± 9,90 |
| Integrazione sensoriale | 2,73 | ± 2,066 |
| Coordinazione motoria | 1,18 | ± 1,550 |
| Atti motori complessi sequenziati | 4,33 | ± 3,323 |

Tab. IV. Correlazioni significative tra singoli *items* della NES (Buchanan e Heinrichs, 1989) e *Evan's index*. *Significant correlations between individual NES (Buchanan and Heinrichs, 1989) items and Evans ratio measurements.*

| Items della NES | <i>Evan's index</i> |
|------------------|---------------------|
| Stereoagnosia dx | p = 0,001 |

L'*interuncal distance* è risultata correlata positivamente con la Stereoagnosia destra (p = 0,023), l'opposizione indice-pollice destro (p = 0,004) e l'opposizione indice-pollice sinistro (p = 0,029) ed infine con la prova di estinzione faccia-mano (p = 0,26) (Tab. V). Risultano correlazioni positive anche tra *third ventricle width* (TVW) e opposizione indice-pollice destro (p = 0,001), opposizione indice-pollice sinistro

Tab. V. Correlazioni significative tra singoli *items* della NES (Buchanan e Heinrichs, 1989) e misure di *Interuncal distance*. *Significant correlations between individual NES (Buchanan and Heinrichs, 1989) items and interuncal index measurements.*

| Items della NES | <i>Interuncal distance</i> |
|---------------------------------|----------------------------|
| Stereoagnosia dx | p = 0,023 |
| Opposizione indice-pollice dx | p = 0,004 |
| Opposizione indice-pollice sx | p = 0,029 |
| Prova di estinzione faccia mano | p = 0,026 |

Tab. VI. Correlazioni significative tra singoli *items* della NES (Buchanan e Heinrichs, 1989) e misure di *third ventricle width* (TVW). *Significant correlations between individual NES (Buchanan and Heinrichs, 1989) items and third ventricle width (TVW) measurements.*

| Items della NES | TVW |
|----------------------------------|-----------|
| Opposizione indice-pollice dx | p = 0,001 |
| Opposizione indice-pollice sx | p = 0,021 |
| Integrazione sensoriale (totale) | p = 0,012 |

(p = 0,021) e, a differenza degli altri parametri neuromorfologici, con un punteggio totale di una delle tre aree d'interesse funzionale: l'integrazione sensoriale (p = 0,012) (Tab. VI).

L'*atrofia del verme cerebellare* è risultata positivamente correlata con gli *item* tamburellamento ritmico (p = 0,042), opposizione indice-pollice destro (p = 0,007), opposizione indice-pollice sinistro (p = 0,026), movimenti speculari sinistri (p = 0,049), estinzione faccia mano (p = 0,001), confusione destra-sinistra (p = 0,005) e con la prova indice-naso sinistra (p = 0,032) (Tab. VII).

Tab. VII. Correlazioni significative tra singoli *items* della NES (Buchanan e Heinrichs, 1989) e misure di *verm cerebellar atrophy* (VCA). *Significant correlations between individual NES (Buchanan and Heinrichs, 1989) items and verm cerebellar atrophy (VCA) measures.*

| Items della NES | VCA |
|-------------------------------|-----------|
| Tamburellamento ritmico | p = 0,042 |
| Opposizione indice-pollice dx | p = 0,007 |
| Opposizione indice-pollice sx | p = 0,026 |
| Movimenti speculari sx | p = 0,049 |
| Estinzione faccia mano | p = 0,001 |
| Confusione destra-sinistra | p = 0,005 |
| Indice-naso sx | p = 0,032 |

Discussione e conclusioni

In letteratura sono disponibili poche applicazioni di *interuncal distance*, *Evan's index*, TVW e *verm cerebellar atrophy* (VCA), gli indici utilizzati da questo studio per le misurazioni cerebrali, alla ricerca psichiatrica¹⁴⁻¹⁶. Tuttavia molti studi di neurologia e neuroradiologia si avvolgono di questi strumenti per la valutazione quantitativa delle alterazioni morfologiche encefaliche in questione. La concordanza dei risultati ottenuti con quelli di precedenti studi dimostrano l'affidabilità di tali misurazioni anche in campo psichiatrico. Si è preferito utilizzare questi indici perché standardizzati e così facilmente confrontabili

con altre ricerche che utilizzino tali metodiche. Un problema frequente, infatti, è la non perfetta riproducibilità e confrontabilità di questo tipo di studi: le determinazioni delle dimensioni delle strutture encefaliche vengono effettuate utilizzando punti di riferimento diversi nella maggior parte dei casi. La peculiarità di questi indici, cioè la necessità di essere misurati sempre nello stesso punto o di essere calcolati mediante un determinato rapporto, li rende invece liberi da errori metodologici e di misurazione.

