

UNIVERSIDAD DE BARCELONA
DIVISIÓ DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA, PEDIATRIA,
RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA

ESTUDIO DE LA PRESINAPSIS DOPAMINÉRGICA ESTRIATAL CON
[¹²³I] FP-CIT EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y PARKINSONISMO

Tesis Doctoral presentada por
José Javier Mateos Fernández
Para acceder al título de Doctor en Medicina

Director: Dr. Francisco Lomeña Caballero
Codirector: Dr. Eduard Parellada Rodón

Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
Servicio de Medicina Nuclear

Barcelona, 2007

Todos los seres tratan de recorrer el camino del conocimiento. Unos lo buscan; otros afirman que lo han encontrado. Sin embargo, aún no se ha levantado la voz que un día clamará: “¡No hay camino; no hay sendero!”

Omar Khayyan, Rubaiyat

**A Isabel y Andrea por su
paciencia y comprensión.**

A mis Padres y hermanos.

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento a los **Doctores Francisco Lomeña Caballero** y **Eduard Parellada Rodón**, directores de esta Tesis Doctoral, por haberme iniciado en el estudio de los neuroreceptores cerebrales en la esquizofrenia. Sin su ayuda, interés y dedicación, no hubiera sido posible la realización de esta tesis.

A la **Prof. Dra. Francisca Pons**, por haberme ayudado y estimulado durante mi residencia en la realización y publicación de trabajos de investigación.

Al **Prof. Dr. Miquel Bernardo** por potenciar la neuroimagen funcional en esquizofrenia y facilitar la colaboración con nuestro departamento de Medicina Nuclear.

Al **Dr. Javier Pavia** por cerciorar la calidad de las imágenes, desarrollar el programa de cuantificación de las mismas y estimular y fomentar la meticulosidad en la metodología científica.

Al **Prof. Dr. Alberto Prats** por compartir su conocimiento en neurotransmisión y animarme en la elaboración y finalización de esta tesis.

A todo el personal de los **Servicios de Medicina Nuclear y Psiquiatría**, por su valiosa colaboración para la realización de esta tesis.

Al **Hospital Clínic**, al que debo mi formación.

A la **Fundació Marató TV3** (enfermedades Psiquiátricas graves, 2001) y a **Amersham Health** por sus contribuciones económica e interés en el desarrollo de nuevas líneas de investigación.

A **los pacientes**, ya que en definitiva son ellos quienes inspiran la investigación.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS	1
1.2 EPIDEMIOLOGÍA EN ESQUIZOFRENIA	4
1.3 ETIOPATOGENIA DE LA ESQUIZOFRENIA	5
1.4 ESQUIZOFRENIA Y PARKINSONISMO	7
1.5 ANATOMÍA FUNCIONAL DE LA NEURONA	11
1.5.1 NEUROTRANSMISORES	12
1.5.2 NEURORRECEPTORES	13
1.6 TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN (SPECT y PET).....	14
1.7 SPECT CEREBRAL DE NEUROTRANSPORTADOR	15
1.8 NEUROIMAGEN FUNCIONAL EN ESQUIZOFRENIA.....	19
2. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO	22
3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	23
4. RESULTADOS DE LOS TRABAJOS	25
OBJETIVOS I, II, III.....	25
TRABAJO 1	26
RESULTADOS DEL TRABAJO 1	32
OBJETIVOS IV, V	33
TRABAJO 2	34
RESULTADOS DEL TRABAJO 2	41
OBJETIVOS VI, VII, VIII	42
TRABAJO 3	43
RESULTADOS DEL TRABAJO 3	50
5. DISCUSIÓN	51
6. CONCLUSIONES	57
7. BIBLIOGRAFIA	59
8. ABREVIATURAS	68

1. INTRODUCCIÓN

1.1 JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

Los avances en la investigación del cerebro se han sucedido a un ritmo rápido y creciente en los últimos 20 años y actualmente nos encontramos en un punto en el que la neurociencia puede considerarse el fundamento biomédico de la Psiquiatría. En parte, este conocimiento se ha producido gracias a las mejoras tecnológicas que se han realizado en el campo de la neuroimagen. Así, técnicas como el la tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET), que nos muestran la imagen funcional del cerebro (perfusión, metabolismo, neurotransmisión cerebral) y la tomografía computerizada (TC) y la resonancia magnética (RM), que nos aportan una excelente imagen anatómica del mismo, han favorecido el conocimiento más profundo del funcionalismo de los circuitos neuronales implicados.

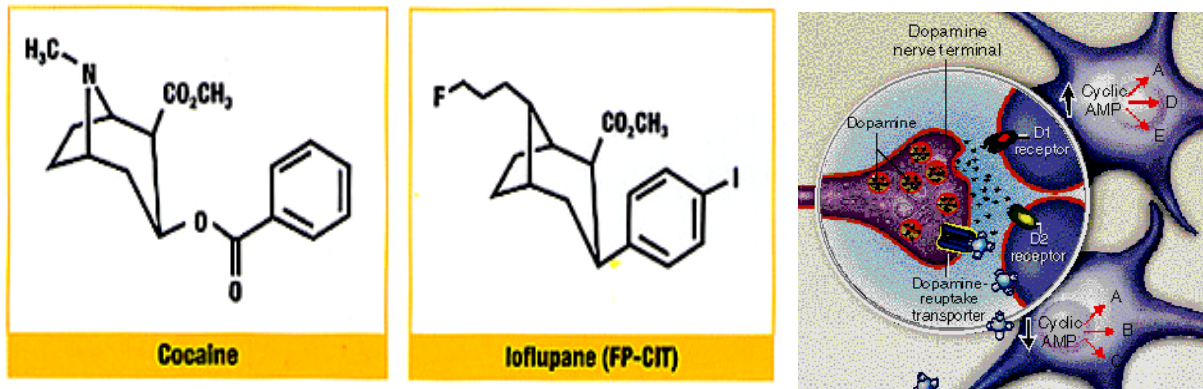
En esquizofrenia, los avances en el entendimiento del funcionalismo cerebral han sido fundamentales. Sin embargo, a pesar de que desde los años 50 se han realizado hallazgos importantes en el conocimiento de la enfermedad y en el tratamiento de estos pacientes, todavía no hay ninguna teoría suficientemente sólida que explique el conjunto de síntomas que sufren estos pacientes. Así, la aparición de sintomatología parkinsoniana (parecida o, a veces, indistinguible de la observada en la enfermedad de Parkinson) o la sintomatología negativa (aplanamiento afectivo, alogia, abulia, anhedonia, etc.), no se explican totalmente por la teoría dopaminérgica, que es la que actualmente tiene más aceptación.

A principios de la década de los 90 en el Hospital Clínic de Barcelona (HCB) se formó un grupo de investigación multidisciplinario formado por psiquiatras, médicos nucleares, psicólogos y físicos, “Grupo de Psiquiatría

Nuclear”, integrado actualmente en el grupo de investigación “Bases Biológicas del Trastorno Psíquico y Psiquiatría Nuclear” del “Institut d’Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer” (IDIBAPS, equipo 7.06), una de cuyas líneas de investigación principal es la Neuroimagen en Esquizofrenia; concretamente, el estudio de primeros episodios psicóticos mediante técnicas de neuroimagen funcional (SPECT de perfusión cerebral y de neuroreceptores). Los primeros estudios de este grupo se dirigieron a examinar la hipofrontalidad descrita en la esquizofrenia, realizando trabajos de neuroactivación sensorial (luminosa) y cognitiva frontal (Wisconsin Card Sorting Test y Torre de Londres) en sujetos sanos y en pacientes con esquizofrenia en fase aguda (Catafau et al. 1994; Parellada et al. 1998; Penedes et al. 2000 y 2002). Mas adelante, se iniciaron los estudios de neuroreceptores con [123 I] IBZM, para poder determinar la densidad y la ocupación de receptores D2 en relación al tratamiento con distintos antipsicóticos (Bernardo et al. 2001).

Recientemente, intentando profundizar en las causas del parkinsonismo descrito en pacientes nunca tratados con antipsicóticos (Caliguri et al. 1993; Chatterjee et al. 1995; McCreadie et al. 1996 y 2002; Kopala 1996; Fenton et al. 1997; Palmer et al. 1999; Puri et al. 1999; Peralta et al. 2002), se ha explorado la situación del transportador estriatal de la dopamina (DAT) mediante un radioligando recientemente comercializado (DaTSCAN®, Amersham Health). Este ligando es un tropano (I(123)-N-omega-fluoropropyl-2-beta-carbomethoxy-3-beta(4-iodophenyl)nortropane), conocido como Ioflupano ó FP-CIT, análogo de la cocaína y con alta afinidad para unirse al DAT estriatal (Figura 1). La administración de este trazador se realiza por vía endovenosa y, gracias a su estabilidad y rápida cinética, se pueden obtener imágenes entre las 3-6 horas de su administración (Lavalaye et al.2000). La cinética de este radioligando no se ve afectada por tratamientos concomitantes, como la L-Dopa, seligilina, pergolida, deprenil, o los antipsicóticos típicos o atípicos (Richelson and Pfenning 1984; Rivest et al. 1995; Gordon et al. 1996; Booij et al.1997; Reader et al. 1998).

Figura 1: Estructura química de la cocaína y de su análogo FP-CIT y ejemplo de la localización del DAT en la neurona estriatal presináptica.



En el momento del inicio de estos nuevos estudios, los pocos artículos donde se valoraba la situación del DAT en esquizofrenia, mostraban resultados poco concluyentes; tres estudios no encontraban diferencias significativas del DAT entre pacientes con esquizofrenia nunca tratados y pacientes tratados, respecto a controles sanos, usando [^{18}F] CFT-CIT, [^{123}I] β -CIT ó [^{123}I] FP-CIT (Laakso et al. 2000; Laruelle et al. 2000 y Lavalaye et al. 2001). Únicamente, un estudio con [^{18}F] CFT-CIT (Laakso et al. 2001) mostraba una unión al DAT significativamente menor en un grupo de pacientes con esquizofrenia crónica versus controles sanos.

La escasez de trabajos sobre el tema, la inconsistencia en los resultados publicados, la evidencia de disminución del DAT en pacientes con parkinsonismo degenerativo, como la enfermedad de Parkinson, incluso en estadios pre-clínicos (Booij et al. 1997, Tissingh et al. 1998), y el interés que suscitaba en nuestro grupo el poder estudiar el parkinsonismo que se desarrolla en estos pacientes, desde la vertiente del DAT y la SPECT del neurotransportador, motivó que bajo la dirección del Dr. Francisco Lomeña Caballero y del Dr. Eduard Parellada Rodon se realizara esta tesis doctoral estructurada en 3 proyectos de investigación clínica, consecutivos y complementarios. El primer estudio fue diseñado para analizar la situación

del DAT en pacientes con esquizofrenia que desarrollaron parkinsonismo tras 4 semanas de tratamiento con risperidona, comparándolo con aquellos que no desarrollaron parkinsonismo y con sujetos sanos y para explorar y describir la sintomatología parkinsoniana de estos pacientes. El propósito del segundo estudio fue para determinar si la concentración del DAT tenía una distribución estriatal determinada o característica y explorar posibles diferencias en la concentración del DAT entre sexos. Por último, el tercer proyecto fue diseñado para evaluar el DAT en situación basal y tras 4 semanas de tratamiento con risperidona, para determinar el efecto del antipsicótico sobre el DAT, confirmar la disminución del DAT como rasgo de enfermedad en esquizofrenia y explorar la capacidad de la SPECT con [^{123}I] FP-CIT para predecir la aparición de parkinsonismo.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA EN ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia es un trastorno mental grave y se estima que aproximadamente el 1% de la población mundial padece esta enfermedad (Harrison 1999). Se manifiesta en la juventud y se caracteriza generalmente por una evolución crónica recurrente, que impide la integración social del paciente. A parte del impacto sobre el individuo y su familia, ésta enfermedad representa un enorme gasto socio-sanitario para la sociedad. A principios de los años 70, el coste directo e indirecto de la esquizofrenia se estimaba en un 2% del producto interior bruto en USA (Gunderson and Mosher 1975). Dos tercios de este coste se atribuían a la pérdida de productividad laboral y el resto eran derivados del gasto terapéutico, asistencia pública y otros costes. Sin embargo, el costo final se estima que es mucho mayor, ya que estos estudios no tuvieron en cuenta el agotamiento de los recursos familiares o el padecimiento social y psicológico que causa la enfermedad.

En la década siguiente se paso del optimismo inicial, debido a la introducción de la medicación antipsicótica y la desinstitucionalización de la enfermedad,

a una situación de pesimismo, al observarse que la medicación sólo controlaba los síntomas y presentaba riesgos a largo plazo. Además, se evidenció que la mayoría de pacientes eran incapaces de integrarse en la sociedad. Desde entonces y hasta la actualidad, los avances en genética, neuroquímica, neuropatología y técnicas de neuroimagen (PET, SPECT y RM), han proporcionado una nueva visión de la enfermedad y han facilitado el desarrollo de nuevos antipsicóticos, cada vez más efectivos y con menos efectos secundarios.

1.3 ETIOPATOGENIA DE LA ESQUIZOFRENIA

Se han propuesto diferentes hipótesis etiopatogénicas. Las teorías sobre el neurodesarrollo (Weinberger 1987 y 2002) postulan que la lesión fundamental o el defecto asociado a la esquizofrenia tendrían su origen en una alteración prenatal del desarrollo cerebral. Esta anomalía sería relativamente silente durante la infancia y comenzaría a hacerse aparente durante la adolescencia. En este sentido, por ejemplo, el aumento de tamaño de los ventrículos laterales que se observa en estadios iniciales de la enfermedad o incluso en etapas preclínicas, sería una de estas alteraciones, la cual ha sido ampliamente replicada en estudios morfométricos post-mortem o en mediciones sobre RM. Otras alteraciones, como el mayor grado de atrofia cerebral, principalmente a expensas del hipocampo y región pre-frontal, y la disminución global de sustancia gris, no han sido tan ampliamente replicadas.

En contraste, una hipótesis neurodegenerativa (Jarskog and Gilmore 2006) señala la existencia de un proceso patológico activo asociado al curso de la enfermedad y más específicamente alrededor del inicio de la psicosis y de los periodos de exacerbación psicótica aguda. Esto explicaría la pérdida acelerada de sustancia gris descrita en estudios longitudinales de RM, así como el progresivo deterioro clínico y cognitivo observado en algunos pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, hasta el momento, ningún estudio

anatomopatológico ha encontrado algún tipo específico de lesión neuronal o acumulación de compuestos intracerebrales (Ej. cuerpos de Lewy, proteína Tau, etc.), como ocurre en otras enfermedades neurodegenerativas bien conocidas.

De forma paralela, se ha propuesto un modelo neuroquímico (Glenthøj and Hemmingsen 1997) complementario a las dos teorías anteriores. La sensibilización neuroquímica del sistema dopaminérgico mesolímbico hacia un estado hiperdopaminérgico explicaría la progresión desde un estado de “vulnerabilidad” silente hacia una sintomatología evidente, que se desencadenaría por un mecanismo neurotóxico. Esta teoría parece ser la que tiene mayor consenso puesto que explicaría la sintomatología positiva (delirios, alucinaciones) que presentan estos pacientes durante el episodio psicótico agudo. Sin embargo, no encuentra explicación para los síntomas negativos (aplanamiento afectivo, alogia, abulia, anhedonia), que posiblemente están relacionados con alteraciones de los receptores glutamatérgicos (NMDA) y/o un estado de hipodopaminergia de la región frontal anterior del cerebro (Coyle 1996). De la misma manera, tampoco parece explicar la aparición de sintomatología parkinsoniana (parkinsonismo indistinguible de la enfermedad de Parkinson y distonías agudas), observada en un 14-24 % de pacientes (Caliguri et al. 1993; Chatterjee et al. 1995; McCreadie 1996 y 2002; Kopala 1996; Fenton et al. 1997; Palmer et al. 1999; Puri et al. 1999; Peralta et al. 2002,) en los que puede apreciarse sintomatología incluso antes de la administración del tratamiento antipsicótico.

Con una visión holística de la enfermedad, parece lógico pensar que la etiopatogenia de la esquizofrenia no puede ser explicada totalmente de una manera simple, ya que la propia expresión fenomenológica o sintomatológica de la misma es compleja y heterogénea. Así, parece coherente pensar, que un compendio de alteraciones genéticas, bioquímicas y anatómicas, moduladas por fenómenos ambientales, podrían ser las responsables de la enfermedad,

predominando un tipo de sintomatología u otra en función del mayor o menor grado de afectación de los diferentes circuitos neuronales implicados.

