

# Técnicas morfométricas para el análisis de estructuras cerebrales de imágenes de resonancia magnética: aplicaciones en psiquiatría

J.M. Serra-Grabulosa<sup>a</sup>, P. Salgado-Pineda<sup>a</sup>, G. Massana<sup>b</sup> y M. Sánchez-Turet<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica. Universitat de Barcelona. Barcelona. <sup>b</sup>Institut Clínic de Psiquiatria i Psicologia. Corporació Sanitària Clínic. Barcelona. <sup>c</sup>Grup de Drogodependències i Psicofarmacologia. Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

## INTRODUCCIÓN

La imagen por resonancia magnética (RM) es una técnica no invasiva que permite la cuantificación *in vivo* de estructuras cerebrales<sup>1</sup>. En la última década, la RM ha sido ampliamente utilizada para el estudio morfométrico de diversos núcleos y/o regiones cerebrales en una amplia variedad de alteraciones mentales y neurológicas. El objetivo de este trabajo es el de dar a conocer la metodología utilizada en este análisis, comparando los diversos métodos. Además de la descripción metodológica, cada caso se acompañará de un breve repaso de sus principales aplicaciones en el estudio de diversas alteraciones mentales y neurológicas. No obstante, el lector debe comprender que no se realizará un repaso exhaustivo de todos los trabajos realizados, ya que ello escapa a los objetivos del presente estudio.

Para enmarcar los métodos descritos, en primer lugar se describirán las características de adquisición y tratamiento de las imágenes de resonancia magnética. A continuación se detallarán los aspectos básicos y algunas de las aplicaciones de las técnicas morfométricas: la delimitación de regiones de interés (*region of interest*, ROI) y la *voxel-based morphometry* (VBM).

## ADQUISICIÓN DE IMÁGENES MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

Para la adquisición de imágenes de resonancia magnética se pueden utilizar diferentes protocolos, aunque para el análisis morfométrico los más extendidos son los que adquieren imágenes potenciadas en T1. Con una máquina de 1,5 tesla, característicamente se adquieren cortes contiguos con un vóxel de  $1,2 \times 0,9 \times 0,9$  mm, y la adquisición se puede realizar en cualquier orientación (axial, coronal o sagital).

Los datos originales están recogidos en el formato propio del aparato de resonancia utilizado (DICOM, GE Signa, Interfile, CTIECAT, GE Advantage, etc.); cada archivo contiene la información de un corte adquirido en una orientación espacial, con una ponderación específica según la secuencia utilizada. La reconstrucción se lleva a cabo mediante software específico, como por ejemplo Analyze v4.0 (Biomedical Imaging Resource, Mayo Foundation, Rochester, Minn), que usa el AVW-Volume File (archivo de texto que lista archivos individuales que corresponden cada uno a un corte de un volumen) para organizar una lista de archivos en un volumen tridimensional. Este programa se basa en la información descriptiva de los archivos sobre los que se aplican, información recogida en los "header" (\*.hdr) de los mismos; en base a ellos los archivos se pueden agrupar en volúmenes incluso si aquellos se reciben en grupos con nombres no descriptivos que no están ordenados anatómicamente. El programa Analyze lee imágenes en una amplia variedad de formatos, pero además tiene un par de formatos propios: el Analyze 7.5 y el Analyze AVW. El primero de ellos es el más interesante para nosotros, ya que es el formato que utiliza el programa SPM (Statistical Parametric Mapping), programa que usamos para la aplicación de la VBM.

Correspondencia: Dr. J. M. Serra-Grabulosa.  
Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica.  
Facultat de Psicologia. Universitat de Barcelona.  
Pg. de la Vall d'Hebron, 171. 08035 Barcelona. España.  
Correo electrónico: jserra@psi.ub.es

Una vez reconstruido el volumen cerebral se procede a efectuar un *resize* del mismo mediante la opción *Save as* del menú *File*, con lo que se obtiene un vóxel isotrópico de  $0,9 \times 0,9 \times 0,9$  mm.

## ANÁLISIS MORFOMÉTRICO

Una vez obtenida la reconstrucción del volumen cerebral, las imágenes son procesadas mediante dos métodos de análisis. El primero es la delimitación de ROI, mediante la cual se pueden analizar volumétricamente todas las estructuras cerebrales que presenten límites fácilmente detectables, por ejemplo, por contraste entre sustancia gris y sustancia blanca, o por contraste con el sistema ventricular. El cuerpo calloso, el núcleo caudado, el hipocampo, la corteza entorrinal y la amígdala son ejemplos que se comentarán en el presente artículo. El trazado de las ROI se realiza manualmente, cuantificándose posteriormente de forma automática. Para asegurar la fiabilidad de las medidas, se pueden utilizar dos métodos: o bien dos operadores realizan una serie de medidas independientemente, buscando una fiabilidad interoperador del volumen estimado superior a 0,95, o bien el mismo operador repite varias medidas, buscando una fiabilidad también superior a 0,95.