Dai risultati ottenuti, la principale osservazione che si può dedurre è che tutte le alterazioni morfologiche esaminate sono risultate correlate ad almeno un *Neurological Soft Sign*. Le aree d'interesse funzionale maggiormente coinvolte sono state l'*integrazione sensoriale* e la *coordinazione motoria*, mentre solo un *item* associato all'area degli *atti motori complessi sequenziali*, il tamburellamento ritmico è stato correlato con un'alterazione morfologica. I lavori precedenti non avevano riportato correlazioni tra area degli atti motori complessi sequenziali e alterazioni morfologiche, anche di altre strutture non esaminate in questa ricerca.

Rispetto a studi simili degli ultimi anni, il campione di pazienti esaminati risulta più ampio, più omogeneo per età e costituito da soli pazienti di sesso maschile. Questo ha dato la possibilità di eliminare variabili importanti quali le modificazioni cerebrali correlate all'età e le possibili differenze legate al sesso. In accordo con i lavori di Dazzan et al.⁹ e di Keshavan et al.⁸, nonché con studi precedenti, la presenza di NSS è associata con una riduzione di volume delle strutture sottocorticali e corticali. La cospicua presenza di NSS correlati all'atrofia del ver-

me del cervelletto conferma l'implicazione anche di questa struttura nella patogenesi della schizofrenia e dei *Neurological Soft Signs*. Benché, data la presenza di NSS correlati a più di un'alterazione morfologica, risulta ancora oggi difficile individuare una precisa disfunzione di un'area cerebrale localizzata, probabilmente, e i modelli fisiopatologici più recenti lo confermano, ciò è un'evidenza del ruolo di strutture diverse e di sistemi di trasmettitori diversi ma interagenti tra loro nella patogenesi della schizofrenia o delle condizioni cerebrali predisponenti alla malattia. I risultati ottenuti da questo studio sembrano confermare la teoria del coinvolgimento a più livelli dell'encefalo in fenomeni di tipo disgenetico. Un limite è insito nella natura stessa dei NSS, che impedisce di individuare un'area cerebrale di lesione ben definita.

L'*item stereognosia*, ad esempio, che dovrebbe riferirsi ad alterazioni del lobo parietale, è associato anche ad anomalie di strutture sottocorticali, così come la prova di opposizione indice-pollice destro e sinistro è correlato a molteplici e differenti alterazioni encefaliche. Studi che utilizzano tecniche di *brain imaging* funzionale quali la fRMN^{17,18}, PET^{19,20} e SPECT^{21,22}, che indagano l'attività delle strutture che in questa ricerca risultano alterate dal punto di vista morfologico, concordano nelle valutazioni finali e permetteranno di chiarire maggiormente la correlazione tra NSS, alterazioni morfologiche encefaliche e schizofrenia. L'obiettivo dovrà essere quello di rendere più agevole la comprensione di quali e in che misura i NSS siano correlati maggiormente alla schizofrenia e di come la schizofrenia sia a sua volta in relazione con alterazioni strutturali encefaliche.