1.4 ESQUIZOFRENIA Y PARKINSONISMO

El tratamiento de la esquizofrenia se basa principalmente en la administración de antipsicóticos típicos o atípicos (Tabla 1) que realizan su efecto terapéutico bloqueando, entre otros, los receptores D2 estriatales (Jibson and Tandon 1998). El grado de bloqueo D2 diferirá en función del tipo de neuroléptico empleado (mayor bloqueo dopaminérgico por los antipsicóticos típicos), habiéndose descrito efectividad del tratamiento cuando se bloquea un 60-80% de estos receptores (Figura 2). Sin embargo, desde la introducción de los nuevos antipsicóticos atípicos, el grado de bloqueo D2 estriatal es bastante inferior (15-50 % para Clozapina), sin que por ello se afecte la eficacia terapéutica (Figura 3). Esto es debido a que los antipsicóticos atípicos parecen presentar una selectividad locorregional ejerciendo un mayor grado de bloqueo sobre los receptores D2 mesolímbicos que sobre los estriatales. Por otro lado, además de los receptores D2 se producen bloqueos sobre otros receptores dopaminérgicos (D1, D5, D3, D4), serotoninérgicos (5HT2a, 5HT2c), noradrenérgicos ($\alpha 1$ y $\alpha 2$), colinérgicos (nicotínicos y muscarínicos) e histamínicos (H1), algunos de los cuales también parecen intervenir en el control de la sintomatología psicótica (Miller et al. 1990). Sorprendentemente, el bloqueo único y selectivo de receptores 5HT2 ó D1 no produce efecto antipsicótico (Farde et al. 1992), lo cual demuestra la gran complejidad neurobiológica y sugiere una interconectividad entre los diferentes sistemas monoaminérgicos cerebrales.

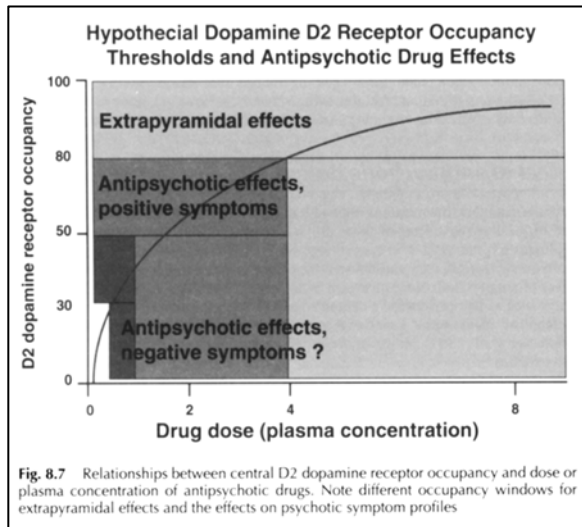


Figura 2: Gráfica que muestra los hipotéticos efectos producidos por los antipsicóticos en función de la ocupación que estos ejercen sobre los receptores D2. Se puede ver como la sintomatología positiva mejoraría cuando se bloquean entre un 50-80% de los receptores D2, y a partir del 80% de bloqueo de estos receptores empezarían a aparecer síntomas extrapiramidales. (Farde et al. 1992)

Tabla 1: Antipsicóticos Típicos y Atípicos

Compuesto Químico	Nombre Comercial	Dosis diaria (mg)*
ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS		
Clorpromazina	Thorazine	200-600
Triflupromazina	Vesprin	50-150
Tioridazina	Mellaril	200-600
Mesoridazina	Serentil	150
Piperacetazina	Quide	20-40
Pimozida	Orap	2-10
Trifluoperazina	Stelazine	2-4
Flufenazina	Permitil/Prolisin	2.5-10
Perfenazina	Trilafon	16-64
Acetofenazina	Tendal	60
Clorprotixeno	Taractan	75-
Tiotixeno	Navane	6-30
Haloperidol	Haldol	2-12
ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS		
Clozapina	Clozaril	150-600
Risperidona	Risperdal	2-8
Olanzapina	Zyprexa	10-30
Quetiapina	Seroquel	300-800
Amisulpride	Amilande	400-800
Ziprasidona	Zeldox	120-200
Aripiprazol	Abilify	10-30

*Guidelines APA

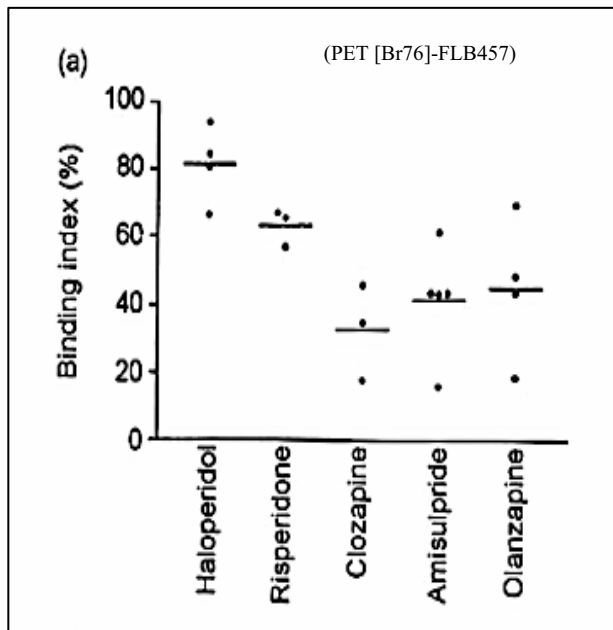


Figura 3: Gráfica que muestra los índices de unión a receptores D2 estriatales, mediante PET, de varios antipsicóticos. Se observa como el Haloperidol, antipsicótico típico, presenta un índice de unión a receptores D2 del 80%, el cual es significativamente mayor a los obtenidos con el resto, que son atípicos. Llama la atención el diferente grado de bloqueo D2 estriatal entre los antipsicóticos atípicos, que va desde el 30% de la Clozapina, hasta el 60% de la Risperidona. (Xiberas et al. 2001).

La aparición de síntomas extrapiramidales, entre ellos el parkinsonismo, es uno de los efectos secundarios más comunes de los antipsicóticos típicos o de primera generación. En general, esta sintomatología suele ser muy mal tolerada por los pacientes y puede ser la causa del abandono de la medicación, que llega a ser de un 11-80 % de casos, y por consiguiente un motivo de recaídas (Corrigan et al. 1990). Esto llevará a un aumento del número de ingresos hospitalarios, a una progresiva disfunción social y ocupacional de estos pacientes, y a un peor pronóstico (Chatterjee et al. 1995; Kopala 1996).

La incidencia de parkinsonismo es aproximadamente del 30-54 % en pacientes en tratamiento con antipsicóticos típicos y del 15-20 % en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos a dosis bajas (Miller and Jankovic 1990). Algunos antipsicóticos como la risperidona cuando se administra a dosis ≥ 6 mg/día, aumentan la incidencia de sintomatología extrapiramidal de modo dosis dependiente. Sin embargo, entre un 15-60 % (según series y tipo de antipsicótico empleado) de pacientes tratados a dosis bajas de antipsicóticos se parkinsonizan y muestran niveles de bloqueo D2

post-sináptico (medido con [^{11}C] Raclopride o [^{123}I] IBZM) similar a otros pacientes que no desarrollan parkinsonismo (Nordstrom et al. 1993; Dewey et al. 1993; Busatto et al. 1995).

Por otro lado, en la época previa a la introducción de los antipsicóticos, Bleuler (1911) y Kraepelin (1919) constataron la presencia de movimientos anormales en los pacientes con esquizofrenia. Describieron las hipocinesias o acinesias, la rigidez, el temblor, la acatisia, los tics y las distonías, todos ellos síntomas que se conocen como “extrapiramidales”. Sin embargo, nadie determinó la prevalencia real de esta sintomatología extrapiramidal. Recientemente, McCreddie (1996 y 2002) y Peralta (2002) han publicado estudios sobre pacientes con esquizofrenia nunca tratados con antipsicóticos, en los que se constata una prevalencia de parkinsonismo del 14-24% y de discinesia espontánea del 35-57%, según edad y sexo, siendo mayor la prevalencia en sujetos mayores de 60 años y en mujeres. Datos claramente superiores a los observados en la población normal, donde se ha constatado una prevalencia de parkinsonismo del 1% (Wolf and O’Driscoll 1999). Hasta el momento, no conocemos ninguna teoría sólida que pueda explicar la etiopatogenia de este fenómeno.

Desde un punto de vista puramente anatómico, en la esquizofrenia y en la enfermedad de Parkinson se han descrito alteraciones de las áreas tegmental ventral y sustancia negra pars compacta, respectivamente. Estas áreas, localizadas contiguamente en el mesencéfalo, proyectan sus neuronas al estriado, así como a otras regiones cerebrales como el lóbulo frontal o el sistema límbico. Dado que en la esquizofrenia se han descrito alteraciones en la migración neuronal en estadios precoces del desarrollo cerebral, así como en la poda y arborización neuronal, es posible que haya una disfunción del DAT de las neuronas nigroestriatales. El tratamiento con antipsicóticos, al bloquear los receptores D2, y la posible disfunción del DAT de las neuronas nigroestriatales, podrían facilitar la aparición de parkinsonismo. En este

sentido el estudio de la presinápsis dopaminérgica, y especialmente el DAT en pacientes con esquizofrenia, puede ser de sumo interés.

1.5 ANATOMIA FUNCIONAL DE LA NEURONA

La neurona es una célula altamente especializada, tanto anatómica como bioquímicamente. Este alto grado de especialización es lo que le impide que pueda realizar la división celular una vez ha alcanzado completamente su madurez. Este aspecto influirá de forma evidente en la irreversibilidad de las lesiones del sistema nervioso.

Algunas neuronas pueden tener uniones sinápticas muy específicas y restrictivas, mientras que otras, como las neuronas nigroestriatales, pueden conectar con millones de neuronas gracias a sus múltiples ramificaciones. Su organización espacial está estructurada, encontrándose aferencias excitadoras en el extremo distal de las dendritas e inhibitorias en el extremo proximal de las mismas.

Generalmente, la transmisión nerviosa se realiza por mensajeros químicos, neurotransmisores, pero también puede realizarse a través de mensajeros eléctricos. Una vez llega el estímulo eléctrico a la terminal presináptica, se produce una fusión entre la membrana presináptica y las membranas de las vesículas contenedoras de neurotransmisores, liberándose su contenido en el espacio sináptico (Bear et al. 2001).

1.5.1 NEUROTRANSMISORES

La mayoría de las neuronas liberan más de un neurotransmisor y uno o más péptidos. El sistema mejor estudiado desde el punto de vista de la síntesis, almacenamiento, liberación y metabolismo, es el catecolaminérgico. Comprende la dopamina, noradrenalina y adrenalina, que forman parte de una misma ruta biosintética, en la que la L-tirosina es el aminoácido precursor y la tirosina-hidroxilasa el enzima limitante. Ésta se satura por los niveles cerebrales de este aminoácido y es controlada mediante retroalimentación negativa por el producto final. De esta manera, cuando la concentración de catecolaminas en la terminación nerviosa sobrepasa su capacidad de almacenamiento, se inhibe su actividad. Sin embargo, durante periodos de mayor demanda en la liberación de catecolaminas, actúan segundos mensajeros (proteincinasas) que fosforilan al enzima y reducen su sensibilidad para con la retroalimentación inhibitoria (Charney et al. 1999; Bear et al. 2001)

El almacenamiento de los neurotransmisores en las vesículas presinápticas cumplirá dos funciones: 1) proteger a las catecolaminas de ser degradadas por el enzima intraneuronal MAO y 2) liberar neurotransmisores, mediante exocitosis, cuando llega el potencial de acción a la terminal nerviosa. La enzima COMT situada en la superficie externa de la membrana neuronal se encargará de la inactivación de las catecolaminas liberadas. Sin embargo, la degradación enzimática no es el mecanismo más significativo por el que finaliza la acción neurotransmisora. El punto crítico es la recaptación activa de las catecolaminas por la propia terminal presináptica. De esta forma, los transportadores presinápticos de catecolaminas jugarán un papel fundamental en la neurotransmisión cerebral.

1.5.2 NEURORRECEPTORES

La identificación, caracterización y función de los neuroreceptores ha constituido un gran avance en neurociencia, ya que ha permitido determinar los lugares de acción de neurotransmisores y de sustancias neuroactivas exógenas, como los fármacos y drogas psicotropas.

Los neuroreceptores son proteínas, situadas en la superficie externa de la membrana neuronal, que tienen regiones para la fijación del neurotransmisor y regiones involucradas en la transducción de la señal nerviosa. La unión del neurotransmisor con el receptor se produce de una forma ávida, específica, reversible y saturable (el número de zonas receptoras es limitado) y lleva a un cambio de conformación de la membrana, que provocará la apertura de canales iónicos o activación de una proteína-G, la cual a través de segundos mensajeros producirá un efecto determinado (Charney et al. 1999; Bear et al. 2001). El conocimiento de estos aspectos ha sido fundamental para el desarrollo de la psicofarmacología y de la neuroimagen, ya que al poderse marcar con isótopos radioactivos los ligandos afines a determinados neuroreceptores, se ha podido visualizar y cuantificar *in vitro*, mediante autorradiografía, o *in vivo*, con técnicas de PET y SPECT, la distribución de algunos de estos neuroreceptores cerebrales (dopaminérgicos, colinérgicos, gabaérgicos, glutamatérgicos, etc.).

Aunque los neurotransmisores son descritos como activadores o inhibidores, el efecto final depende del receptor y su unión al transductor. Así, en función del tipo de receptor-transductor que posea una neurona dada, el neurotransmisor ejercerá efectos inhibidores, excitadores o moduladores. Por ejemplo, cuando la dopamina se une a receptores D1 estriatales se produce una facilitación del movimiento, mientras que cuando se une a receptores D2, se producirá el efecto contrario.

1.6 TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN (SPECT y PET)

La neuroimagen es un concepto utilizado para agrupar todas aquellas exploraciones que generan imágenes del SNC, con fines diagnósticos y/o de investigación. Según la información aportada, la neuroimagen se define como estructural o funcional. Al primer grupo pertenecen la TC y la RM, cuya información es básicamente anatómica o morfológica. Al segundo grupo pertenecen la SPECT y la PET. Como el trazador radiactivo empleado para SPECT o PET utiliza siempre algún mecanismo fisiológico y/o bioquímico para introducirse en los tejidos o compartimentos, las imágenes tomográficas de emisión son mapas que representan la distribución e intensidad con que se produce ese fenómeno fisiológico y/o bioquímico y, por tanto, nos están informando del funcionalismo cerebral. De ahí que estas imágenes se definan como “funcionales”, “bioquímicas”, “fisiológicas” o incluso “moleculares”, para diferenciarlas de las imágenes de neuroactivación obtenidas con RM, que también son funcionales.

Tanto la SPECT, como la PET cerebral requieren de la administración sistémica previa de un trazador marcado con un radioisótopo emisor de fotones gamma o positrones, respectivamente (Tabla 2).

Los radioisótopos emisores gamma con características físicas más adecuadas para SPECT son el ^{99m}Tc , el ^{123}I y el ^{201}Tl . Según las características químicas de los trazadores marcados con estos radioisótopos, la SPECT puede valorar flujo sanguíneo o perfusión sanguínea cerebral, los sistemas de neurotransmisión y los tumores o lesiones intracraneales ocupantes de espacio.

La SPECT no es más que una modificación metodológica del procedimiento gammagráfico convencional, o imagen planar. Se basa en obtener múltiples imágenes gammagráficas o proyecciones planares desde todas las

angulaciones posibles alrededor del cráneo. A partir de esas imágenes, el ordenador del tomógrafo reconstruye, por retroproyección filtrada o por métodos iterativos, el volumen del cerebro, que se representa como cortes, secciones, o tomografías, paralelas a cualquier plano del espacio.

Los radioisótopos más empleados para el marcaje de trazadores PET son ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O y ^{18}F . Permiten marcar fácilmente cualquier sustancia, sustituyendo en su molécula algunos átomos de O, C o N por ^{15}O , ^{11}C o ^{13}N o halogenándola con ^{18}F . Así, se pueden utilizar como trazadores para PET compuestos como [^{15}O]oxígeno, [^{15}O]agua, [^{11}C]nicotina, [^{18}F]DOPA o [^{18}F]fluordesoxiglucosa (FDG), es decir, sustancias químicas análogas a muchas moléculas endógenas, como precursores, sustratos, enzimas, ligandos, transmisores, transportadores, receptores, etc., que participan en los distintos mecanismos bioquímicos y fisiológicos celulares.

Los radioisótopos emisores de positrones interactúan con los electrones de los átomos que componen las moléculas tisulares. La colisión positrón-electrón supone el aniquilamiento de las masas de estas partículas y la aparición de un par de fotones de 511 KeV de energía, de dirección casi coincidente y sentido contrario. Estos fotones interactuarán con los detectores opuestos del tomógrafo. Esta detección "por coincidencia" permite la reconstrucción volumétrica del órgano en el que se ha distribuido el trazador y su representación en imágenes tomográficas.