Por otra parte, las imágenes de resonancia magnética también pueden ser analizadas mediante la VBM, método que nos permite analizar vóxel a vóxel la densidad de sustancia gris y blanca del parénquima cerebral. Ello se ha mostrado útil para identificar alteraciones del tejido cerebral no detectables con la simple inspección visual o con la utilización de las ROI.

## DELIMITACIÓN DE LAS ROI

### Cuerpo calloso

Los trabajos científicos realizados hasta la actualidad han puesto de manifiesto la vulnerabilidad del cuerpo calloso a diferentes alteraciones. Por un lado, se ha observado atrofia del cuerpo calloso en sujetos con antecedentes de un traumatismo craneoencefálico (TCE) cerrado<sup>2-4</sup>, así como en sujetos adultos que habían sufrido hipoxia<sup>5</sup> y en adolescentes que habían sufrido asfixia perinatal<sup>6</sup>. Por otra parte, los estudios realizados con población psiquiátrica muestran que el estrés temprano afectaría al correcto desarrollo cerebral, teniendo efectos adversos sobre el volumen del cuerpo calloso, de la región prefrontal y del lóbulo temporal<sup>7</sup>. Asimismo se ha sugerido que en la etiopatogenia de la esquizofrenia estaría implicado un anómalo desarrollo cerebral, refle-



Fig. 1. Delimitación manual del cuerpo calloso en el corte sagital medio.

jado por ejemplo en atrofia del cuerpo calloso<sup>8</sup>. Ello sería consistente con la hipótesis de la hipoconectividad o desconexión de áreas corticales de asociación en estos pacientes<sup>9</sup>.

La superficie total del cuerpo calloso –desde el *rostrum* hasta el *esplenio*– se mide sobre el corte sagital potenciado en T1 que mejor representa la región sagital media, tal como ha sido descrito por otros autores<sup>10-12</sup>. Los criterios seguidos para determinar la orientación sagital media fueron los establecidos por Giedd et al<sup>13</sup>: visión del acueducto cerebral, presencia del *septum pellucidum* y distinción del tálamo.

Una vez determinado el corte sagital medio (fig. 1) se selecciona el cuerpo calloso como la ROI y, mediante la herramienta *intensity threshold* de *Analyze*, se crea automáticamente un contorno sobre la ROI. La superficie de la región así seleccionada es calculada automáticamente por el programa.

### Núcleo caudado

El núcleo caudado se ha relacionado con las funciones ejecutivas del lóbulo frontal a través de los circuitos frontoestriados<sup>14,15</sup>. Con relación a éstos, recientemente se ha visto que en sujetos con alteración de la memoria asociada a la edad (AMAE), la presencia en homocigosis del alelo A2 para el receptor dopaminérgico D2 (DRD2) está relacionada con atrofia del núcleo caudado y con la alteración cognitiva que presentan estos sujetos, en memoria y en funciones ejecutivas<sup>16</sup>. En este mismo sentido, en sujetos con personalidad esquizotípica también se ha observado que las alteraciones del núcleo caudado se relacionarían con disfunciones frontales, en este caso

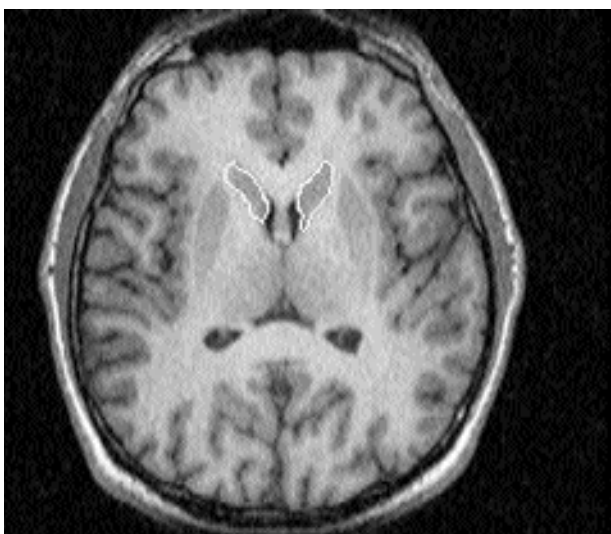


Fig. 2. Delimitación del núcleo caudado en un corte axial.

de la memoria de trabajo<sup>17</sup>. Por otro lado, la evaluación del volumen del núcleo caudado en sujetos esquizofrénicos no ha obtenido hasta la actualidad resultados concluyentes. Parece claro que en la esquizofrenia existen alteraciones estriatales, tal como han puesto de manifiesto los estudios funcionales realizados<sup>18</sup>. No obstante, los efectos diferenciales de los neurolépticos sobre el volumen del núcleo caudado<sup>19</sup> hacen que los resultados sean de difícil interpretación. Los estudios recientes realizados en sujetos esquizofrénicos sin antecedentes de medicación neuroléptica parecen indicar que los síntomas de la esquizofrenia se relacionarían con una atrofia del núcleo caudado<sup>20,21</sup>.