Bibliografia

- McGlashan TH, Hoffman RE. *Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity*. Arch Gen Psychiatry 2000;57:637-48.
- Nasrallah H. *Neurodevelopmental pathogenesis of schizophrenia*. Psychiatr Clin North Am 1993;16:269-80.
- DeQuardo JR, Goldman M, Tandon R. *VBR in schizophrenia: relationship to family history of psychosis and season of birth*. Schizophr Res 1996;20:275-85.
- Puri BK, Saeed N, Richardson AJ, Oatridge A, Hajnal JV, Bydder GM. *Schizophrenia syndromes associated with changes in ventricle-to-brain ratios: a serial high-resolution three-dimensional magnetic resonance imaging study in first-episode schizophrenia patients using subvoxel registration and semiautomated quantification*. Int J Clin Pract 2005;59:399-402.
- Kawaguchi S, Ukai S, Shinosaki K, Ishii R, Yamamoto M, Ogawa A, et al. *Information processing flow and neural activations in the dorsolateral prefrontal cortex in the Stroop task in schizophrenic patients. A spatially filtered MEG analysis with high temporal and spatial resolution*. Neuropsychobiology 2005;51:191-203.
- Price G, Bagary MS, Cercignani M, Altmann DR, Ron MA. *The corpus callosum in first episode schizophrenia: a diffusion tensor imaging study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:585-7.
- Shin SE, Lee JS, Kang MH, Kim CE, Bae JN, Jung G. *Segmented volumes of cerebrum and cerebellum in first episode schizophrenia with auditory hallucinations*. Psychiatry Res 2005;138:33-42.
- Keshavan MS, Sanders RD, Sweeney JA, Diwadkar VA, Goldstein G, Pettegrew JW, et al. *Diagnostic specificity and neuroanatomical validity of neurological abnormalities in first-episode psychoses*. Am J Psychiatry 2003;160:1298-304.
- Dazzan P, Morgan KD, Orr KG, Hutchinson G, Chitnis X, Suckling J, et al. *The structural brain correlates of neurological soft signs in AESOP first-episode psychoses study*. Brain 2004;127:143-53.

- ¹⁰ Turner B, Ramli N, Blumhardt LD, Jaspan T. *Ventricular enlargement in multiple sclerosis: a comparison of three-dimensional and linear MRI estimates*. *Neuroradiology* 2001;43:608-14.
- ¹¹ Erkinjuntti T, Lee DH, Gao F, Steenhuis R, Eliasziw M, Fry R, et al. *Temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging in the diagnosis of early Alzheimer's disease*. *Arch Neurol* 1993;50:305-10.
- ¹² Zhu XL, Hamel W, Schrader B, Weinert D, Hedderich J, Herzog J, et al. *Magnetic resonance imaging-based morphometry and landmark correlation of basal ganglia nuclei*. *Acta Neurochir (Wien)* 2002;144:959-69; discussion 968-9.
- ¹³ Gainotti G, Acciarri A, Bizzarro A, Marra C, Masullo C, Misciagna S, et al. *The role of brain infarcts and hippocampal atrophy in subcortical ischaemic vascular dementia*. *Neurol Sci* 2004;25:192-7.
- ¹⁴ Prieto-Rincon D, Montiel MA, Bonilla E, Pinerua L, Mora E, Siciliano S. *Computerized brain tomography in patients with Schizophrenia*. *Invest Clin* 2000;41:167-77.
- ¹⁵ Mohr F, Hubmann W, Cohen R, Bender W, Haslacher C, Honicke S, et al. *Neurological soft signs in schizophrenia: assessment and correlates*. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1996;246:240-8.
- ¹⁶ Rossi A, Stratta P, D'Albenzio L, Di Michele V, Serio A, Giordano L, et al. *Quantitative computed tomographic study in schizophrenia: cerebral density and ventricle measures*. *Psychol Med* 1989;19:337-42.
- ¹⁷ Lalitanantpong D, Lalitanantpong S. *Magnetic resonance imaging study in major psychiatric disorders*. *J Med Assoc Thai* 2004;87:S300-8.
- ¹⁸ Ford JM, Johnson MB, Whitfield SL, Faustman WO, Mathalon DH. *Delayed hemodynamic responses in schizophrenia*. *Neuroimage* 2005;26:922-31.
- ¹⁹ Frankle WG, Narendran R, Huang Y, Hwang DR, Lombardo I, Cangianno C, et al. *Serotonin transporter availability in patients with schizophrenia: a positron emission tomography imaging study with [11C]DASB*. *Biol Psychiatry* 2005;57:1510-6.
- ²⁰ Lehrer DS, Christian BT, Mantil J, Murray AC, Buchsbaum BR, Oakes TR, et al. *Thalamic and prefrontal FDG uptake in never medicated patients with schizophrenia*. *Am J Psychiatry* 2005;162:931-8.
- ²¹ Malaspina D, Harkavy-Friedman J, Corcoran C, Mujica-Parodi L, Printz D, Gorman JM, et al. *Resting neural activity distinguishes subgroups of schizophrenia patients*. *Biol Psychiatry* 2004;56:931-7.
- ²² Yang YK, Yeh TL, Chiu NT, Lee IH, Chen PS, Lee LC, et al. *Association between cognitive performance and striatal dopamine binding is higher in timing and motor tasks in patients with schizophrenia*. *Psychiatry Res* 2004;131:209-16.