1.7 SPECT CEREBRAL DE NEUROTRANSPORTADOR

La SPECT puede usar como trazadores, sustancias análogas o afines a neurotransmisores, neurotransportadores y/o neuroreceptores, para obtener imágenes tomográficas de la distribución cerebral de algunos de los distintos sistemas de neurotransmisión. Estos trazadores, recogidos en la Tabla 2, se

Tabla 2: Radiotrazadores para SPECT y PET

Evaluación	Trazadores SPECT	Trazadores PET
Perfusión/flujo sanguíneo	^{99m} Tc-HMPAO ^{99m} Tc-ECD	¹⁵ O-Agua ¹³ N-Amonio
Metabolismo Tumoral	²⁰¹ Tl-Cloruro ^{99m} Tc-MIBI	¹⁸ F-FDG
Consumo aminoácidos	-	¹¹ C-Metionina
Síntesis de DNA	-	¹¹ C-Timidina
Consumo de O2	-	¹⁵ O-O2
R. D2 estriatales	¹²³ I-IBZM	¹¹ C-Raclopride
R. D2/D3 extra-estriatales	¹²³ I-Epidepride	¹¹ C-FLB457 ¹¹ C-Fallypride ¹⁸ F-Fallypride
Transportador Dopamina (DAT)	¹²³ I-FP-CIT ¹²³ I-β-CIT ^{99m} Tc-TRODAT	¹¹ C-Cocaina ¹¹ C-Altropano ¹⁸ F-FECNT
Transportador Vesicular Monoaminas (VAT)	¹²³ I-IBVM	¹¹ C-DTBZ
Transportador 5HT	¹²³ I-β-CIT ¹²³ I-ADAM	¹¹ C-MADAM
Carboxilación de Dopa	-	¹⁸ F-Dopa
R. Benzodiazepínicos /GABA	¹²³ I-Iomacenil	¹¹ C-Flumacenil
R. Serotoninérgicos	¹²³ I-Ketanserina	¹¹ C-WAY ¹¹ C-Ketanserina ¹⁸ F-Altanserina
R. Muscarínicos	¹²³ I-IQNB	¹¹ C-Dexetimida ¹¹ C-Benztropina ¹¹ C-NMPB
R. Nicotínicos	¹²³ I-5-F-A85380	¹⁸ F-6-I-A85380

marcan con ^{123}I . Como en España no hay producción de ^{123}I , cuyo periodo de semidesintegración es de 13 horas, la disponibilidad de estos trazadores es limitada y ninguno de ellos está registrado como radiofármaco de uso clínico, excepto el [^{123}I] FP-CIT o [^{123}I] Ioflupano (DaTSCAN®) que se emplea para el diagnóstico de los síndromes parkinsonianos clínicamente inciertos.

[^{123}I] FP-CIT al ser un ligando que se une al DAT, nos dará información sobre la integridad de la neurona dopaminérgica nigroestriatal, corroborando o descartando afectación de la misma en pacientes con parkinsonismo clínicamente incierto. Así, diferenciará los pacientes con temblor esencial o parkinsonismos secundarios (farmacológico, psicógeno, etc.), que presentaran un SPECT normal (Tolosa et al. 2003), de los que tienen un parkinsonismo degenerativo, como la enfermedad de Parkinson o los parkinsonismos plus (Atrofia Multi Sistémica, Parálisis Supranuclear Progresiva, Enfermedad por Cuerpos de Lewy, Degeneración Corticobasal) que cursaran con hipocaptación estriatal de [^{123}I] FP-CIT (Tatsch 2001; Booij et al. 1997, 1998a, 1998b, 1999, 2001a y 2001b). Lo mismo se ha objetivado con otro trazador similar no comercializado en España ([^{123}I] β -CIT) (Van Dyck et al. 1995; Vermeulen et al. 1995).

Algunos enfermos con enfermedad de Parkinson incipiente presentan en la SPECT con [^{123}I] FP-CIT una hipocaptación putaminal bilateral, a pesar de que su sintomatología sea unilateral (Figura 4). Es decir, la SPECT puede detectar el deterioro preclínico en la neurona presináptica dopaminérgica. Cuando la enfermedad evoluciona, se hace mas intensa la hipocaptación estriatal, pudiendo aparecer afectación de uno o de ambos caudados (Benamer et al. 2000; Catafau and Tolosa 2004). Según los resultados preliminares, la SPECT podría emplearse en el diagnóstico precoz, incluso preclínico, de sujetos con riesgo genético para enfermedad de Parkinson, para iniciar lo antes posible un tratamiento preventivo con alguna de las nuevas terapias supuestamente neuroprotectoras (Vermeulen et al. 1995; Tissingh et al. 1998).

El uso combinado de la SPECT con $[^{123}\text{I}]$ IBZM y $[^{123}\text{I}]$ FP-CIT puede emplearse para el diagnóstico diferencial entre la enfermedad de Parkinson y los parkinsonismos-plus. En la enfermedad de Parkinson, la SPECT con IBZM será normal y la realizada con $[^{123}\text{I}]$ FP-CIT patológica. En los parkinsonismos plus, ambas técnicas serán patológicas. Cabe destacar, que el uso combinado de ambas no permite diferenciar entre los parkinsonismos plus. (Tatsch 2001).

Figura 4: Se muestran imágenes de $[^{123}\text{I}]$ FP-CIT, donde se puede apreciar en el cuadrante superior izquierdo (A), una captación simétrica del trazador en ambos estriados (derecho e izquierdo), con forma de coma, que encontraríamos en un sujeto normal, un paciente con temblor esencial o uno con parkinsonismo no degenerativo. En el resto de cuadrantes (B-D) se aprecian captaciones putaminales asimétricas con diferentes grados de severidad e incluso afectación de ambos caudados (D). Estas imágenes las encontraríamos en pacientes con parkinsonismo degenerativo, con diferentes grados de evolución o severidad. La gráfica de la derecha representa los índices de captación de $[^{123}\text{I}]$ FP-CIT obtenidos en sujetos sanos, pacientes con temblor esencial y con parkinsonismo degenerativo. Se diferencian claramente las patologías que cursan con degeneración de la neurona presináptica de las que no lo hacen. (Benamer et al. Mov. Disord 2000)

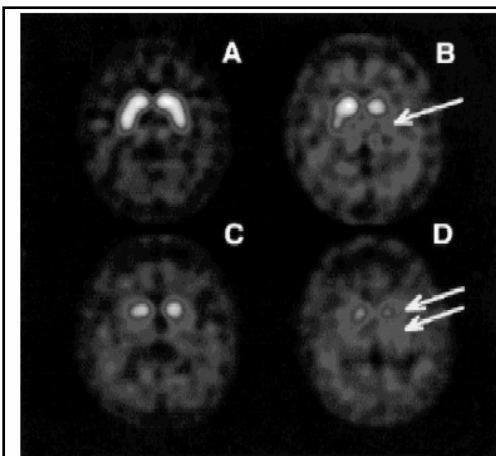


FIG. 1. Example of $[^{123}\text{I}]$ -FP-CIT images in normal and parkinsonism cases. (A) Normal tracer uptake bilaterally in putamen and caudate nuclei. (B) Abnormal image grade 1: asymmetric uptake with normal or almost normal putamen activity in one hemisphere and with a more marked reduction in the contralateral putamen (arrow). (C) Abnormal image grade 2: significant bilateral reduction in putamen uptake with activity confined in the caudate nuclei. (D) Abnormal image grade 3: virtually absent uptake bilaterally affecting both putamen and caudate nuclei (arrows).

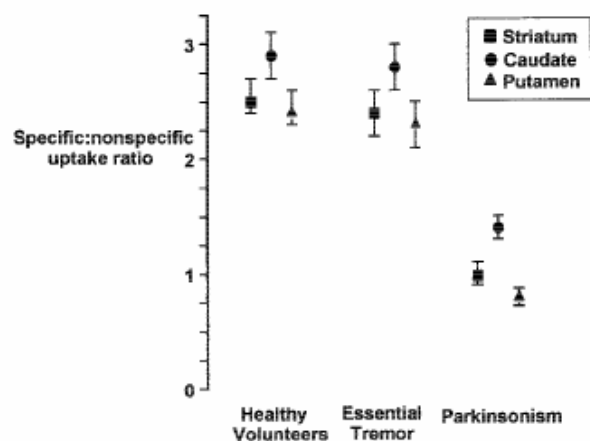


FIG. 2. Mean specific:nonspecific uptake ratio in per-protocol patients with parkinsonism ($n = 115$), essential tremor ($n = 16$), and healthy volunteers ($n = 27$). Specific:nonspecific ratio is significantly reduced in parkinsonism compared with essential tremor and healthy volunteers ($p < 0.001$). Data are mean and 95% confidence interval.

1.8 NEUROIMAGEN FUNCIONAL EN ESQUIZOFRENIA

En esquizofrenia, las principales líneas de investigación se han centrado en el metabolismo y flujo cerebral que presentan estos pacientes en situación basal o tras la realización de test neuropsicológicos de activación específicos (ej. Torre de Londres, Wisconsin Card Sorting Test, etc...). Así, se ha documentado en estos pacientes un estado de hipofrontalidad cognitivo-dependiente, no relacionado con la medicación (Rezai et al. 1993; Catafau et al. 1994; Parellada et al. 1998; Penedes et al. 2000 y 2002).

Actualmente, el campo de investigación se está ampliando al estudio de los neuroreceptores cerebrales, gracias a la introducción de nuevos radiotrazadores afines a estas proteínas de membrana. Así, el estudio de la post-sinapsis dopaminérgica, concretamente, los receptores D2 (Wong et al. 1986; Farde et al. 1990; Hietala et al. 1994; Pilowsky et al. 1994; Laruelle et al. 1995, 1996 y 1999; Breier et al. 1997; Bernardo et al. 2001; Lomeña et al. 2004) han sido de gran utilidad para objetivar la situación funcional de los mismos, y determinar el efecto clínico y el grado de bloqueo que producen los diferentes antipsicóticos sobre estos receptores. También se han podido estudiar diferentes aspectos de la presinapsis dopaminérgica, como: la carboxilación de la dopamina ($[^{18}\text{F}]$ DOPA, $[^{11}\text{C}]$ DOPA) (Hietala et al. 1995 y 1999; Dao Castellana et al. 1997; Lindström et al. 1999; Laruelle et al. 1999; Elkashef et al. 2000; Meyer et al. 2002), el transportador vesicular de monoaminas ($[^{11}\text{C}]$ DTBZ) (Zubieta et al. 2001) y el DAT ($[^{18}\text{F}]$ CFT-CIT, $[^{123}\text{I}]$ β -CIT, $[^{123}\text{I}]$ FP-CIT,) (Laakso et al. 2000 y 2001; Laruelle et al. 2000; Lavalaye et al. 2001), así como la tipificación de la distribución de otros neuroreceptores límbicos (D1,D3,D4) y corticales (GABA, NMDA, 5HT2, Ach, etc.) (Harrison PJ 1999; Lewis et al. 1999; Tsukada et al. 2000; Drew et al. 2000; Dean et al. 2001), que está permitiendo tener una visión más global y compleja de la enfermedad.

De esta manera, hoy en día se ponen en entredicho algunas de las hipótesis tradicionalmente utilizadas, como la alteración dopaminérgica como causa única de la esquizofrenia. Parece que puede existir un aumento de densidad de receptores D2 post-sinápticos (Wong et al. 1986; Laruelle et al. 1999), aunque algunos autores no encuentran diferencias entre sujetos sanos y pacientes con esquizofrenia (Hietala et al. 1994; Pilowsky et al. 1994; Lomeña et al. 2004;). Lo que sí parece más consistente es un estado de hiperdopaminergia estriatal, provocado por un aumento en la carboxilación de la dopamina (Hietala et al. 1995 y 1999; Dao Castellana et al. 1997; Laruelle et al. 1999; Elkashef et al. 2000; Meyer et al. 2002) y liberación de la misma durante los episodios psicóticos agudos o periodos de exacerbación, así como una hipersensibilidad tras la administración de metanfetamina (Innis et al. 1992; Laruelle et al. 1995 y 1997). Esto explicaría la sintomatología positiva (alucinaciones, delirios) que presentan estos pacientes. La sintomatología negativa (abulia, anhedonia) podría explicarse por un estado de hipodopaminergia de las conexiones fronto-basales, y disminución de receptores de NMDA (glutamato) (Coyle 1996; Bressan and Pilowski 2000), aunque algunos estudios más serían necesarios para poder establecerlo con seguridad.

Como hemos comentado en los párrafos precedentes, la aparición de sintomatología extrapiramidal es muy frecuente en pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos y esta suele ser dosis dependiente. Mediante estudios de PET y SPECT, en algunas series de pacientes tratados con diferentes antipsicóticos, se ha comprobado que la incidencia de sintomatología extrapiramidal se incrementa cuando el grado de bloqueo de receptores D2 aumenta, siendo esta muy elevada cuando se supera el 80% de bloqueo de receptores. Sin embargo, un 14-57% de pacientes nunca tratados con antipsicóticos padecen algún tipo de sintomatología extrapiramidal, ya sea parkinsonismo (14-24%), o discinesias espontáneas (35-57%), entre otras. Además, algunas publicaciones han mostrado que hay pacientes que tras la

retirada del antipsicótico sólo presentan una recuperación parcial de la sintomatología parkinsoniana (Rajput et al. 1982; Burn and Brooks 1993). En este grupo de pacientes sería interesante estudiar el DAT, para determinar si hay alteración de la vía nigroestriatal, como ocurre en la enfermedad de Parkinson.

2. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

HIPÓTESIS I: Los pacientes con esquizofrenia en su primer episodio psicótico que desarrollan parkinsonismo tienen una concentración del transportador estriatal de la dopamina menor que los pacientes con esquizofrenia que no desarrollan parkinsonismo.

HIPÓTESIS II: La SPECT con [¹²³I] FP-CIT permite predecir que pacientes con esquizofrenia desarrollarán parkinsonismo inducido por antipsicóticos, antes de que estos inicien el tratamiento.

3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVO I. Comparar la concentración del DAT estriatal en un grupo homogéneo de pacientes con esquizofrenia en su primer episodio psicótico, que desarrollan parkinsonismo tras 4 semanas de tratamiento con antipsicóticos, con un grupo de pacientes de similares características que no desarrollan parkinsonismo.

OBJETIVO II. Comparar la concentración del DAT estriatal de los pacientes con esquizofrenia en su primer episodio psicótico, con la de los sujetos sanos.

OBJETIVO III. Determinar la relación entre la psicopatología clínica, determinada mediante las escalas CGI y PANSS, la sintomatología parkinsoniana, objetivada mediante la SAS, y la concentración del DAT estriatal en pacientes con esquizofrenia.

OBJETIVO IV. Explorar si los pacientes esquizofrénicos presentan una distribución anatómico-funcional determinada o característica en la concentración del DAT estriatal.

OBJETIVO V. Determinar si existen diferencias entre sexos en la concentración del DAT estriatal, en pacientes con esquizofrenia y sujetos sanos.

OBJETIVO VI. Comprobar si las alteraciones del DAT estriatal en pacientes con esquizofrenia en su primer episodio psicótico pueden ser un rasgo de enfermedad en esquizofrenia.

OBJETIVO VII. Valorar si el tratamiento antipsicótico modifica la concentración del DAT estriatal.

OBJETIVO VIII. Determinar si la SPECT con [¹²³I] FP-CIT antes del tratamiento con antipsicóticos puede predecir la aparición de parkinsonismo en pacientes con esquizofrenia.

4. RESULTADOS DE LOS TRABAJOS

LOS OBJETIVOS I, II, III SE OBTUVIERON CON EL TRABAJO 1

TRABAJO 1: “Decreased striatal Dopamine Transporter binding assessed with [¹²³I] FP-CIT in first episode schizophrenic patients with and without short-term antipsychotic-induced Parkinsonism” (Psychopharmacology 2005; 181:401-406).

(Disminución en la concentración del transportador estriatal de la dopamina, determinado con [¹²³I] FP-CIT, en pacientes con esquizofrenia en su primer episodio psicótico, desarrollen o no parkinsonismo inducido por antipsicóticos)

Jose J. Mateos · Francisco Lomeña ·
Eduardo Parellada · Mireia Font · Emili Fernandez ·
Javier Pavia · Alberto Prats · Francisca Pons ·
Miquel Bernardo

Decreased striatal dopamine transporter binding assessed with [^{123}I] FP-CIT in first-episode schizophrenic patients with and without short-term antipsychotic-induced parkinsonism

Received: 18 February 2005 / Accepted: 19 February 2005 / Published online: 14 April 2005
© Springer-Verlag 2005

Abstract *Rationale:* Drug-induced parkinsonism (DIP) is one of the main causes of treatment drop-out in schizophrenic patients causing a high incidence of relapse that leads patients to a bad clinical prognosis. The dopaminergic nigrostriatal pathway is involved in the movement control, so the study of the dopamine transporter (DAT) could be of great value to determine its implication in the appearance of DIP. *Objective:* The goal of the study is to determine the striatal DAT binding assessed with [^{123}I] FP-CIT SPECT in first-episode neuroleptic-naive schizophrenic in-patients with DIP after short-term antipsychotic treatment. *Method:* The [^{123}I] FP-CIT binding ratios of ten schizophrenic in-patients who developed DIP during the first 4-week period of risperidone treatment (6±2 mg/day) were compared with ten schizophrenic in-patients treated with the same doses of risperidone and who do not developed DIP and with ten age-matched healthy subjects. Quantitative analyses of SPECTs were performed using regions of interest located in caudate, putamen and occipital cortex. Parkinsonism was assessed by the Simpson–Angus Scale and the psychopathological status by the Clinical General Impression and Positive and Negative Syndrome Scales. *Results:* Whole striatal [^{123}I] FP-CIT binding ra-

tios were significantly lower in patients with and without DIP than in healthy subjects ($p<0.001$). This was also observed in whole putamen ($p<0.001$) and caudate nucleus ($p<0.001$). Females showed higher whole striatal [^{123}I] FP-CIT binding ratios than males ($p<0.05$). No differences in psychopathological scales were observed between patients with and without DIP. *Conclusion:* Our first-episode schizophrenic patients with and without DIP after short-term risperidone treatment have a decreased striatal DAT binding assessed with [^{123}I] FP-CIT. This alteration could be related to the schizophrenic disease or may be secondary to the antipsychotic treatment.