Los límites medial y lateral del núcleo caudado<sup>16</sup> se definen por la presencia del ventrículo lateral y de la parte anterior de la cápsula interna, respectivamente. El límite superior es fácilmente distinguible por la presencia de la sustancia blanca (fig. 2). El límite inferior se establece por la presencia del núcleo *accumbens*. La distinción entre ambos núcleos es difícil, ya que ventromedialmente aparecen contiguos. Con tal de minimizar esta dificultad, se puede utilizar la opción *Orthogonal sections* del programa Analyze. Ésta muestra las coordenadas de un punto de forma simultánea en las 3 orientaciones del espacio (coronal, sagital y transversal). En el plano coronal, el núcleo caudado se puede delimitar del *accumbens* trazando una línea horizontal desde el punto más basal del ventrículo lateral. Este criterio es un tanto conservador, ya que con él una pequeña zona del núcleo caudado queda excluida del análisis; no obstante, es el método más rápido y objetivo de hacer visualmente la distinción. Por su parte, en los cortes coronales más posteriores el núcleo caudado es fácilmente distinguible de otras estructuras.

## Hipocampo

El hipocampo está relacionado con la adquisición, la retención y la recuperación del conocimiento que puede ser conscientemente e intencionalmente memorizado<sup>22-24</sup>. El análisis volumétrico del hipocampo se ha utilizado para el estudio de diversas alteraciones en las que se observan déficit de memoria. Por un lado, se ha observado que los pacientes afectados de la enfermedad de Alzheimer presentan atrofia del lóbulo temporal medial<sup>25</sup> y de las estructuras que forman parte de éste, lo que explicaría los déficit de memoria con los que cursan estos pacientes<sup>26</sup>. En este sentido, se ha propuesto que la atrofia hipocámpica puede servir para detectar precozmente la presencia de la enfermedad de Alzheimer, reforzando el diagnóstico clínico<sup>27-31</sup>. Por otro lado, el análisis volumétrico del hipocampo se ha realizado también en el estudio de los efectos de los TCE cerrados. En este sentido, diversos estudios han puesto de manifiesto que el hipocampo es una estructura muy sensible al TCE, observándose después del TCE la presencia de atrofia hipocámpica<sup>32,33</sup>. Finalmente, y en relación a la depresión, se ha propuesto que las elevadas concentraciones de glucocorticoides observadas en esta alteración pueden estar asociadas a la reducción del volumen del hipocampo izquierdo observada en los pacientes depresivos<sup>34</sup>.

La parte posterior del hipocampo se identifica según los siguientes criterios: a) presencia de los colículos superiores, y b) visibilidad de la cola del hipocampo a nivel de la cruz del fórnix. Lateralmente, el límite se establece por el asta temporal del ventrículo lateral y/o por la sustancia blanca adyacente a la sustancia gris hipocámpica. Anteriormente, el límite se determina en aquel corte en que se observa parte del ventrículo lateral entre el hipocampo y la sustancia gris de la amígdala. Para delimitar mejor el límite entre el hipocampo y la amígdala se puede recurrir a la herramienta *Orthogonal sections* descrita en el análisis del núcleo caudado, que permite la visualización simultánea de un punto cualquiera en los 3 ejes del espacio (fig. 3). En este caso, los cortes sagitales nos permiten ver mejor los límites entre la amígdala y el hipocampo. Asimismo, la orientación sagital se usa finalmente para delimitar más finamente los límites del hipocampo. Tal como se describe en Bhatia et al<sup>35</sup>, las medidas incluyen el hipocampo, el giro dentado, el *alveus*, la fimbria y el *subiculum*. Una excelente descripción de la delimitación del hipocampo puede encontrarse en Pruessner et al<sup>36</sup>.

## Corteza entorrinal

La corteza entorrinal es una estructura del lóbulo temporal medial relacionada con la memoria<sup>24</sup>. Diversos es-



Fig. 3. Delimitación del hipocampo en cortes coronal, axial y sagital.

tudios han puesto de manifiesto que, al igual que sucedía con el hipocampo, presenta atrofia en los pacientes afectados de la enfermedad de Alzheimer<sup>37</sup>. De hecho, se ha utilizado también para el diagnóstico precoz de la enfermedad, y aunque en estos pacientes la atrofia de la corteza entorrinal es algo anterior a la observada en el hipocampo<sup>38</sup>, las dificultades en su delimitación<sup>39</sup> conllevan la utilización de la volumetría del hipocampo como metodología más utilizada. Por otra parte, el análisis volumétrico de la corteza entorrinal se ha utilizado para estudiar la patogénesis de la epilepsia del lóbulo temporal (ELT). En un estudio reciente, se ha observado que la ELT causa atrofia en la corteza entorrinal, sin que ésta se observe en el hipocampo<sup>40</sup>, lo cual concuerda con estudios anteriores<sup>41</sup>.

Los volúmenes de las cortezas entorrinales se calculan siguiendo el procedimiento descrito por Killiany et al<sup>42</sup>. Las medidas de la corteza entorrinal se realizan en 3 cortes coronales consecutivos a partir del corte en que se hacen visibles los cuerpos mamilares (fig. 4). La región evaluada comprende la zona que queda delimitada en la parte inferior por el *rhinal sulcus*, en la parte lateral por la sustancia blanca adyacente a la parte inferior del hipocampo, y en la parte superior por el *subiculum*.

## Amígdala

La amígdala tiene una importancia capital en el reconocimiento y aprendizaje de estímulos de miedo o peli-

gro (para una revisión, se pueden consultar Davidson<sup>43</sup> y Phan et al<sup>44</sup>). En este sentido, recientemente nuestro equipo encontró, en un grupo de pacientes diagnosticados de trastorno de pánico, una reducción bilateral del volumen amigdalino en relación al grupo control<sup>45</sup>, lo que parece confirmar el papel de esta estructura en la etiología del trastorno. No obstante, al ser un trabajo pionero se requieren más estudios para confirmar los resultados obtenidos, y sobre todo para clarificar el papel de esta reducción en el trastorno de pánico. La esquizofrenia es otro trastorno psiquiátrico en el que el estudio de la amígdala ha aportado datos relevantes, habiéndose encontrado una relación inversa entre el volumen del complejo amigdalohipocámpico y los síntomas negativos de la alteración en sujetos esquizofrénicos<sup>46</sup>.

La alteración del complejo amigdalohipocámpico también ha sido detectada en sujetos con alto riesgo para la esquizofrenia<sup>47,48</sup>, lo que confirma la implicación de esta estructura en el desarrollo de la alteración.

Para la delimitación de la amígdala se pueden usar cortes axiales y coronales (fig. 5), tal como se describe en Pruessner et al<sup>36</sup>. En primer lugar, los cortes axiales sirven para delimitar los bordes laterales y mediales de la amígdala. En los cortes inferiores, la amígdala quedaría delimitada por la sustancia gris adyacente anterior y lateralmente a la corteza entorrinal, y posteriormente por el asta temporal del ventrículo lateral y por el hipocampo. En los cortes más superiores, el límite anterior se delimita por el *gyrus ambiens* y posteriormente por el ventrículo lateral. Los cortes coronales se usan para de-

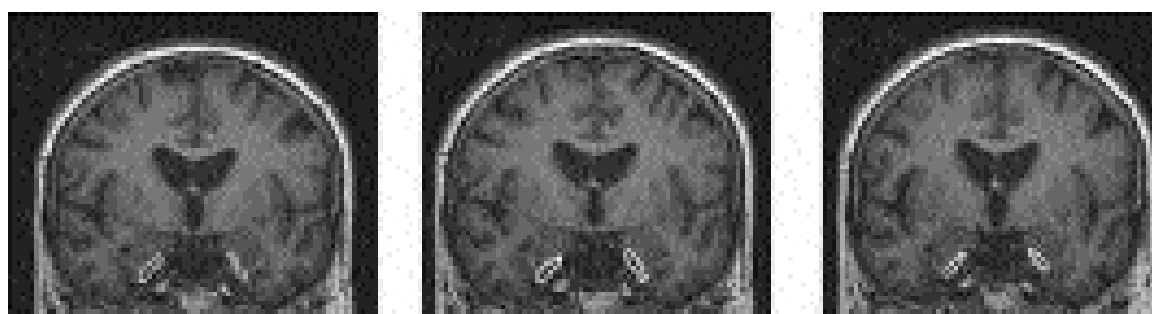


Fig. 4. Delimitación de la corteza entorrinal según Killiany et al<sup>42</sup>.



Fig. 5. Delimitación de la amígdala en cortes coronal, axial y sagital.

limitar más precisamente el límite posterior de la amígdala, en el punto donde la sustancia gris aparece por encima del *alveus* y lateralmente al hipocampo.

### Delimitación de las ROI mediante estereología

Otro método para cuantificar las anomalías estructurales del parénquima cerebral es el uso de la estereología. Por ejemplo, se ha utilizado para la medición del volumen del hipocampo<sup>49</sup>, la amígdala<sup>50</sup> y otras estructuras (puede encontrarse una revisión en Roberts et al<sup>51</sup>). Con relación al trazado manual de las ROI, los métodos estereológicos de volumetría proporcionan una estimación objetiva del volumen de la estructura de interés, mostrándose como un método preciso y eficiente para medir regiones o estructuras cuando los límites de éstos no son fácilmente distinguibles de las zonas adyacentes. Además, requieren menos tiempo que el trazado manual para la obtención de las medidas<sup>52</sup>. Para la aplicación del método, y para cualquier estructura, la medición se inicia en un corte cualquiera, realizándose medidas en intervalos lineales o angulares constantes<sup>53</sup>. Las repeticiones múltiples proporcionan una estimación precisa del volumen.