Keywords Schizophrenia · Drug-induced parkinsonism · Dopamine transporter · [^{123}I] FP-CIT SPECT

Introduction

Drug-induced parkinsonism (DIP) is frequently observed (30–54% of patients) with typical antipsychotics. The percentage of patients with DIP drops to 15–20% in subjects who are treated with atypical antipsychotics. However, in both cases, DIP is mainly related to striatal D2 receptor blockade (Jibson and Tandon 1998). In general, this side effect is dose-dependent, and in most cases, patients can recover when antipsychotic is withdrawn (Miller and Jankovic 1990). However, a high prevalence of parkinsonian symptoms (PS) in schizophrenic naive patients was classically described by Bleuler (1950) and Kraepelin (1919) even before the introduction of antipsychotic drugs into clinical management. A few authors such as Caliguri et al. (1993) and McCreadie et al. (1996, 2002) have determined that the prevalence of PS in schizophrenic naive patients is about 14–24% and the prevalence of spontaneous dyskinesia is about 35–57%, depending on sex and age, being higher in female and in those older than 60 years. These data contrast with the prevalence of PS in the general population which is about 1% (Wolff and O’Driscoll 1999) and suggest that the association between schizophrenia and PS is not incidental.

J. J. Mateos (✉) · F. Lomeña · J. Pavia · F. Pons
Nuclear Medicine Department,
Hospital Clinic of Barcelona,
University of Barcelona,
Barcelona, Spain
e-mail: jose.javier.mateos@amersham.com
Tel.: +34-93-2275516
Fax: +34-93-4518137

E. Parellada · M. Font · E. Fernandez · M. Bernardo
Psychiatry Department,
Hospital Clinic of Barcelona,
Barcelona, Spain

A. Prats
Anatomy Department,
University of Barcelona,
Barcelona, Spain

On the other hand, it has been described in some patients with pharmacological parkinsonism induced by neuroleptics that clinical manifestations did not remit completely when the neuroleptic treatment was discontinued, suggesting an unmasked presynaptic nigrostriatal dysfunction due to a preclinical PD (Rajput et al. 1982; Burn and Brooks 1993).

The introduction of a new widely available SPECT radioligand ($[^{123}\text{I}]$ FP-CIT) that binds to the dopamine transporters (DAT), a presynaptic membrane protein located in dopaminergic nigrostriatal neurons, has proved useful to differentiate Parkinson's disease (PD) from normal subjects, including those patients with early or asymptomatic PD (Tissingh et al. 1998).

Our hypothesis is that schizophrenic patients treated with antipsychotic that develop DIP may have a presynaptic dopamine dysfunction.

Thus, the aim of the study was to determine the striatal DAT binding, assessed with $[^{123}\text{I}]$ FP-CIT SPECT, in first-episode schizophrenic patients who developed DIP within the first 4 weeks of antipsychotic treatment.

Materials and methods

Subjects

To be eligible for screening, first-episode neuroleptic-naive schizophrenic in-patients underwent a Structured Diagnostic Interview (SCID) (First et al. 1994) for DSM-IV (American Psychiatric Association 1994) and had to meet the criteria for schizophrenia or schizophreniform disorder. The first ten consecutive patients (six men, four women; aged 26 ± 4.5) which developed PS (DIP group) assessed by Simpson–Angus scale (S-A) (Simpson and Angus 1970) during the first 4-week period of risperidone treatment and the first ten consecutive patients (eight men, two women; aged 26 ± 5) which did not develop PS (NoDIP group) after the same time period of treatment were included in the study. Excluded were patients taking medications with potential central nervous system effects, those with neurological disorders and those with any history of mania, hypomania, bipolar disorders, current substance dependence or when drug tests were positive. Drug testing was done at the recruitment. Included only were patients and healthy controls with negative testing, except for cannabis.

A group of ten age-matched healthy subjects (six men, four women; aged 27 ± 4.3) was also evaluated using the SCID interview and had no DSM-IV axis I diagnosis. Demographic characteristics of all subjects are listed in Table 1. The study was approved by the ethical committee, and all patients (or their legal representative) and healthy subjects gave their written informed consent to participate in the study.

Study design and clinical assessment

Patients were consecutively included and were treated with 6 ± 2 mg/day of risperidone, following the clinical guide-

Table 1 Demographic composition of the groups

	DIP	NoDIP	Healthy
Number of subjects	10	10	10
Age (years)	26 ± 4.5	26 ± 5.0	27 ± 4.3
Sex (male/female)	6/4	8/2	6/4
Hemisphere dominance (right/left)	8/2	8/2	8/2
Dose of risperidone (in mg)	6 ± 2	6 ± 2	–
Illness duration (months)	4 ± 2	5 ± 2	–

Values are expressed as mean \pm SD

lines of our Psychiatric Institute. No anticholinergic or other concomitant treatment was allowed. So, those who developed an acute dystonia and required anticholinergic treatment were excluded.

Patients that scored 3 or greater in the S-A scale during follow-up were included in the DIP group. The others were included in the NoDIP group.

Psychopathological status was assessed by Clinical General Impression Scale (CGI) (Guy 1976) and Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al. 1987). All the scales were assessed before treatment (baseline) and once a week during the 4-week follow-up. $[^{123}\text{I}]$ FP-CIT SPECTs of the selected patients were performed after 4 weeks of treatment. Healthy subjects' SPECTs were performed when recruited.

SPECT procedure

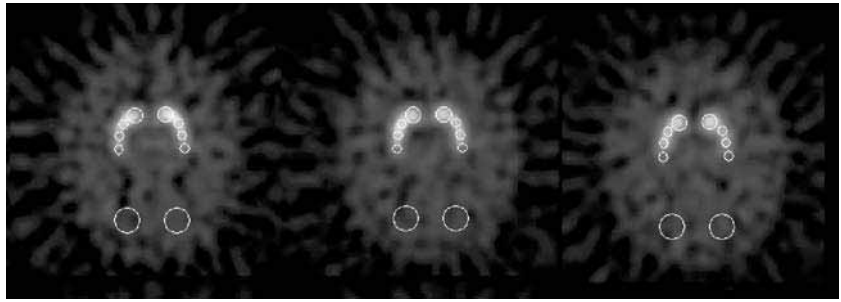
One hour before 185-MBq $[^{123}\text{I}]$ FP-CIT (DaTSCAN, GE Healthcare) injection, all subjects received 300 mg of Lugol solution to block thyroid gland of free radioactive iodine.

SPECTs were performed 3 h after radiotracer injection using a rotating dual-head gammacamera (Helix, G.E.M.S.), fitted with a high-resolution fan beam collimator. A hundred and twenty 22-s frames were collected in a 360° circular orbit, step and shoot mode, using a 128×128 matrix.

Image data were processed on an SP1 Elscint computer (Apex SP-X, software version 3.12). Reconstruction was performed using filtered back projection with a Metz filter (FWHM=10 mm; power factor=3) that allowed partial recovering of the spatial resolution. The pixel size was 3.9 mm, and no attenuation correction was performed. All images from SPECT studies were reconstructed with a width of 1 pixel.

Quantitative analysis was performed by the method described by Walker et al. (2002) using circular regions of interest (ROIs) in three consecutive 3.9-mm-thick oblique slices parallel to the fronto-cerebellum plane (Fig. 1). Regions were placed on the caudate nucleus (4 pixels \varnothing ; total volume 2.2 ml), anterior putamen, medial putamen, posterior putamen (2 pixels \varnothing ; total volume 0.6 ml each one) and occipital cortex (non-specific binding; 6 pixels \varnothing ; total volume 5.0 ml). ROIs were always placed by the same nuclear medicine physician in the anatomical regions previously described. They were fitted in the middle of the

Fig. 1 Three consecutive 3.9-mm-thick oblique slices parallel to the fronto-cerebellum plane with ROIs placed on caudate nucleus, anterior, medial and posterior putamen and occipital cortex



higher activity zone of each of the regions and far away from the edge, just to minimise the partial volume effects. For each hemisphere, the [^{123}I] FP-CIT binding ratios (r) were obtained as:

$$r_S = 100 \times \frac{m_S}{m_O}$$

where m_S and m_O are the mean counts per pixel in the striatal and occipital ROIs, respectively. This formula was used to obtain whole striatum (S=W), caudate nucleus (S=C), whole putamen (S=P), anterior putamen (S=AP), medial putamen (S=MP) and posterior putamen (S=PP) ratios by calculating the average counts of all the corresponding regions. Whole striatum was the sum of the caudate nucleus ROI plus all ROIs of entire putamen nucleus.

Statistical analysis

Differences between DIP, NoDIP and healthy groups, for each ROI (caudate, putamen, whole striatum), left and right hemispheres and psychopathological and S-A scales, were assessed using non-parametric tests (Kruskal–Wallis and Mann–Whitney U -test). The same comparison was made between male and female. The statistical significance level was defined as $p < 0.05$ and was adjusted by the Bonferroni correction when a large number of comparisons were made. Correlations between variables were measured using two-tailed Spearman's rho (ρ). All statistical analyses were carried out with SPSS 11.0 for Windows.

Results

No statistical differences were found in mean baseline and endpoint psychopathological scores (CGI, PANSS-Negative, PANSS-Positive, PANSS-General) between DIP and NoDIP groups (Table 2).

[^{123}I] FP-CIT SPECT imaging

Whole striatum [^{123}I] FP-CIT binding ratios were significantly lower in DIP and NoDIP groups than in healthy group ($p < 0.001$) (Fig. 2). This was also observed in whole

Table 2 Psychopathological and parkinsonian scales score

	DIP	NoDIP
PANSS positive		
Baseline	27.8±5.3	27.4±4.5
Endpoint	13.4±6.6	9.2±1.5
PANSS negative		
Baseline	25.8±4.3	24.4±7.3
Endpoint	14.8±5.7	14.1±7.9
PANSS general		
Baseline	47.5±6.6	48.5±5.7
Endpoint	27.0±9.4	25.4±3.9
CGI		
Baseline	5.4±0.5	5.6±0.5
Endpoint	2.3±1.5	2.1±0.5
S-A		
Baseline	0.9±1.3	0.2±0.4
Endpoint	7.4±2.2	0.9±1.3*

Values are expressed as mean±SD

* $p < 0.001$ DIP vs NoDIP groups at endpoint

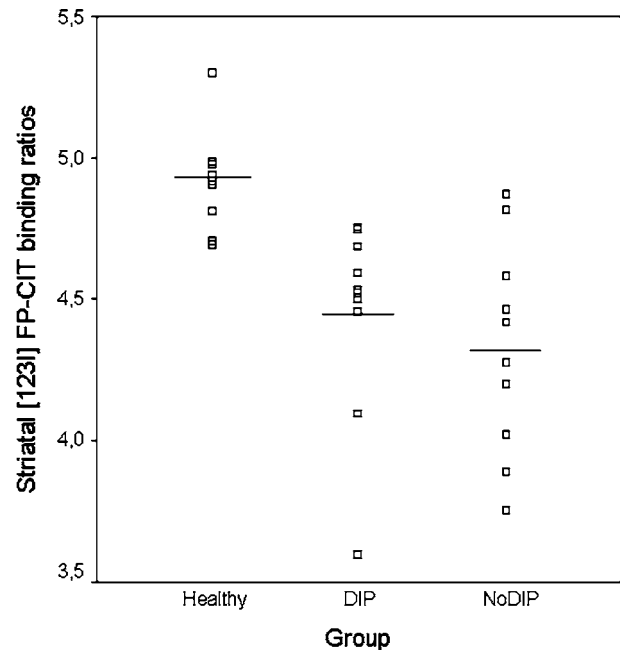


Fig. 2 Whole striatal [^{123}I] FP-CIT binding ratios by group

Table 3 [¹²³I] FP-CIT binding ratios by group

	DIP	NoDIP	Healthy
Whole striatum ^a	4.44±0.35	4.32±0.37	4.91±0.17**
Caudate nucleus	4.73±0.30	4.62±0.48	5.19±0.24**
Whole putamen ^b	4.35±0.41	4.23±0.36	4.81±0.16**
Anterior putamen	4.77±0.47	4.64±0.43	5.20±0.26*
Medial putamen	4.51±0.43	4.34±0.46	4.80±0.27
Posterior putamen	3.76±0.49	3.70±0.46	4.44±0.26**

Values are expressed as mean±SD

^aMean of caudate+all putamen in both sides

^bMean of anterior, medial and posterior putamen in both sides

* $p < 0.05$ in healthy vs DIP and NoDIP groups

** $p < 0.001$ in healthy vs DIP and NoDIP groups

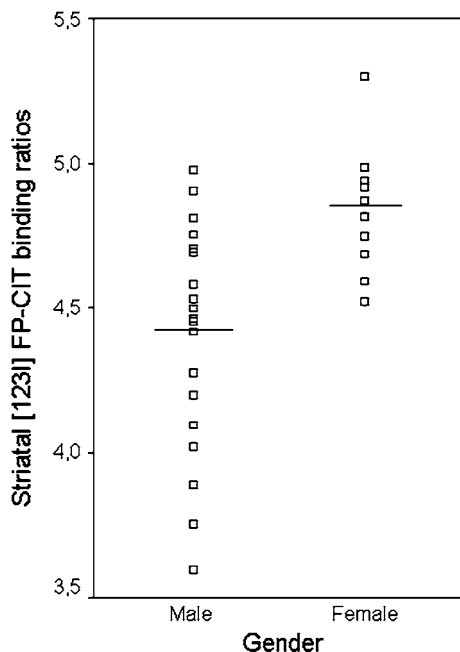
putamen ($p < 0.001$), caudate nucleus ($p < 0.001$), anterior putamen ($p < 0.05$) and posterior putamen ($p < 0.001$) (Table 3).

Females showed higher whole striatal [¹²³I] FP-CIT binding ratios than males ($p < 0.05$) (Fig. 3), but this difference was only observed in the healthy group ($p < 0.032$) and in the NoDIP group ($p < 0.037$). In the DIP group, although females obtained higher [¹²³I] FP-CIT binding ratios than males, the difference did not reach statistical significance ($p < 0.136$) (Table 4).

Simpson–Angus Scale and [¹²³I] FP-CIT SPECT imaging

No statistical difference was found in mean baseline S-A scale score between DIP and NoDIP patients. A difference was found in mean endpoint S-A scale score between both groups of patients ($p < 0.001$) (Table 2).

In the DIP group, four patients presented a mild but detectable parkinsonian sign (S-A score $> 0, < 3$) before treat-

**Fig. 3** Whole striatal [¹²³I] FP-CIT binding ratios by gender**Table 4** Whole [¹²³I] FP-CIT binding ratios by gender

	DIP	NoDIP	Healthy	All subjects
Females	4.63±0.09	4.84±0.04	5.03±0.18	4.83±0.22
Number	4	2	4	10
Males	4.32±0.41	4.19±0.29*	4.83±0.11*	4.42±0.39*
Number	6	8	6	20

Values are expressed as mean±SD

* $p < 0.05$ in males vs females

ment started. This sign was predominantly bradykinesia, which worsened during the 4-week treatment period. The remaining showed increases in the S-A scale over three after 1 week of antipsychotic treatment and worsened progressively, having the higher scores during the last week of treatment.

Two patients in the NoDIP group presented mild trends of bradykinesia before treatment started (S-A score $> 0, < 3$). However, after 4-week treatment, the S-A scale scored less than three points. Two more patients showed some type of parkinsonism during the follow-up period, but none of them reached the three-point level in the S-A scale to qualify for inclusion in the DIP group. Patients of this group were followed-up for four additional weeks, and none of them developed parkinsonism.

S-A scale score did not correlate with [¹²³I] FP-CIT binding ratios neither in the whole striatum nor in the caudate nucleus or putamen in both groups of patients.

Discussion

Extrapyramidal symptoms are one of the main causes of treatment drop-out that cause a high incidence of relapse with frequent admissions into psychiatric hospitals. Consequently, it leads patients to a bad clinical prognosis (Corrigan et al. 1990). It is well known that the cause of DIP in most treated schizophrenic patients could be explained by the excessive postsynaptic D2 blockade, resulting in a relative increase in cholinergic activity. The study of the nigrostriatal DAT binding could be of great value to determine if PS developed by schizophrenic patients may also be due to a presynaptic dopamine pathway dysfunction (Burn and Brooks 1993). This could explain the higher prevalence of PS observed in schizophrenic patients in the pre-antipsychotic era (Bleuler 1950; Kraepelin 1919).

There are many references which demonstrate a consistent decrease in striatal DAT binding in patients with symptomatic PD and other degenerative parkinsonian syndromes (Booij et al. 1999; Catafau and Tolosa 2004). Integrity in the striatal DAT binding has been described in pure forms of pharmacological parkinsonism (Verhoeff 1999; Booij et al. 1999). However, patients with pharmacological parkinsonism associated with presynaptic nigrostriatal dysfunction determined by PET or SPECT have poor outcomes after drug withdrawal, probably because they suffer from a preclinical PD (Burn and Brooks 1993).

In this study, we found a significant lower DAT binding in schizophrenic patients with DIP when compared with an age-matched healthy subjects group, but we did not find differences between patients with and without DIP. The lower striatal DAT binding would suggest a presynaptic dysfunction that could explain the higher prevalence of PS observed in the general schizophrenic population (McCreadie et al. 1996, 2002; Peralta et al. 2002). This finding, which is in agreement with a study of chronic schizophrenic patients that found lower striatal [^{18}F] CFT binding in schizophrenic patient compared with healthy subjects (Laakso et al. 2001), might be attributed to a higher loss of dopamine neurone terminals or a decrease in the DAT expression (Lieberman et al. 1990). In line with our findings, another study using [^{123}I] IPT found a lower striatal DAT binding in patients with schizophrenia than in a healthy subjects group (Tatsch et al. 1999).

In contrast with our observation, other studies using [^{18}F] CFT, [^{123}I] β -CIT and [^{123}I] FP-CIT did not find differences between groups of patients and healthy controls (Laakso et al. 2000; Laruelle et al. 2000; Lavalaye et al. 2001). Even a recent SPECT study (Sjoholm et al. 2004) with [^{123}I] β -CIT has shown presynaptic DAT binding increase in chronic schizophrenic patients, probably due to biological adaptation to chronic D2 receptor blockade induced by neuroleptics. Thus, it is conceivable to explain this discrepancy due to the heterogeneity in the age range, illness duration of the samples, kind and length of treatments, the PET or SPECT radiotracers used and the different methods of quantification applied.

In order to avoid possible interactions between DAT and the various treatments used, in our study, all patients were treated with similar doses of risperidone and no other treatments, such as anticholinergics, were allowed. We considered this aspect because some authors have described a reduced presynaptic dopamine reuptake after anticholinergic treatment (Vander et al. 1995). On the contrary, null effects of antipsychotics in human or animal DAT have been published (Rivest et al. 1995; Reader et al. 1998; Richelson and Pfenning 1984; Gordon et al. 1996; Valchar and Hanbauer 1993), although the role of this medication in striatal DAT binding cannot be totally excluded.

Females, except for DIP group, showed statistically significantly higher uptake ratios when compared with age-matched males. However, for females from DIP group, there was also a trend to have higher binding ratios than males from DIP group. The lack of statistical differences may be a type II error. Our findings are in agreement with previous studies on animal neuroreceptors (Rivest et al. 1995) and human [^{18}F] DOPA (Ernst et al. 1998) and [^{123}I] FP-CIT studies (Lavalaye et al. 2000, 2001). The brain estrogen impregnation may determine an increase in neuronal receptors and/or brain metabolism in females entailing an important gender effect on striatal DAT binding (Seeman 1997).

Regarding the S-A scale scores, we did not find any correlation with the [^{123}I] FP-CIT binding ratios in DIP and NoDIP groups. Moreover, no difference was found either

between patients who scored in the baseline or those who did not score. The lack of correlation could be explained by the previously mentioned presynaptic striatal dysfunction in both groups of patients.

The psychopathological scales scores (CGI, PANSS-P, PANSS-N, PANSS-G) did not show differences between groups. All patients were first-episode schizophrenic patients, with similar time of illness evolution and treated with similar doses of risperidone during the follow-up period. The only difference between them was the presence of PS, and therefore, lack of differences between them was expected.

In conclusion, first-episode schizophrenic patients with and without DIP after short-term risperidone treatment have a decreased striatal DAT binding assessed with [^{123}I] FP-CIT. This alteration could be related to the schizophrenic disease or may be secondary to the antipsychotic treatment. Further studies performing a two-step design with pre- and post-treatment striatal DAT binding measurements should be done.

Acknowledgements Grants from Hospital Clinic of Barcelona (Premi Fi de Residencia 2001), Marató TV3 (Enfermedades Psiquiátricas Graves; 2001), Fondo de Investigación Sanitaria of the Spanish Ministerio de Sanidad y Consumo (contract no. PI020485) and Amersham Health are gratefully acknowledged. Thanks to Mr. J Lara, Ph.D., for his English editorial assistance and Mr. L Jover, Ph.D., for his statistical assistance.

References

- American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed). Washington, USA
- Bleuler E (1950) *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. International University Press, New York
- Booij J, Tissingh G, Winogrodzka A, Van Royen EA (1999) Imaging of the dopaminergic neurotransmission system using single-photon emission tomography and positron emission tomography in patients with parkinsonism. *Eur J Nucl Med* 26:171–182
- Burn DJ, Brooks DJ (1993) Nigral dysfunction in drug-induced parkinsonism: an 18F-DOPA PET study. *Neurology* 43:552–556
- Caliguri M, Lohr J, Jeste D (1993) Parkinsonism in neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 150:1343–1348
- Catafau A, Tolosa E (2004) Impact of dopamine transporter SPECT using 123I-ioflupane on diagnosis and management of patients with clinically uncertain parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 19:1175–1182
- Corrigan PW, Lieberman RP, Engel JD (1990) From noncompliance to collaboration in the treatment of schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry* 41:1203–1211
- Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Jons PH, Cohen RM (1998) DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A [fluorine-18]fluorodopa positron emission tomography study. *J Neurosci* 18:5901–5907
- First MB, Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M (1994) *Structured clinical interview for DSM-IV—patients edition (SCID-P)*. American Psychiatric Press, Washington, DC
- Gordon I, Weizman R, Rehavi M (1996) Modulatory effect of agents active in the presynaptic dopaminergic system on the striatal dopamine transporter. *Eur J Pharmacol* 298:27–30
- Guy W (1976) *Early clinical drug evaluation unit (ECDEU)*, National Institute of Mental Health 76:338. Rockville, USA
- Jibson MD, Tandon R (1998) New atypical antipsychotic medications. *J Psychiatry Res* 32:215–228

- Kay SR, Fisbein S, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13:262–273
- Kraepelin E (1919) *Dementia praecox and paraphrenia*. University of Edinburgh, Edinburgh
- Laakso A, Vilkmán H, Alakare B, Haaparanta M, Bergman J, Solin O, Peurasaari J, Rökköläinen V, Syvälahti E, Hietala J (2000) Striatal dopamine transporter binding in neuroleptic naïve patients with schizophrenia studied with PET. *Am J Psychiatry* 157:269–271
- Laakso A, Bergman J, Haaparanta M, Vilkmán H, Solin O, Sivilähti E, Hietala J (2001) Decreased striatal dopamine transporter binding in vivo in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 52:115–120
- Laruelle M, Abi-Dargham A, Van Dyck C, Gil R, D'Souza D, Krystal J, Seibyl J, Baldwin R, Innis R (2000) Dopamine and serotonin transporter in patients with schizophrenia: an imaging study with ^{123}I - $\beta\text{-CIT}$. *Biol Psychiatry* 47:371–379
- Lavalaye J, Booij J, Reneman L, Habraken J, Van Royen E (2000) Effect of age and gender on dopamine transporter imaging with ^{123}I FP-CIT SPECT in healthy volunteers. *Eur J Nucl Med* 27:867–869
- Lavalaye J, Linszen DH, Booij J, Dingemans PM, Reneman L, Habraken J, Gersons B, Van Royen E (2001) Dopamine transporter density in young patients with schizophrenia assessed with ^{123}I FP-CIT SPECT. *Schizophr Res* 47:59–67
- Lieberman JA, Kinon BL, Loebel AD (1990) Dopaminergic mechanisms in idiopathic and drug-induced psychoses. *Schizophr Bull* 16:97–110
- McCreadie RG, Thara R, Kamath D, Padmavati R, Latha S, Mathrubootham N, Menon S (1996) Abnormal movements in never medicated Indian patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 168:221–226
- McCreadie R, Padmavati R, Thara R, Srinivasan TN (2002) Spontaneous dyskinesia and parkinsonism in never-medicated, chronically ill patients with schizophrenia: 18-month follow-up. *Br J Psychiatry* 181:135–137
- Miller LG, Jankovic J (1990) Neuroleptic approach to drug-induced movement disorders: a study of 125 patients. *South Med J* 83:525–532
- Peralta V, Cuesta M, Campos MS (2002) Sintomas extrapiramidales en pacientes esquizofrénicos nunca tratados con neurolepticos. *Aula Méd Psiquiatr* 4:269–280
- Rajput AH, Rozdilsky B, Hornykiewicz O, Shannak K, Lee T, Seeman P (1982) Reversible drug-induced parkinsonism. Clinicopathologic study of two cases. *Arch Neurol* 10:644–646
- Reader TA, Ase AR, Huang N, Hebert C, Van Gelder NM (1998) Neuroleptics and dopamine transporters. *Neurochem Res* 23:73–80
- Richelson E, Pfenning M (1984) Blockade by antidepressants and related compounds of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes: most antidepressants selectively block norepinephrine uptake. *Eur J Pharmacol* 104:277–286
- Rivest R, Falardeau P, Di Paolo T (1995) Brain dopamine transporter: gender differences and effect of chronic haloperidol. *Brain Res* 692:269–272
- Seeman MV (1997) Psychopathology in women and men: focus on female hormones. *Am J Psychiatry* 154:1641–1647
- Simpson GM, Angus JW (1970) A rating scale for extra-pyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand, Suppl* 212:11–19
- Sjoholm H, Bratlid T, Sundsfjord J (2004) ^{123}I $\beta\text{-CIT}$ SPECT demonstrates increased presynaptic dopamine transporter binding sites in basal ganglia in vivo in schizophrenia. *Psychopharmacology* 173:27–31
- Tatsch K, Scherer J, Linke R, Kerner M, Hahn K (1999) Decrease of dopamine transporter binding in neuroleptic-free schizophrenic patients assessed with IPT-SPECT (abstr.) *J Nucl Med* 40:31
- Tissingh G, Booij J, Bergmans P, Winogrodzka A, Janssen AG, Van Royen EA, Stoof JC, Wolters E (1998) Iodine-123-*N*-omega-fluoropropyl-2beta-carbomethoxy- β -(4-iodophenyl)-tropane SPECT in healthy controls and early-stage, drug-naïve Parkinson's disease. *J Nucl Med* 39:1143–1148
- Valchar M, Hanbauer I (1993) Comparison of 3HWIN 35,428 binding, a marker for dopamine transporter, in embryonic mesencephalic neuronal cultures with striatal membranes of adult rats. *J Neurochem* 60:469–476
- Vander T, Kilbourn M, Desmond T, Kuhl D, Frey K (1995) The vesicular monoamine transporter is not regulated by dopaminergic drug treatments. *Eur J Pharmacol* 294:577–583
- Verhoeff NPLG (1999) Radiotracers imaging of dopaminergic transmission in neuropsychiatric disorders. *Psychopharmacology* 147:217–249
- Walker Z, Costa DC, Walker RWH, Shaw K, Gacinovic S, Stevens T, Livingston G, Ince P, McKeith IG, Katona CLE (2002) Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73:134–140
- Wolff A, O'Driscoll G (1999) Motor deficits and schizophrenia: the evidence from neuroleptic-naïve patients and populations at risk. *J Psychiatry Neurosci* 24:304–314

RESULTADOS DEL TRABAJO 1

- La concentración del DAT estriatal en los pacientes con esquizofrenia que se parkinsonizaron, no fue significativamente diferente a la de los pacientes que no se parkinsonizaron.
- La concentración del DAT estriatal en pacientes con esquizofrenia fue significativamente menor a la de los sujetos sanos ($p < 0.001$). Esta disminución se observó tanto en el putamen ($p < 0.001$), como en el núcleo caudado ($p < 0.001$).
- El 30% de los pacientes presentaron leves signos de parkinsonismo antes del inicio del tratamiento antipsicótico (4 pacientes en el grupo DIP y 2 en el NoDIP). El síntoma principal fue bradicinesia, que fue empeorando progresivamente con las semanas de tratamiento. Al final del periodo de seguimiento, todos los pacientes del grupo DIP presentaban claros signos de parkinsonismo y puntuaciones en la SAS > 3 . En el grupo NoDIP, un total de 4 pacientes presentaron leves signos de parkinsonismo, aunque no puntuaron más de 3 en la SAS, a pesar de ampliar el seguimiento 4 semanas más.
- No se encontró ninguna correlación entre la concentración del DAT estriatal y las diferentes escalas psicopatológicas (CGI, PANSS-Negativa, PANSS-Positiva, PANSS-General) o de parkinsonismo (SAS), en ninguno de los grupos de pacientes estudiados.

LOS OBJETIVOS IV, V SE OBTUVIERON CON EL TRABAJO 2

“Disminución del transportador de dopamina estriatal en primeros episodios psicóticos de pacientes con esquizofrenia tratados con risperidona”

(Rev Esp Med Nucl. 2006; 25:159-65).

Disminución del transportador de dopamina estriatal en primeros episodios psicóticos de pacientes esquizofrénicos tratados con risperidona

J.J. MATEOS^a, F. LOMEÑA^a, E. PARELLADA^b, M. FONT^b, E. FERNÁNDEZ^b, J. PAVIA^a, A. PRATS^c y M. BERNARDO^b

^aServicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínico de Barcelona. Universidad de Barcelona. ^bServicio de Psiquiatría. Hospital Clínico de Barcelona. ^cDepartamento de Anatomía. Universidad de Barcelona. España.

Resumen.—El parkinsonismo (PS) es uno de los efectos secundarios más comunes de los fármacos antipsicóticos. Un 24 % de pacientes esquizofrénicos nunca tratados tienen PS, lo cual contrasta con el 1 % observado en la población normal. El ¹²³I-FP-CIT podría determinar el estado funcional dopaminérgico presináptico de estos pacientes, ya que permite diferenciar PS degenerativo de no degenerativo.

Objetivo. Evaluar la concentración del transportador de la dopamina (DAT) en un grupo homogéneo de pacientes jóvenes diagnosticados de esquizofrenia durante su primer episodio.

Material y método. Estudio abierto, transversal. Se incluyeron 30 pacientes y 15 controles sanos. Los pacientes se trataron con dosis similares de risperidona y a todos los sujetos del estudio se les realizó una tomografía (SPECT) con ¹²³I-FP-CIT. Se valoraron síntomas extrapiramidales y psicopatológicos mediante escalas Simpson-Angus, CGI y PANSS. El análisis de las imágenes de SPECT se realizó utilizando regiones de interés (ROI) en núcleos caudados, putamen anterior, medio, posterior y córtex occipital.

Resultados. Los índices de captación global de ¹²³I-FP-CIT fueron significativamente menores en pacientes esquizofrénicos que en sujetos sanos ($t = 2,56$; $p < 0,014$). Esta disminución significativa se apreció en todo el putamen ($t = 2,66$; $p < 0,011$), putamen anterior ($t = 2,35$; $p < 0,023$), medio ($t = 2,38$, $p < 0,022$) y posterior ($t = 2,09$; $p < 0,042$). No se observaron diferencias significativas en los núcleos caudados ($t = 1,81$; $p = 0,076$). Las mujeres obtuvieron índices de captación globales mayores que los hombres ($t = -3,13$, $p < 0,003$). No se observó correlación entre la captación de ¹²³I-FP-CIT y las diferentes escalas clínicas.

Conclusión. En nuestra serie los pacientes esquizofrénicos con primer episodio psicótico tuvieron una disminución significativa de la captación estriatal del ¹²³I-FP-CIT. Esta alteración podría ser debida a la propia enfermedad o ser secundaria al tratamiento antipsicótico.

PALABRAS CLAVE: esquizofrenia, transportador de dopamina, SPECT, ¹²³I-FP-CIT.

STRIATAL DOPAMINE TRANSPORTER DENSITY DECREASE IN FIRST EPISODE SCHIZOPHRENIC PATIENTS TREATED WITH RISPERIDONE

Abstract.—Extrapyramidal symptoms and Parkinsonism (PS) are side effects commonly observed with antipsychotic treatment. However, about 24 % of never-treated schizophrenic patients may suffer from PS, which contrast with that 1 % observed from the general population. ¹²³I-FP-CIT SPECT has probe useful to differentiate degenerative from non-degenerative PS, so it could be interesting using it for establishing the functional state of presynaptic dopamine neurons of these patients.

Aim. To determine the dopamine transporter binding (DAT) in a homogeneous group of first-episode schizophrenic patients.

Methods. An open, transversal study. Thirty schizophrenic in-patients and 15 healthy subjects were recruited. Patients were treated with similar doses of risperidone and all subjects were scanned with ¹²³I-FP-CIT. Extrapyramidal symptoms and psychopathological status was assessed by Simpson-Angus, CGI and PANSS. Semi-quantitative analyses of SPECT images were performed using ROIs placed in caudate nucleus, anterior, medium and posterior putamen and occipital cortex.