### MÉTODOS DE NORMALIZACIÓN

Las medidas directas de las diferentes estructuras cerebrales deben corregirse según la estimación del tamaño cerebral de cada sujeto. Para la corrección del cuerpo caloso habitualmente se utiliza el área sagital medial, midiendo la superficie intracraneal sobre el mismo corte sagital medial, y a continuación calculando la razón entre el área total del cuerpo caloso (CC) y el área intracraneal (AIC) mediante la fórmula  $CC/AIC \times 100$ <sup>10,54</sup>. No obstante, en la actualidad no existe consenso sobre si éste es el mejor método de corrección. El lector puede encontrar una acertada discusión sobre el tema en Bermúdez y Zatorre<sup>55</sup>.

Por otra parte, sí parece existir consenso sobre cuál es el mejor método de corrección para el resto de estructuras. El método de covarianza<sup>56</sup> es el más fiable: ajusta el volumen observado por una cantidad proporcional a la diferencia entre el volumen intracraneal del sujeto observado y la media del volumen intracraneal de los sujetos estudiados. La siguiente fórmula describe el método:

$$\text{Volumen}_i (\text{ajustado}) = \text{volumen}_i (\text{observado}) - B (\text{TCV}_i - \text{TCV})$$

donde  $\text{TCV}_i$  es el volumen intracraneal total de cada sujeto;  $\text{TCV}$ , el volumen medio total intracraneal del grupo, y  $B$ , la pendiente de la recta de regresión de la estructura estudiada (hipocampo, estriado) en relación con el volumen intracraneal total.

### MORFOMETRÍA CEREBRAL GENERAL: USO DE LA VBM

La *voxel-based morphometry* (VBM) se ha convertido en un valioso instrumento en el campo de la morfometría<sup>57</sup> y es la herramienta más adecuada para la detección de diferencias en la densidad de la sustancia gris de estructuras que forman parte de redes neuronales. La VBM aplica modelos estadísticos para evaluar diferencias cerebrales significativas mediante un análisis vóxel a vóxel en todo el cerebro. Aunque originalmente fue concebida para detectar la disminución del grosor cortical sin considerar los cambios de volumen, en la actualidad se utiliza ampliamente para detectar alteraciones en la densidad de sustancia gris o sustancia blanca en pacientes que cursan con diferentes alteraciones neurológicas y mentales.

La VBM es un método de análisis que presenta varias ventajas sobre la delimitación manual de las ROI cerebrales. Una de sus principales ventajas es que el procesamiento de los datos es casi completamente independiente del usuario, cosa que evita las variaciones inter e intraobservadores<sup>58</sup>. Por otra parte, mientras que el uso de las ROI centra el análisis en regiones es-

pecíficas, la VBM permite el análisis conjunto de todo el cerebro<sup>59-61</sup>.

De esta técnica han surgido variantes que posibilitan modular las deformaciones de algunas estructuras cerebrales introducidas por la aplicación de la normalización espacial; esta modulación permite establecer diferencias en volumen, aparte de diferencias en densidad regional<sup>62</sup>, permitiendo, por ejemplo, caracterizar cambios volumétricos correlacionados con la edad.

En relación a la esquizofrenia, la VBM ha sido usada generalmente para investigar alteraciones estructurales<sup>59-61,63-65</sup>, pero también para relacionar la morfometría con el estado clínico de los pacientes. Wilke et al<sup>61</sup> estudiaron la relación entre la gravedad de la enfermedad y la morfología cerebral. Paillère-Martinot et al<sup>60</sup> estudiaron también la relación entre síntomas clínicos y anomalías anatómicas. Salgado-Pineda et al<sup>65</sup> estudiaron la relación entre densidad regional de sustancia gris y déficit atencional.

Estos estudios han descrito decremento en densidad de sustancia gris en el giro frontal, córtex temporal e insular del hemisferio izquierdo<sup>59-61</sup> hipocampo y giro parahipocámpico izquierdo de los pacientes<sup>60,61,64</sup>, giro temporal, amígdala e ínsula del hemisferio derecho<sup>59,64</sup>, tálamo y giro cingulado posterior bilateralmente<sup>64,65</sup>; incremento en la sustancia gris en los ganglios basales y el cerebelo<sup>61,65</sup>; reducción bilateral de la sustancia blanca en el lóbulo frontal; incremento del líquido cefalorraquídeo de los pacientes en las astas posteriores de los ventrículos laterales<sup>60,63</sup>.

Wilke et al<sup>61</sup> encontraron que una menor puntuación en el Global Assessment of Functioning (evaluación del grado de afectación clínica de la enfermedad) se asociaba con un menor volumen de sustancia gris en el giro frontal inferior y en el lóbulo parietal inferior. Paillère-Martinot et al<sup>60</sup> encontraron una correlación negativa entre la puntuación en la escala de síntomas negativos PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) y el volumen de sustancia gris en regiones adyacentes a ambos lados del cingulado anterior y de la cápsula interna derecha.

Con relación al trastorno de pánico, y mediante el uso de la VBM, recientemente se ha observado que los pacientes afectados presentan una menor densidad de sustancia gris en el giro parahipocámpico izquierdo<sup>66</sup>. Ello no hace sino confirmar los resultados obtenidos previamente mediante técnicas funcionales sobre la disfunción parahipocámpica en pacientes con trastorno de pánico<sup>67-71</sup>, lo que evidencia el papel de esta región en la fisiopatología de la enfermedad.

En conclusión, las técnicas morfométricas se han mostrado de gran utilidad para el estudio de diversas enfermedades y trastornos psiquiátricos. Si bien la delimitación manual de ROI cerebrales ha proporcionado gran cantidad

de datos para el estudio de la patofisiología de estas enfermedades y trastornos, en los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas de análisis, como la VBM, que pueden contribuir aún más al estudio de sus bases.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Blatter DD, Bigler ED, Gale SD, Johnson SC, Anderson CV, Burnett BM, et al. Quantitative volumetric analysis of brain MR: normative database spanning 5 decades of life. *Am J Neuroradiol* 1995;16(2):241-51.
2. Levin HS, Williams DH, Valastro M, Eisenberg HM, Crofford MJ, Handel SF. Corpus callosal atrophy following closed head injury: detection with magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 1990;73:77-81.
3. Gentry L, Thompson B, Godersky JC. Trauma to the corpus callosum: MR features. *Am J Neuroradiol* 1988;9:1129-38.
4. Benavidez DA, Fletcher JM, Hannay HJ, Bland ST, Caudle SE, Mendelsohn DB, et al. Corpus callosum damage and interhemispheric transfer of information following closed head injury in children. *Cortex* 1999;35:315-36.
5. Hopkins RO, Gale SD, Johnson SC, Anderson CV, Bigler ED, Blatter DD, et al. Severe anoxia with and without concomitant brain atrophy and neuropsychological impairments. *J Int Neuropsychol Soc* 1995;1:501-9.
6. Mañeru C, Serra-Grabulosa JM, Junqué C, Salgado-Pineda P, Bargalló N, Olondo M, et al. Residual hippocampal atrophy in asphyxiated term neonates [en prensa]. *J Neuroimaging*.
7. De Bellis MD, Keshavan MS, Shifflett H, Iyengar S, Beers SR, Hall J, et al. Brain structures in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder: a sociodemographically matched study. *Biol Psychiatry* 2002;52(11):1066-78.
8. Woodruff PWR, McManus IC, David AS. Meta-analysis of corpus callosum size in schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:457-61.
9. Keshavan MS, Dick E, Mankowski I, Harenski K, Montrose DM, Diwadkar V, et al. Decreased left amygdala and hippocampal volumes in young offspring at risk for schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;58:173-83.
10. Laissy JP, Patru B, Duchateau C, Hannequin D, Hugonet P, Ait-Yahia H, et al. Midsagittal MR measurements of the corpus callosum in healthy subjects and diseased patients: a prospective survey. *Am J Neuroradiol* 1993;14:145-54.
11. Verger K, Junqué C, Levin HS, Jurado MA, Pérez-Gómez M, Barrés-Faz D, et al. Correlation of atrophy measures on MRI with neuropsychological sequelae in children and adolescents with traumatic brain injury. *Brain injury* 2001;15:211-21.
12. Iai M, Tanabe Y, Goto M, Sugita K, Niimi H. A comparative MRI study of the corpus callosum in neurologically normal children and children with spastic diplegia. *Acta Paediatr* 1994;83:1086-90.
13. Giedd JN, Rumsey JM, Castellanos FX, Rajapakse JC, Kayser D, Vaituzis AC, et al. A quantitative MRI study of the corpus callosum in children and adolescents. *Dev Brain Res* 1996;91:274-80.
14. Gaybriel AM. The basal ganglia. *Trends Neurosci* 1995;18:60-2.
15. Estévez-González A, García-Sánchez C, Barraquer-Bordas LI. Los lóbulos frontales: el cerebro ejecutivo. *Rev Neurología* 2000;31:566-77.
16. Barrés-Faz D, Junqué C, Serra-Grabulosa JM, López-Alomar A, Moya A, Bargalló N, et al. Dopamine DRD2 Taq I polymorphism associates with caudate nucleus volume and cognitive performance in memory impaired subjects. *Neuroreport* 2002;13:1121-5.
17. Levitt JJ, McCarley RW, Dickey CC, Voglmaier MM, Niznikiewicz MA, Seidman LJ, et al. MRI study of caudate nucleus volume and its cognitive correlates in neuroleptic-naive pa-