Results. Whole striatum ¹²³I-FP-CIT binding ratio was significantly lower in patients than healthy subjects ($t = 2.56$, $p < 0.014$). This was observed in whole putamen ($t = 2.66$, $p < 0.011$), anterior ($t = 2.35$, $p < 0.023$), medium ($t = 2.38$, $p < 0.022$) and posterior putamen ($t = 2.09$, $p < 0.042$). No differences were observed in caudate nucleus ($t = 1.81$, $p = 0.076$). Females obtained higher binding ratios than males ($t = -3.13$, $p < 0.003$). No correlation was observed between ¹²³I-FP-CIT binding ratios and clinical scales.

Conclusion. In our series, first episode schizophrenic patients treated with risperidone have a decrease striatal DAT binding assessed with ¹²³I-FP-CIT SPECT. This alteration could be related to the own schizophrenia disease or be secondary to the antipsychotic treatment.

KEY WORDS: schizophrenia, dopamine transporter, SPECT, ¹²³I-FP-CIT.

Recibido: 11-10-05.
Aceptado: 28-02-06.

Correspondencia:

J.J. MATEOS
Departamento de Medicina Nuclear
Hospital Clínico de Barcelona
Villarroel, 170
08017 Barcelona. España
Correo electrónico: 32395jmf@comb.es
jmateos@cetir.es

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es uno de los trastornos mentales más graves, presenta una incidencia de alrededor del

1 % de la población mundial y se caracteriza por tener, generalmente, una evolución crónica recurrente¹. El tratamiento consiste habitualmente en la administración de antipsicóticos típicos o atípicos que realizan su efecto terapéutico bloqueando, entre otros, los receptores D2². El grado de bloqueo difiere en función del tipo de neuroléptico empleado, y aunque hay mayor bloqueo dopaminérgico por los antipsicóticos típicos, la efectividad clínica de los antipsicóticos atípicos es superior a los otros, principalmente en cuanto a síntomas negativos, afectivos y funciones cognitivas.

La aparición de síntomas extrapiramidales, entre ellos el parkinsonismo (PS), es uno de los efectos secundarios más comunes de los antipsicóticos, observándose una incidencia del 30-54 % en pacientes tratados con antipsicóticos típicos y del 15-20 % en los tratados con atípicos a dosis bajas³. Este efecto adverso es dosis dependiente y aumenta al incrementar las dosis de antipsicóticos. No obstante, la coexistencia de esquizofrenia y parkinsonismo ya fue descrita incluso en la era pre-antipsicótica^{4,5}. Actualmente se ha podido constatar que aproximadamente un 24 % de sujetos nunca tratados con antipsicóticos tienen PS⁶⁻⁹, lo cual contrasta tremendamente con el 1 % observado en sujetos sanos¹⁰.

En general, esta sintomatología suele ser muy mal tolerada por los pacientes y en un 11-80 % de casos puede ser la causa del abandono de la medicación y, por consiguiente, motivo de recaídas¹¹. Esto aumenta el número de ingresos hospitalarios y provoca una progresiva disfunción social y ocupacional de estos pacientes, así como empeoramiento del pronóstico global de la enfermedad.

El estudio mediante tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía por emisión de positrones (PET) de los receptores D2 estriales post-sinápticos, implicados en la facilitación y control del movimiento, ha sido fundamental para conocer la distribución, densidad y funcionamiento de los mismos en el estriado. Asimismo, ha permitido conocer el grado de bloqueo que sufren estos receptores dopaminérgicos, por los diferentes antipsicóticos utilizados en la práctica clínica habitual^{12,13}. Igualmente, se pueden estudiar marcadores dopaminérgicos presinápticos, como el transportador de la dopamina (DAT), que permite determinar si hay o no degeneración de estas neuronas y facilitar así la diferenciación de PS que cursan con degeneración, como la enfermedad de Parkinson (EP), parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica y degeneración corticobasal, de otros parkinsonismos

no degenerativos, como el farmacológico, vascular o psicógeno, entre otros, en los que las neuronas nigroestriales parecen indemnes^{14,16}. También permite diferenciar EP en estadios iniciales o preclínicos, de sujetos normales o pacientes con temblor esencial¹⁷.

En la esquizofrenia hay pocos trabajos que hayan estudiado la situación funcional del DAT, y éstos no han encontrado diferencias significativas respecto a sujetos sanos. Posiblemente esto se debe a que las series de pacientes publicadas son cortas y algunas de ellas heterogéneas, es decir, se reclutan pacientes en diferentes estadios evolutivos de la enfermedad y en distinta situación farmacológica (tratados, nunca tratados previamente, sin tratamiento en situación de lavado farmacológico, tratados con diferentes antipsicóticos, etc.).

El objetivo de este estudio fue la evaluación del estado funcional del DAT en un grupo homogéneo de pacientes jóvenes diagnosticados de esquizofrenia durante su primer episodio psicótico.

MATERIAL Y MÉTODO

Sujetos

El estudio se realizó en el Hospital Clínico de Barcelona. Siguiendo una entrevista diagnóstica estructurada (SCID)¹⁸ y según criterios clínicos DSM-IV¹⁹ se reclutaron 30 pacientes esquizofrénicos o con trastorno esquizofreniforme durante su primer episodio psicótico (20 hombres y 10 mujeres; edad: $25,3 \pm 6,0$). Se excluyeron del estudio todos los pacientes que tomaban medicaciones con efectos potenciales para el sistema nervioso central, los que tenían alteraciones neurológicas, los que tenían alguna historia de manía, hipomanía, trastorno bipolar, dependencia a alguna sustancia tóxica o drogas, o cuando los análisis de tóxicos realizados en el hospital fueron positivos.

El grupo control lo formaron 15 sujetos sanos (8 hombres y 7 mujeres; edad: $29 \pm 6,5$) que fueron evaluados mediante entrevista estructurada SCID y con criterios diagnósticos DSM-IV; se excluyó alteración psiquiátrica. Las características demográficas de todos los sujetos están descritas en la tabla 1. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de nuestro hospital y todos los pacientes (o su representante legal) y controles firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio.

Diseño del estudio

Los pacientes que se incluyeron en el estudio iniciaron tratamiento con risperidona (6 ± 2 mg/día), siguiendo las guías clínicas del Programa Esquizofrenia Clínic (PEC). Aquellos que desarrollaron distonías agudas u otros efectos secundarios y que necesitaron tratamiento anticolinérgico u otros fármacos, fueron excluidos del estudio. El estado psicopatológico de los sujetos se estableció mediante las escalas clínicas CGI-SI²⁰ y PANSS²¹ (PANSS-negativa, PANSS-positiva, PANSS-general) y la aparición de sintomatología extrapiramidal mediante la escala Simpson-Angus²² (tabla 1). Todas las escalas se pasaron antes de comenzar el tratamiento (basal) y en el momento de la realización de la SPECT con ¹²³I-FP-CIT (final). En los sujetos sanos la SPECT se realizó después de su reclutamiento.

Metodología de la SPECT

Previo a la inyección del ¹²³I-FP-CIT (DaTSCAN®, Amersham-Health) y para bloquear la captación tiroidea de yoduros-¹²³I se administraron por vía oral 300 mg de solución de Lugol.

Las SPECT se realizaron con una gammacámara de doble cabezal (Helix, G.E.M.S.) equipada con colimadores *fanbeam* de alta resolución. La adquisición de imágenes se realizó a las 3 horas después de la inyección endovenosa de 185 MBq de ¹²³I-FP-CIT. Se adquirieron 120 imágenes (22 segundos/imagen) en órbita circular de 360°, modo *step and shoot*, usando una matriz de 128 × 128.

Las imágenes se procesaron en una estación de trabajo SP1 (Apex SP-X, software versión 3.12 Elscint). La reconstrucción se realizó mediante retroproyección filtrada, utilizando un filtro Metz (FWHM = 10 mm; *power factor* = 3) ya que permite una recuperación parcial de la resolución espacial. El tamaño del píxel

Tabla 1
DATOS DEMOGRÁFICOS Y ESCALAS CLÍNICAS DE LOS GRUPOS

	Esquizofrénicos	Controles
Edad (años ± DE)	26 ± 6	29 ± 4,3
Sexo (H/M)	20/10	8/7
Dosis risperidona (mg)	6 ± 2	–
Duración enfermedad (meses)	4,5 ± 2	–
Escala clínicas (basal ± DE / final ± DE)		
PANSS-positiva	25,8 ± 6,5/10,9 ± 4,6	7
PANSS-negativa	24,7 ± 7,3/15,3 ± 7,5	7
PANSS-general	45,7 ± 7,4/25,1 ± 7,4	16
CGI-SI	5,5 ± 0,6/2,3 ± 1,2	1
Simpson-Angus	0,6 ± 1/3,6 ± 3,7	0

H: hombre; M: mujer; PANSS: *positive and negative syndrome scale*; CGI-SI: impresión clínica general (gravedad de la enfermedad); DE: desviación estándar.

fue de 3,9 mm y no se corrigió por atenuación. Todas las imágenes se reconstruyeron con un grosor de corte de 1 píxel.

El análisis semicuantitativo se realizó ubicando regiones de interés (ROI) circulares en 3 cortes consecutivos paralelos al eje frontocerebeloso, de 3,9 mm de grosor (fig. 1). Estas ROI se situaron en el núcleo caudado (4 píxel Ø; volumen total 2,2 ml) putamen anterior, putamen medio, putamen posterior (2 píxel Ø; volumen total 0,6 ml cada uno) y córtex occipital (captación no específica; 6 píxel Ø; volumen total 5,0 ml). Las ROI se situaron en el centro de la zona con mayor actividad, en cada una de las regiones descritas y lejos del borde, para minimizar los efectos del volumen parcial. Éstas fueron siempre posicionadas por el mismo especialista en Medicina Nuclear.

Para cada hemisferio se calcularon los índices de captación de ¹²³I-FP-CIT siguiendo la siguiente fórmula:

$$r_s = 100 \times \frac{m_s}{m_0}$$

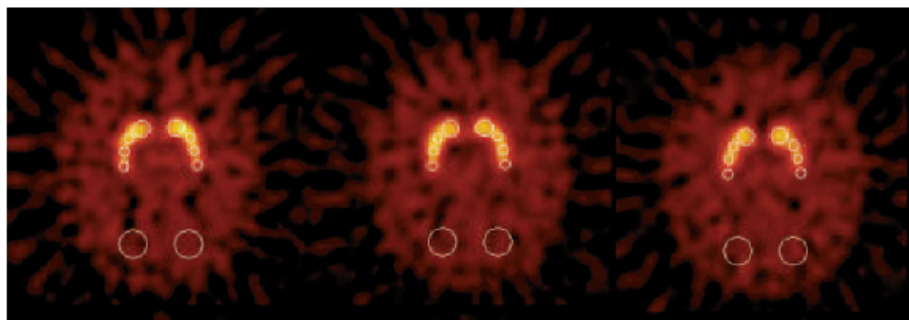


Fig. 1.—Ubicación de regiones de interés (ROI) en caudado, putamen anterior, medio y posterior y córtex occipital, en tres cortes oblicuos consecutivos de 3,9 mm de grosor y paralelos al eje frontocerebeloso.

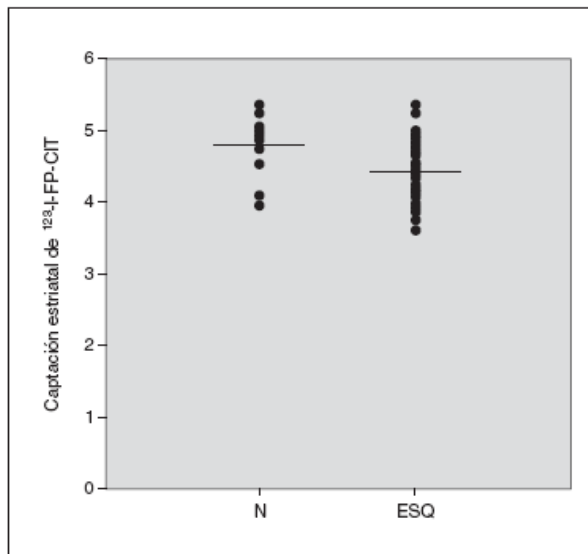


FIG. 2.—Índice global de captación estriatal de ^{123}I -FP-CIT en pacientes con esquizofrenia (ESQ) y sujetos normales (N).

Tabla 2
ÍNDICES DE CAPTACIÓN DE ^{123}I -FP-CIT RESPECTO AL GRUPO

Índice captación de [^{123}I] FP-CIT	Esquizofrénicos	Controles	p
Estriado total	4,44 ± 0,41	4,77 ± 0,37	0,014
Caudado	4,70 ± 0,52	5,02 ± 0,59	0,076
Putamen			
Total	4,36 ± 0,42	4,69 ± 0,31	0,011
Anterior	4,73 ± 0,46	5,06 ± 0,39	0,023
Medio	4,43 ± 0,47	4,76 ± 0,31	0,022
Posterior	3,90 ± 0,54	4,24 ± 0,43	0,042

Los valores expresan la media ± la desviación estándar.
p: grado de significación estadística.

donde m_S y m_O son la media de cuentas por píxel en las ROI de estriado y occipital. Esta fórmula fue usada para obtener el índice global de todo el estriado ($S = T$), núcleo caudado ($S = C$), todo el putamen ($S = P$), putamen anterior ($S = PA$), putamen medio ($S = PM$) y putamen posterior ($S = PP$), calculando la media de cuentas de cada una de las correspondientes regiones. El índice de captación global de todo el estriado se obtuvo mediante la suma aritmética de las cuentas de las ROI de núcleos caudados y putámenes.

Análisis estadístico

Se comprobó la normalidad de todas las variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Se realiza-

ron pruebas paramétricas ("t" de Student) para determinar las diferencias entre pacientes esquizofrénicos y sujetos sanos, para cada una de las ROI, todo el estriado y entre hombres y mujeres. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$. La correlación entre las diferentes escalas clínicas (CGI, PANSS y Simpson-Angus) y la captación de ^{123}I -FP-CIT fue determinada usando la rho de Spearman (ρ) bilateral. Todas las operaciones estadísticas fueron realizadas con el programa SPSS 11.0 para Windows.

RESULTADOS

Captación estriatal de ^{123}I -FP-CIT

Los índices de captación global de ^{123}I -FP-CIT en el estriado fueron significativamente menores en los pacientes esquizofrénicos que en los sujetos sanos ($t = 2,56$; $p < 0,014$) (fig. 2). Esta disminución significativa se apreció también en todo el putamen ($t = 2,66$, $p < 0,011$), putamen anterior ($t = 2,35$, $p < 0,023$), putamen medio ($t = 2,38$, $p < 0,022$) y en el putamen posterior ($t = 2,09$, $p < 0,042$) (tabla 2). No se observaron diferencias en los núcleos caudados ($t = 1,81$; $p = 0,076$).

Sexo y captación de ^{123}I -FP-CIT

Sin tener en cuenta el grupo de estudio, el índice de captación global de ^{123}I -FP-CIT fue significativamente mayor en mujeres que en hombres ($t = -3,13$; $p < 0,003$) (fig. 3). Esto se observó también en caudado ($t = -2,65$, $p < 0,011$) y en putamen ($t = -3,03$, $p < 0,004$). Cuando se analizaron los grupos por separado sólo se observaron diferencias significativas en el grupo de pacientes: captación global ($t = -3,25$; $p < 0,004$), caudado ($t = -2,10$; $p < 0,045$) y putamen ($t = -2,97$; $p < 0,006$) (tabla 3). En los sujetos sanos las mujeres obtuvieron valores medios superiores a los hombres, aunque no se llegó a la significación estadística.

Escalas clínicas y captación de ^{123}I -FP-CIT

No se observaron correlaciones entre los diferentes índices de captación de ^{123}I -FP-CIT y las puntuaciones de las diferentes escalas clínicas (Simpson-Angus,

CGI-SI, PANSS-negativa, PANSS-positiva, PANSS-general).

DISCUSIÓN

Actualmente hay suficientes referencias en la literatura que demuestran disminución del DAT en pacientes con EP y síndromes parkinsonianos degenerativos establecidos^{23,24} e integridad funcional del DAT en formas puras de PS farmacológico^{23,25}. También se ha podido constatar que pacientes con PS farmacológico que no se recuperan totalmente después de la retirada del fármaco antidopamínico sufren disfunción nigroestriatal presináptica preclínica^{26,27}. En la esquizofrenia también se ha observado que hay sujetos que no mejoran la sintomatología parkinsoniana después de retirar el antipsicótico supuestamente responsable de la misma.

La causa del PS en la mayoría de pacientes esquizofrénicos tratados se debe principalmente al excesivo bloqueo de receptores D2 post-sinápticos². Sin embargo, la elevada prevalencia de PS en pacientes esquizofrénicos que nunca han sido tratados^{4,9} sugiere que otros sistemas de receptores podrían estar implicados. En este sentido, al igual que el DAT está disminuido en pacientes con PS degenerativo establecido^{23,24}, éste también podría estar alterado en pacientes esquizofrénicos. Esta alteración predispondría para sufrir PS, el cual se agravaría por el bloqueo de receptores D2 que producen los antipsicóticos, e impediría una mejora total del PS cuando el tratamiento antipsicótico es retirado²⁶.