- tients with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159(7):1190-7.
18. Buchsbaum MS, Haier RJ, Potkin SG, Nuechterlein K, Bracha HS, Katz M, et al. Frontostriatal disorder of cerebral metabolism in never-medicated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:935-42.
  19. Scheepers FE, Gispén de Wied CC, Hulshoff Pol He, Kahn RS. Effect of clozapine on caudate nucleus volume in relation to symptoms of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158(4):644-6.
  20. Keshavan MS, Rosenberg D, Sweeney JA, Pettegrew JW. Decreased caudate volume in neuroleptic-naive psychotic patients. *Am J Psychiatry* 1998;155:774-8.
  21. Corson PW, Nopoulos P, Andreasen NC, Heckel D, Arndt S. Caudate size in first-episode neuroleptic-naive schizophrenic patients measured using an artificial neural network. *Biol Psychiatry* 1999;46:712-20.
  22. Cohen NJ, Squire LR. Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science* 1980;210:207-10.
  23. Mishkin M, Suzuki WA, Gadian DG, Vargha-Khadem F. Hierarchical organization of cognitive memory. *Philos T Roy Soc B* 1997;352:1461-7.
  24. Squire LR, Zola SM. Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci* 1996;93:13515-22.
  25. O'Brien JT, Desmond P, Ames D, Schweitzer I, Chiu E, Tress B. Temporal lobe magnetic resonance imaging can differentiate Alzheimer's disease from normal ageing, depression, vascular dementia and other causes of cognitive impairment. *Psychol Med* 1997;27(6):1267-75.
  26. Welsh KA, Butters N, Hughes JP, Mohs RC, Heyman A. Detection and staging of dementia in Alzheimer's disease. Use of the neuropsychological measures developed for the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Arch Neurol* 1992;49(5):448-52.
  27. Convit A, de Leon MJ, Golomb J, George AE, Tarshish CY, Bobinski M, et al. Hippocampal atrophy in early Alzheimer's disease: anatomic specificity and validation. *Psychiatr Q* 1993;64(4):371-87.
  28. Killiany RJ, Moss MB, Albert MS, Sandor T, Tieman J, Jolesz F. Temporal lobe regions on magnetic resonance imaging identify patients with early Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1993;50(9):949-54.
  29. Ikeda M, Tanabe H, Nakagawa Y, Kazui H, Oi H, Yamazaki H, et al. MRI-based quantitative assessment of the hippocampal region in very mild to moderate Alzheimer's disease. *Neuroradiology* 1994;36(1):7-10.
  30. De Leon MJ, Convit A, DeSanti S, Bobinski M, George AE, Wisniewski HM, et al. Contribution of structural neuroimaging to the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 1997;9(1 Suppl):183-90.
  31. Laakso MP, Soininen H, Partanen K, Lehtovirta M, Hallikainen M, Hanninen T, et al. MRI of the hippocampus in Alzheimer's disease: sensitivity, specificity, and analysis of the incorrectly classified subjects. *Neurobiol Aging* 1998;19(1):23-31.
  32. Verger K, Serra-Grabulosa JM, Junqué C, Álvarez A, Bartres-Faz D, Mercader JM. Estudio de las secuelas a largo plazo de los traumatismos craneoencefálicos: evaluación de la memoria declarativa y procedimental y de su sustrato neuroanatómico. *Rev Neurología* 2001;33:30-4.
  33. Tate DF, Bigler ED. Fornix and hippocampal atrophy in traumatic brain injury. *Learn Memory* 2000;7:442-6.
  34. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000;157(1):115-8.
  35. Bhatia S, Bookheimer SY, Gaillard WD, Theodore WH. Measurement of whole temporal lobe and hippocampus for MR volumetry: normative data. *Neurology* 1993;43:2006-10.
  36. Pruessner JC, Li LM, Serles W, Pruessner M, Collins DL, Kabani N, et al. Volumetry of hippocampus and amygdala with high resolution MRI and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories. *Cereb Cortex* 2000;10:433-42.
  37. Bobinski M, de Leon MJ, Convit A, De Santi S, Wegiel J, Tarshish CY, et al. MRI of entorhinal cortex in mild Alzheimer's disease. *Lancet* 1999;353:38-40.
  38. Juottonen K, Laakso MP, Partanen K, Soininen H. Comparative MR analysis of the entorhinal cortex and hippocampus in diagnosing Alzheimer disease. *Am J Neuroradiol* 1999;20(1):139-44.
  39. Xu Y, Jack CR Jr, O'Brien PC, Kokmen E, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Usefulness of MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in AD. *Neurology* 2000;54(9):1760-7.
  40. Bernasconi N, Bernasconi A, Caramanos Z, Dubeau F, Richardson J, Andermann F, et al. Entorhinal cortex atrophy in epilepsy patients exhibiting normal hippocampal volumes. *Neurology* 2001;56(10):1335-9.
  41. King D, Spencer SS, Bouthillier A. Medial temporal lobe epilepsy without hippocampal atrophy. *J Epilepsy* 1996;9:291-7.
  42. Killiany RJ, Gómez-Isla T, Moss M, Kikins R, Sandor T, Jolesz F, et al. Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000;47:430-9.
  43. Davidson RJ. Anxiety and affective style: role of prefrontal cortex and amygdala. *Biol Psychiatry* 2002;51:68-80.
  44. Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and MRI. *Neuroimage* 2002;16:331-48.
  45. Massana M, Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda P, Gastó C, Junqué C, Massana J, et al. Amygdalar atrophy in panic disorder subjects detected by volumetric magnetic resonance imaging [en prensa]. *Neuroimage*.
  46. Keshavan MS, Dick E, Mankowski I, Harenski K, Montrose DM, Diwadkar V, et al. Decreased left amygdala and hippocampal volumes in young offspring at risk for schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;58:173-83.
  47. Rajarethinam R, DeQuardo JR, Miedler J, Arndt S, Kirbat R, Brunberg JA, et al. Hippocampus and amygdala in schizophrenia: assessment of the relationship of neuroanatomy to psychopathology. *Psychiatry Res* 2001;108(2):79-87.
  48. O'Driscoll GA, Florencio PS, Gagnon D, Wolff AV, Benkefat C, Mikula L, et al. Amygdala-hippocampal volume and verbal memory in first-degree relatives of schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 2001;107(2):75-85.
  49. Keller SS, Mackay CE, Barrick TR, Wiesmann UC, Howard MA, Roberts N. Voxel-Based morphometric comparison of hippocampal and extrahippocampal abnormalities in patients with left and right hippocampal atrophy. *Neuroimage* 2002;16:23-31.
  50. Sheline YI, Gado MH, Price JL. Amygdala core nuclei are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport* 1998;9:2023-8.
  51. Roberts N, Puddephat MJ, McNulty V. The benefit of stereology for quantitative radiology. *Brit J Radiol* 2000;73:679-97.
  52. Rajapakse JC. Random-grid stereologic volumetry of MR head scans. *J Mag Reson Imaging* 2000;12:833-41.
  53. Gundersen HJ, Jensen EB, Kieu K, Nielsen J. The efficiency of systematic sampling in stereology - reconsidered. *J Microsc* 1999;193:199-211.
  54. Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, Katsumi Y, Dong Y, Hayashi T, et al. Atrophy of the corpus callosum, cortical hypometabolism, and cognitive impairment in corticobasal degeneration. *Arch Neurol* 1998;55:609-14.
  55. Bermúdez P, Zatorre RJ. Sexual dimorphism in the corpus callosum: methodological considerations in MRI morphometry. *Neuroimage* 2001;13(6):1121-30.
  56. Free SL, Bergin PS, Fish DR, Cook MJ, Shorvon SD, Stevens JM. Methods for normalization of hippocampal volumes measured with MR. *Am J Neuroradiol* 1995;16:637-43.
  57. Ashburner J, Friston KJ. Why voxel-based morphometry should be used. *Neuroimage* 2001;14:1238-43.
  58. Ashburner J, Friston K. Voxel-based morphometry. The methods. *Neuroimage* 2000;11:805-21.