En nuestro estudio hemos constatado disminución significativa del DAT en un grupo homogéneo de pacientes esquizofrénicos durante su primer episodio psicótico, comparándolo con un grupo de controles sanos de edades similares. Esta disminución estaría en consonancia con dos estudios realizados con [¹⁸F]CFT comparando esquizofrénicos crónicos con sujetos sanos²⁸ y con [¹²³I]IPT²⁹ entre esquizofrénicos jóvenes y sujetos sanos, y podría indicar una mayor pérdida de terminales dopaminérgicas nigroestriatales o una disminución en la expresión del DAT³⁰, lo cual explicaría la mayor prevalencia de PS observada en la población esquizofrénica no tratada⁷⁻⁹.

Por el contrario, otros estudios realizados con [¹⁸F]CFT, [¹²³I]β-CIT y [¹²³I]FP-CIT no han encontrado diferencias entre pacientes y controles sanos³¹⁻³³. Incluso un estudio reciente con [¹²³I]β-CIT³⁴ ha mos-

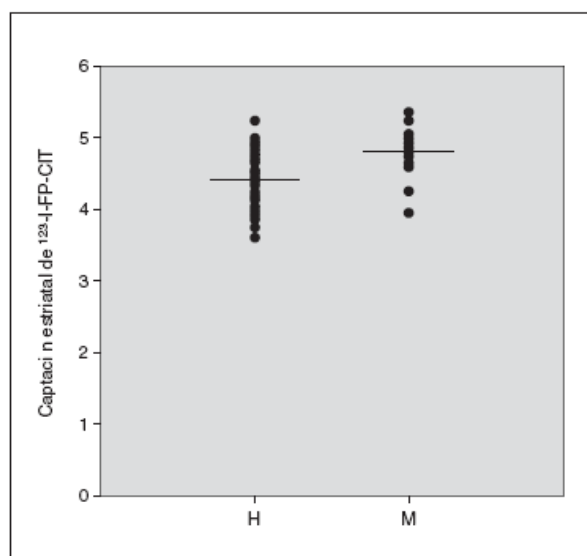


FIG. 3.—Índices de captación global de ¹²³I-FP-CIT en mujeres (M) y hombres (H).

Tabla 3
ÍNDICES DE CAPTACIÓN TOTAL DE ¹²³I-FP-CIT RESPECTO AL SEXO

	Mujeres	Hombres	p
Esquizofrénicos	4,75 ± 0,30	4,31 ± 0,39	0,006
Controles	4,86 ± 0,44	4,69 ± 0,29	0,37
Esquizofrénicos + controles	4,80 ± 0,36	4,42 ± 0,40	0,003

Los valores expresan la media ± la desviación estándar.
p: grado de significación estadística

trado aumento del DAT en pacientes esquizofrénicos crónicos. Estos autores justifican su hallazgo considerando que probablemente hay una adaptación biológica inducida por los antipsicóticos, debido al bloqueo crónico de receptores D2.

Sin embargo, posiblemente las discrepancias encontradas entre las diferentes series, incluida la nuestra, se deban a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, esto es, diferentes rangos de edad de los pacientes, tiempo de evolución de la enfermedad, tipo y duración de los tratamientos manejados, trazadores PET o SPECT utilizados y diferentes métodos de cuantificación empleados.

En nuestra serie todos los sujetos eran jóvenes y con primeros episodios psicóticos, el tiempo de evolución de la enfermedad era similar, todos fueron tratados con dosis similares de risperidona y el SPECT se realizó a las 3 semanas de tratamiento. El hecho de llevar a cabo la exploración a las 4 semanas fue

para asegurar el diagnóstico de esquizofrenia y homogeneizar la muestra respecto a los días de tratamiento previos al SPECT. Se consideró al diseñar este estudio que el tratamiento con antipsicóticos no sería un factor que pudiera alterar la captación estriatal del DAT, ya que estudios previos publicados en animales y humanos no habían constatado un efecto significativo y directo sobre el DAT³⁵⁻³⁹.

Entre las diferentes escalas psicopatológicas (CGI, PANSS-P, PANSS-N, PANSS-G) o del movimiento (Simpson-Angus), y la captación de ¹²³I-FP-CIT, no se observó ningún tipo de correlación.

En lo que respecta a la relación entre sexo y captación estriatal de ¹²³I-FP-CIT pudimos observar que las mujeres mostraban una mayor captación que los hombres, aunque esta diferencia fue únicamente significativa en el grupo de pacientes. En el grupo control las mujeres también obtuvieron valores superiores a los hombres, aunque éstos no alcanzaron la significación. Estos hallazgos irían en consonancia con estudios previos realizados en animales³⁵ y humanos con [¹⁸F] DOPA⁴⁰ o ¹²³I-FP-CIT^{33,41} y podría explicarse por una impregnación cerebral estrogénica que conseguiría aumentar el número de receptores neuronales y/o el metabolismo cerebral⁴². Posiblemente la ausencia de diferencias significativas del grupo control se deba a un error de tipo II por el pequeño tamaño de este grupo.

En conclusión, nuestra serie de pacientes esquizofrénicos en su primer episodio psicótico, y tratados durante 4 semanas con risperidona a dosis similares, mostró una disminución significativa de la captación estriatal de ¹²³I-FP-CIT respecto a controles sanos. Esta alteración podría ser debida a la propia enfermedad o, aunque poco probable dadas las referencias al respecto, ser secundaria al tratamiento antipsicótico. En este sentido, un estudio pre y post-tratamiento se está realizando para descartar totalmente el posible efecto del antipsicótico sobre la captación estriatal del ¹²³I-FP-CIT. De la misma manera, otro estudio iniciado nos permitirá valorar si hay diferencias entre los pacientes que se parkinsonizan y los que no lo hacen.

AGRADECIMIENTOS

Por la Beca del Hospital Clínico de Barcelona (Premio Fin de Residencia 2001), Maratón TV3 (Enfermedades Psiquiátricas Graves; 2001) y Amersham Health.

BIBLIOGRAFÍA

1. Harrison. Principios de Medicina Interna 14th ed. En: Braunwald E, editor. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1989.
2. Jibson MD, Tandon R. New atypical antipsychotic medications. *J Psychiatry Res.* 1998;32:215-28.
3. Miller LG, Jankovic J. Neuroleptic approach to drug-induced movement disorders: a study of 125 patients. *South Med J.* 1990; 83:525-32.
4. Bleuler E. *Dementia praecox or the group of schizophrenias.* New York: J International University Press; 1950.
5. Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia.* Edinburgh: University of Edinburgh; 1919.
6. Caliguri M, Lohr J, Jeste D. Parkinsonism in neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 1993;150:1343-8.
7. McCreadie RG, Thara R, Kamath D, Padmavati R, Latha S, Mathrubootham N, et al. Abnormal movements in never medicated Indian patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1996; 168:221-6.
8. McCreadie R, Padmavati R, Thara R, Srinivasan TN. Spontaneous dyskinesia and parkinsonism in never-medicated, chronically ill patients with schizophrenia: 18-month follow-up. *Br J Psychiatry.* 2002;181:135-7.
9. Peralta V, Cuesta M, Campos MS. Síntomas extrapiramidales en pacientes esquizofrénicos nunca tratados con neurolepticos. *Aula Médica Psiquiátrica.* 2002;4:269-80.
10. Wolff A, O'Driscoll G. Motor deficits and schizophrenia: the evidence from neuroleptic-naïve patients and populations at risk. *J Psychiatry Neurosci.* 1999;24:304-14.
11. Corrigan PW, Liberman RP, Engel JD. From noncompliance to collaboration in the treatment of schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry.* 1990;41:1203-11.
12. Bernardo M, Parellada E, Lomeña F, Catafau AM, Font M, Gómez JC, et al. Double-blind olanzapine vs haloperidol D2 dopamine receptor blockade in schizophrenic patients: a baseline-endpoint. *Psychiatry Res.* 2001;107:87-97.
13. La Fougere C, Meisenzahl E, Schmitt G, Strauss J, Frodl T, Tatsch K, et al. D2 receptor occupancy during high-and low-dose therapy with the atypical antipsychotic amisulpiride: a ¹²³I-iodobenzamide SPECT study. *J Nucl Med.* 2005;46:1028-33.
14. Brücke T, Asenbaum S, Pirker W, Djamshidian S, Wenger S, Wober C, et al. Measurement of dopaminergic degeneration in Parkinson's disease with ¹²³I-βCIT and SPECT. Correlation with clinical findings and comparison with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm (Supl).* 1997;50:9-24.
15. Tatsch K. Imaging of the dopaminergic system in parkinsonism with SPECT. *Nucl Med Commun.* 2001;22:819-27.
16. Booij J, Speelman J, Horstink MW, Wolters E. The clinical benefit of imaging striatal dopamine transporters with [¹²³I] FP-CIT SPET in differentiating patients with presynaptic parkinsonism from those with other forms of parkinsonism. *Eur J Nucl Med.* 2001;28:266-72.
17. Tissingh G, Booij J, Bergmans P, Winogrodzka A, Janssen AG, Van Royen EA, et al. Iodine-123-N-omega-fluoropropyl-2beta-carbomethoxy-ebeta-(4-iodophenyl)-tropane SPECT in healthy controls and early-stage, drug-naïve Parkinson's disease. *J Nucl Med.* 1998;39:1143-8.
18. First MB, Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M: *Structured Clinical Interview for DSM-IV- Patients edition (SCID-P).* Washington, DC: American psychiatric Press; 1994.
19. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 4th ed. Washington, USA: Am Psychiatry Ass; 1994.

20. Guy W. Early Clinical drug Evaluation Unit (ECDEU). Rockville, USA: National Institute of Mental health. 1976;76: 338.
21. Kay SR, Fisbein S, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987; 13:262-73.
22. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extra-pyramidal side effects. *Act Psychiatry Scan (Supl).* 1970;212:11-9.
23. Booij J, Tissingh G, Winogrodzka A, Van Royen EA. Imaging of the dopaminergic neurotransmission system using single-photon emission tomography and positron emission tomography in patients with parkinsonism. *Eur J Nucl Med.* 1999;26:171-82.
24. Catafau A, Tolosa E. Impact of dopamine transporter SPECT using ¹²³I-Ioflupane on diagnosis and management of patients with clinically uncertain Parkinsonian Syndromes. *Mov Disord.* 2004;19:1175-82.
25. Verhoeff NPLG. Radiotracers imaging of dopaminergic transmission in neuropsychiatric disorders. *Psychopharmacology.* 1999;147:217-49.
26. Burn DJ, Brooks DJ. Nigral dysfunction in drug-induced Parkinsonism: an 18F-DOPA PET study. *Neurology.* 1993;43:552-6.
27. Rajput AH, Rozdilsky B, Hornykiewicz O, Shannak K, Lee T, Seeman P. Reversible drug-induced parkinsonism. Clinicopathologic study of two cases. *Arch Neurol.* 1982;10:644-6.
28. Laakso A, Bergman J, Haaparanta M, Vilkmann H, Solin O, Sivalahti E, et al. Decreased striatal dopamine transporter binding in vivo in chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001;52: 115-20.
29. Tatsch K, Scherer J, Linke R, Kerner M, Hahn K. Decrease of dopamine transporter binding in neuroleptic-free schizophrenic patients assessed with IPT-SPECT (abstr.) *J Nucl Med.* 1999; 40:31.
30. Lieberman JA, Kinon BL, Loebel AD. Dopaminergic mechanisms in idiopathic and drug-induced psychoses. *Schizophr Bull.* 1990;16:97-110.
31. Laakso A, Vilkmann H, Alakare B, Haaparanta M, Bergman J, Solin O, et al. Striatal dopamine transporter binding in neuroleptic naïve patients with schizophrenia studied with PET. *Am J Psychiatry.* 2000;157:269-71.
32. Laruelle M, Abi-Dargham A, Van Dyck C, Gil R, D'Souza D, Krystal J, et al. Dopamine and serotonin transporter in patients with schizophrenia: an imaging study with ¹²³I-βCIT. *Biol. Psychiatry.* 2000;47:371-9.
33. Lavalaye J, Linszen DH, Booij J, Dingemans PM, Reneman L, Habraken J, et al. Dopamine transporter density in young patients with schizophrenia assessed with [¹²³I] FP-CIT SPECT. *Schizophr Res.* 2001;47:59-67.
34. Sjöholm H, Bratlid T, Sundsfjord J. ¹²³I-β-CIT SPECT demonstrates increased presynaptic dopamine transporter binding sites in basal ganglia in vivo in schizophrenia. *Psychopharmacology.* 2004;173:27-31.
35. Rivest R, Falardeau P, Di Paolo T. Brain dopamine transporter: gender differences and effect of chronic haloperidol. *Brain Res.* 1995;692:269-72.
36. Reader TA, Ase AR, Huang N, Hebert C, Van Gelder NM. Neuroleptics and dopamine transporters. *Neurochem Res.* 1998;23: 73-80.
37. Richelson E, Pfenning M. Blockade by antidepressants and related compounds of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes: most antidepressants selectively block norepinephrine uptake. *Eur J Pharmacol.* 1984;104:277-86.
38. Gordon I, Weizman R, Rehavi M. Modulatory effect of agents active in the presynaptic dopaminergic system on the striatal dopamine transporter. *Eur J Pharmacol.* 1996;298:27-30.
39. Valchar M, Hanbauer I. Comparison of 3HWIN 35,428 binding, a marker for dopamine transporter, in embryonic mesencephalic neuronal cultures with striatal membranes of adult rats. *J Neurochem.* 1993;60:469-76.
40. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Jons PH, Cohen RM. DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A [fluorine-18] fluorodopa positron emission tomography study. *J Neurosci.* 1998;18:5901-7.
41. Lavalaye J, Booij J, Reneman L, Habraken J, Van Royen E. Effect of age and gender on dopamine transporter imaging with [¹²³I] FP-CIT SPECT in healthy volunteers. *Eur J Nucl Med.* 2000;27:867-9.
42. Seeman MV. Psychopathology in women and men: focus on female hormones. *Am J Psychiatry.* 1997;154:1641-7.

RESULTADOS DEL TRABAJO 2

- Los pacientes con esquizofrenia presentaron alteración en la concentración del DAT estriatal, principalmente a expensas del putamen ($t=2.66$, $p<0.011$). Esta alteración se observó en el putamen posterior ($t=2.09$, $p<0.042$), en el medio ($t=2.38$, $p=0.022$) y en el anterior ($t=2.35$, $p=0.023$). En el núcleo caudado, aunque también se observó una menor concentración del DAT, no se obtuvieron diferencias significativas ($t=1.81$, $p=0.076$).
- Las mujeres, sin tener en cuenta el grupo de estudio, mostraron una concentración del DAT estriatal significativamente mayor que los hombres ($t= -3.13$, $p<0.003$). Al analizar los grupos por separado, las diferencias se observaron sólo en el grupo de pacientes ($t= -3.25$, $p<0.004$). En el grupo de sujetos sanos, aunque las mujeres también presentaron índices de captación mayores, no se obtuvieron diferencias significativas ($p=0.37$).

LOS OBJETIVOS VI, VII, VIII SE OBTUVIERON CON EL TRABAJO 3

“Lower striatal Dopamine Transporter binding in neuroleptic-naïve schizophrenic patients is not related to antipsychotic treatment but it suggest and illness trait”

(Psychopharmacology 2006; online).

“La menor unión al transportador estriatal de la dopamina en pacientes con esquizofrenia nunca tratados no está relacionada con el tratamiento antipsicótico, sino que sugiere un rasgo de enfermedad”

Lower striatal dopamine transporter binding in neuroleptic-naive schizophrenic patients is not related to antipsychotic treatment but it suggests an illness trait

Jose J. Mateos · Francisco Lomeña · Eduard Parellada ·
Font Mireia · Emili Fernandez-Egea · Javier Pavia ·
Alberto Prats · Francisca Pons · Miquel Bernardo

Received: 27 March 2006 / Accepted: 8 August 2006
© Springer-Verlag 2006

Abstract

Introduction Drug induced parkinsonism (DIP) is directly related to dopamine D2 receptor blockade. However, there are many references describing parkinsonian signs (PS) in naive-patients. In our previous study, we observed lower DAT binding in a group of first-episode schizophrenic patients after short-term treatment with risperidone, compared with age-matched healthy controls.

Aim To clarify if DAT decrease could be an illness trait, excluding the effect of antipsychotics on DAT availability, and to determine whether DAT availability before treatment with antipsychotics may predict subsequent development of PS.

Materials and methods A new series of 20 neuroleptic-naive schizophrenic patients and 15 healthy subjects was recruited. SPECT with [¹²³I] FP-CIT (DaTSCAN®) was performed before starting antipsychotics and after 4 weeks of treatment. PS and psychopathological status were assessed by the Simpson–Angus (SAS), CGI and PANSS scales. Quantitative analyses of SPECTs were performed using ROIs placed in the caudate, putamen and occipital cortex.

Results Schizophrenic patients showed lower DAT binding compared with the healthy subjects at baseline ($p < 0.001$) and after a 4-week-treatment period ($p = 0.001$). Six out of eight schizophrenic patients of the DIP group were symptomatic for PS at baseline, in comparison to two out of 12 in the NoDIP group. Nonetheless, no differences were observed on DAT between DIP and NoDIP, neither at baseline ($p = 0.360$) nor at endpoint ($p = 0.984$). Finally, no differences between baseline–endpoint DAT binding were observed, neither in the DIP group ($p = 0.767$) nor in the NoDIP group ($p = 0.093$).