59. Wright IC, Ellison ZR, Sharma T, Friston KJ, Murray RM, McGuire PK. Mapping of grey matter changes in schizophrenia. *Schizophr Res* 1999;35:1-14.
60. Paillère-Martinot ML, Caclin A, Artiges E, Poline JB, Joliot M, Mallet L, et al. Cerebral gray and white matter reductions and clinical correlates in patients with early onset schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;50:19-26.
61. Wilke M, Kaufmann C, Grabner A, Pütz B, Wetter TC, Auer DP. Gray matter-changes and correlates of disease severity in schizophrenia: a Statistical Parametric Mapping Study. *Neuroimage* 2000;12:814-24.
62. Good C, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RNA, Friston KJ, Frackowiak RSJ. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 2001;14:21-36.
63. Sowell ER, Thompson PM, Holmes CJ, Batth R, Jernigan TL, Toga AW. Localizing age-related changes in brain structure between childhood and adolescence using statistical parametric mapping. *Neuroimage* 1999;9:587-97.
64. Hulshoff HE, Schnack HG, Mandl RCW, van Haren NEM, Koning H, Collins L, et al. Focal gray matter density changes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 2001;58:1118-25.
65. Salgado-Pineda P, Baeza I, Pérez-Gómez M, Vendrell P, Junqué C, Bargalló N, et al. Sustained attention impairment correlates to gray matter decreases in first episode neuroleptic-naive schizophrenic patients [en prensa]. *Neuroimage*.
66. Massana M, Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda P, Gastó C, Junqué C, Massana J, et al. Parahippocampal gray matter decrease in panic disorder: a voxel-based morphometric study [en prensa]. *Am J Psychiatry*.
67. Reiman EM, Raichle ME, Robins E, Butler FK, Herscovitch P, Fox P, et al. The application of positron emission tomography to the study of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1986;143:469-77.
68. De Cristofaro MTR, Sessarego A, Pupi A, Biondi F, Faravelli C. Brain perfusion abnormalities in drug-naive lactate-sensitive panic patients: a SPECT study. *Biol Psychiatry* 1993;33:505-12.
69. Nordahl TE, Semple WE, Gross M, Mellman TA, Stein MB, Goyer P, et al. Cerebral glucose metabolic differences in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacol* 1990;3:261-72.
70. Bisaga A, Katz JL, Antonini A, Wright CE, Margouleff C, Gorman JM, et al. Cerebral glucose metabolism in women with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155:1178-83.
71. Nordahl TE, Stein MB, Benkelfat C, Semple WE, Andreason P, Zametkin A, et al. Regional cerebral metabolic asymmetries replicated in an independent group of patients with panic disorder. *Biol Psychiatry* 1998;44:998-1006.