Conclusion Our new series of first-episode naive-schizophrenic patients (1) points out DAT dysfunction as an illness trait due to the significantly lower DAT binding in schizophrenic patients in comparison to healthy subjects; (2) supports the results of other authors who describe PS in never-treated patients; (3) confirms that [¹²³I] FP-CIT does not allow us to predict which patients will develop parkinsonism due to the lack of differences between DIP and NoDIP patients; and (4) confirms a null effect of antipsychotics on DAT due to the lack of differences in [¹²³I] FP-CIT before and after a 4-week-treatment period.

J. J. Mateos (✉) · F. Lomeña · J. Pavia · F. Pons
Nuclear Medicine Department, Hospital Clínic of Barcelona,
University of Barcelona,
Barcelona, Spain
e-mail: jmateos@cetir.es

E. Parellada · F. Mireia · E. Fernandez-Egea · M. Bernardo
Psychiatry Department, Hospital Clínic of Barcelona,
University of Barcelona,
Barcelona, Spain

A. Prats
Anatomy Department, University of Barcelona,
Barcelona, Spain

Keywords Neuroleptic-naive · Schizophrenia ·
Parkinsonism · Dopamine transporter · SPECT

Introduction

Drug induced parkinsonism (DIP) is one of the main causes of treatment dropout in schizophrenic patients, it is responsible for a high incidence of relapse, which leads to a bad clinical prognosis (Corrigan et al. 1990). The main cause of DIP is the excessive blockade that the antipsy-

chotic exerts in striatal post-synaptic dopamine D2 receptors (Jibson and Tandon 1998; Bernardo et al. 2001). This side effect is dose-dependent and in most cases, patients recover when the antipsychotic is withdrawn (Miller and Jankovic 1990).

On the other hand, there are many references describing parkinsonism (PS) in neuroleptic-naive schizophrenic patients (not related to drugs) and its accepted prevalence is around 14% to 24% (Bleuler 1911; Kraepelin 1919; Caliguri et al. 1993; McCreddie et al. 1996 and 2002; Wolff and O'Driscoll 1999). In this sense, a different mechanism such as presynaptic dopamine transporter (DAT) dysfunction could predispose towards suffering PS, which could be aggravated by the antipsychotic D2 blockade. This could explain the higher prevalence of PS observed in naive-patients compared with healthy controls and the incomplete outcome after antipsychotic withdrawal observed in some patients (Burn and Brooks 1993; Rajput et al. 1982). In both cases, the symptoms of DIP and PS include trembling of the fingers or hands, a shuffling gait, and tight or rigid muscles.

The introduction of a new available radiotracer [^{123}I] FP-CIT (DaTSCAN®, GE Healthcare) that binds to DAT has proved useful in determining presynaptic dopamine degeneration (Tissingh et al. 1998; Tatsch 2001; Booij et al. 1999 and 2001a,b). It is widely accepted that patients with Parkinson's disease or degenerative parkinsonian syndromes have decreased DAT binding (Booij et al. 1999 and 2001a,b; Catafau and Tolosa 2004), whereas in pure forms of DIP the integrity of DAT is maintained (Booij et al. 1999; Verhoeff 1999; Tolosa et al. 2003). In our first study, we observed lower striatal DAT binding in a homogeneous group of first-episode schizophrenic patients after short-term treatment with risperidone (4 weeks), compared with age-matched healthy controls (Mateos et al. 2005). This alteration could be a trait of the schizophrenic disease itself, although it is important to exclude the possibility of it being secondary to the antipsychotic treatment. In addition, even though we did not find differences between patients with and without PS, we wanted to know the capacity of [^{123}I] FP-CIT to predict PS in a baseline situation.

In the present study, we designed a two-step SPECT procedure with a new series of neuroleptic-naive schizophrenic patients; the first SPECT was performed before starting the treatment (baseline) with the intention of clarifying whether DAT decrease could be an illness trait and determining whether DAT availability before treatment with antipsychotics could predict the subsequent development of PS. The second SPECT was carried out after 4 weeks of antipsychotic treatment (endpoint) to study the effect of antipsychotics on DAT availability.

Materials and methods

Subjects

A new series of 26 first-episode neuroleptic-naive schizophrenic inpatients underwent a Structured Clinical Interview (SCID) (First et al. 1994) for DSM-IV (American Psychiatric Association (APA) 1994) and met the criteria for schizophrenia or schizophreniform disorder. Finally, 20 patients (14 men, 6 women; aged 26 ± 6) were included and 8 were excluded either because they took medication with potential central nervous system effects ($n=1$), they had a history of mania ($n=1$), they suffered from bipolar disorder diagnosis ($n=1$), they had current substance abuse or dependence ($n=3$) or they presented a positive drug test at the time of recruitment ($n=2$). Only patients and healthy controls with a negative drug test, except for cannabis, were included.

A group of 15 healthy subjects aged similarly (8 men, 7 women; aged 29 ± 7) were also evaluated using the SCID interview and had no DSM-IV axis I diagnosis. Demographic characteristics of all subjects are listed in Table 1. The study was approved by the Ethical Committee of our hospital. All patients (or their legal representatives) and healthy subjects gave their written informed consent to participate in the study.

Study design and clinical assessment

Patients were consecutively recruited, and before starting antipsychotic treatment, a baseline SPECT with [^{123}I] FP-CIT was performed. After the SPECT procedure, all patients started treatment with risperidone (6 ± 2 mg/day), following the clinical guidelines of our Clinic Schizophrenia Program (PEC). No anticholinergic or any other concomitant treatment was allowed. Had any of the patients developed acute dystonia and had required anticholinergic treatment they would have been excluded from the study. The SPECT of Subjects with a positive cannabis test at recruitment was performed 48–72 h after hospitalization and once the urine test was negative.

Table 1 Demographic composition of the groups

	DIP	NoDIP	Healthy
Number of subjects	8	12	15
Age (years)	24.0 ± 3.0	28.0 ± 7.0	29.0 ± 7.0
Sex (male/female)	4/4	10/2	8/7
Dominant hemisphere (right/left)	8/0	9/3	13/2
Dose of risperidone (mg/day)	6.0 ± 2.0	6.0 ± 2.0	–
Illness duration (months)	4.0 ± 2.0	4.0 ± 2.0	–

Values are expressed as the mean \pm SD

The second SPECT was performed after 4 weeks of treatment (endpoint). In healthy subjects, SPECTs were performed at the time of recruitment.

Parkinsonism was assessed by the Simpson–Angus scale (SAS) (Simpson and Angus 1970). Patients that scored 3 or greater in the SAS during the 4 week follow-up were included in the DIP group. The others were included in the NoDIP group. Psychopathological status was assessed by Clinical General Impression Scale (CGI) (Guy 1976) and Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al. 1987). All the scales were assessed before treatment (baseline) and once a week during the 4 week follow-up, considering the endpoint at the end of the fourth week of treatment.

SPECT procedure

All subjects received 300 mg of Lugol solution, 1 h before injection of 185 MBq [¹²³I] FP-CIT, to block the thyroid gland from free radioactive iodine.

SPECTs were performed 3 h after radiotracer injection, using a rotating dual-head gammacamera (Helix, Elscint), fitted with a high resolution fan beam collimator. A hundred and twenty 22 s frames were collected in a 360° circular orbit, step and shoot mode, using a 128×128 matrix.

Image data were processed on a SP1 Elscint computer (Apex SP-X, software version 3.12). Reconstruction was performed using filtered back projection with a Metz filter (FWHM=10 mm; power factor=3) that allowed partial recovery of the spatial resolution, and no attenuation correction was performed. The pixel size was 3.9 mm and the slice thickness was 4.42, in all cases. Axial slices were reoriented to obtain 3.9 mm-thick oblique slices parallel to the frontal-cerebellum plane.

Quantitative analysis was performed by the method described by Walker et al. 2002, using circular regions of interest (ROIs) in three consecutive slices. Regions were placed on the caudate nucleus, anterior, middle and posterior putamen, and occipital cortex (see Mateos et al. 2005). ROIs were always placed by the same nuclear medicine physician, blind to the subject information. They were fitted in the middle of the higher activity zone of each of the regions and far from the edge to minimise the partial volume effects. For each hemisphere, the [¹²³I] FP-CIT binding ratios (*r*) were obtained as:

$$r_S = 100 \times \frac{m_S}{m_O}$$

Where m_S and m_O are the mean counts per pixel in the striatal and occipital ROIs. This formula was used to obtain whole striatum (S=W), caudate nucleus (S=C), whole putamen (S=P), anterior putamen (S=AP), middle putamen

(S=MP) and posterior putamen (S=PP) ratios, by calculating the average counts of all the corresponding regions. Whole striatum was the sum of the caudate nucleus ROI plus all ROIs of entire putamen nucleus.

Statistical analysis

Differences between DIP, NoDIP and healthy groups, for each ROI (caudate, putamen, whole striatum), left and right hemispheres, psychopathological and SAS were assessed using parametric tests (Student's *t* test). The statistical significance level was defined as $p < 0.05$ and was adjusted by the Bonferroni correction when a large number of comparisons were made. Correlations between variables were measured using the two-tailed Spearman's rho (ρ). The data were analysed using the SPSS version 11.0 statistical software package.

Results

Out of the 20 patients finally recruited, 8 patients (4 men, 4 women; aged 24±3 years) developed PS (DIP group) during the first 4-week-period of risperidone treatment. The remaining 12 patients (10 men, 2 women; aged 28±7 years) did not develop PS (NoDIP group) after the same time period (Table 1).

Psychopathological and SAS scores

No statistical differences were found in the mean baseline and endpoint psychopathological scores (CGI, PANSS-negative, PANSS-positive, PANSS-general) between DIP and NoDIP groups (Table 2).

Statistical differences were found in the mean baseline and endpoint SAS scores ($p < 0.001$) between DIP and NoDIP patients (Table 2).

In the DIP group, six patients out of eight scored in the baseline assessment (SAS score >0, <3) before the beginning of the treatment. The predominant sign was shuffling gait and rigidity of muscles, mainly in the arms and shoulders. After 1 week of treatment, all the patients in this group presented PS signs, scoring >3 points in the SAS. Two patients in the NoDIP group presented mild bradykinesia before treatment started (SAS score=1). After 4 weeks of treatment these two patients and two more, presented slight PS but scored less than three points in the SAS. Patients in this group were followed-up for an additional 4 weeks and none of them developed PS (SAS<3).

The SAS and psychopathological scales scores did not correlate with [¹²³I] FP-CIT binding ratios neither in the whole striatum nor in the caudate nucleus or putamen in both groups of patients.

Table 2 Psychopathological and parkinsonian scales score

	DIP	NoDIP
PANSS-positive		
Baseline	28.25±9.43	30.75±3.84
Endpoint	9.75±2.05	14.42±6.45
PANSS-negative		
Baseline	22.63±6.50	24.17±8.71
Endpoint	14.13±6.24	16.92±7.65
PANSS-general		
Baseline	40.75±5.65	42.0±9.42
Endpoint	22.0±3.20	24.17±8.43
CGI		
Baseline	4.88±0.83	5.67±0.98
Endpoint	2.87±1.24	2.50±1.44
Simpson–Angus		
Baseline	1.50±1.06	0.17±0.38*
Endpoint	6.75±2.05	0.58±0.99*

Values are expressed as the mean±SD

* $p < 0.001$ DIP vs NoDIP

[¹²³I] FP-CIT SPECT imaging

There were no differences between baseline–endpoint whole striatum [¹²³I] FP-CIT binding ratios neither in the DIP group ($t=0.31$, $p=0.767$) nor in the NoDIP ($t=-1.83$, $p=0.093$) (Fig. 1). The inter-group analysis, comparing DIP vs NoDIP did not show statistical differences neither at baseline situation ($t=-0.940$, $p=0.360$) nor at endpoint situation ($t=-0.020$, $p=0.984$). Moreover, no differences were observed in any of the ROIs (caudate or anterior, middle and posterior putamen). In addition, there were no differences on DAT between the right and left hemispheres in controls ($t=-723$, $p=0.483$) or schizophrenics at baseline ($t=-229$, $p=0.821$) or endpoint ($t=-0.558$, $p=0.584$) situation.

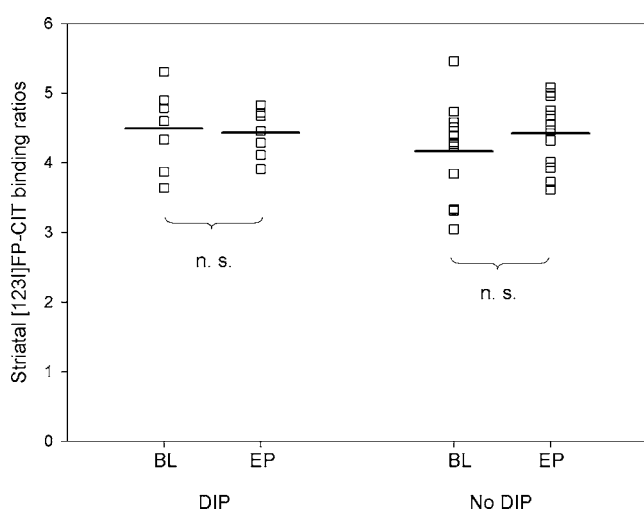


Fig. 1 Baseline–endpoint whole striatum [¹²³I] FP-CIT binding ratios in DIP and NoDIP schizophrenic patients. BL=baseline, EP=endpoint

However, this new series of naive-schizophrenic patients again showed lower striatal dopamine transporter binding compared with healthy subjects (Fig. 2). This data was observed both at baseline ($t=3.490$, $p < 0.001$) and after the 4-week-treatment period ($t=3.733$, $p=0.001$) (Table 3).

Discussion

The main cause of PS in treated schizophrenic patients is the excessive post-synaptic dopamine D2 blockade (Jibson and Tandon 1998). However, the higher prevalence of PS in neuroleptic-naive schizophrenic patients, compared with the healthy controls (Bleuler 1911; Kraepelin 1919; Caliguri et al. 1993; Wolff and O’Driscoll 1999; McCreadie et al. 2002; Peralta et al. 2002) and the incomplete recovery after antipsychotic withdrawal observed in some patients (Burn and Brooks 1993; Rajput et al. 1982) may suggest a higher vulnerability of these patients towards suffering PS and points out that other neuroreceptors such as DAT could be involved.

In the present study, we have confirmed that schizophrenic patients have significantly lower DAT binding than healthy subjects in two different situations (baseline/endpoint). We consider that the lower DAT availability observed “in vivo” in schizophrenic patients could be and illness trait due to a “down-regulation” of DAT because of an intrinsic lower DAT polymorphism expression. Alternatively, the decrease in DAT could be related to the dysfunction of other brain regions. In this sense, a cortico-nigral (fronto-nigral and limbic-nigral pathways) or cortico-striatal (fronto-striatal and limbic-striatal pathways) dysfunction could affect the nigrostriatal neuron and subsequently DAT expression. In general, all these dysfunctions could explain the hyperdopaminergic status

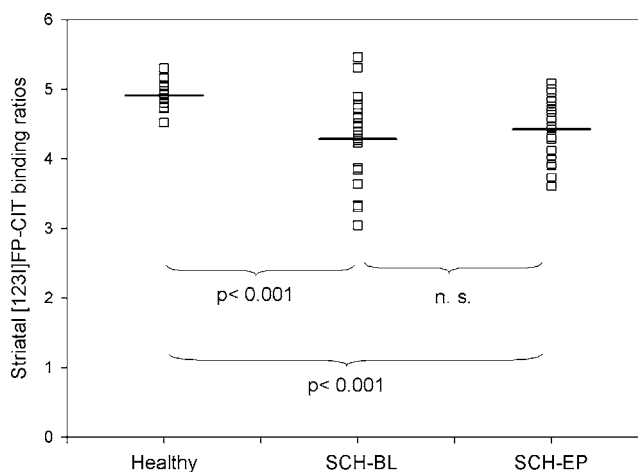


Fig. 2 Whole striatum [¹²³I] FP-CIT binding ratios of schizophrenic patients (DIP+NoDIP) in baseline and endpoint vs healthy subjects. SCH-BL=all schizophrenic patients at baseline. SCH-EP=all schizophrenic patients at endpoint

Table 3 [¹²³I] FP-CIT binding ratios by group

	DIP		NoDIP		Healthy
	Baseline	Endpoint	Baseline	Endpoint	Baseline
Whole striatum ^a	4.43±0.56*	4.42±0.34*	4.16±0.68**	4.42±0.50*	4.91±0.19
Caudate nucleus	4.71±0.53*	4.58±0.42*	4.51±0.61**	4.62±0.57*	5.23±0.35
Whole putamen ^b	4.34±0.57*	4.37±0.34*	4.04±0.72**	4.35±0.53*	4.80±0.18
Anterior putamen	4.73±0.72*	4.75±0.49*	4.33±0.72**	4.67±0.56*	5.20±0.27
Middle putamen	4.38±0.60*	4.44±0.43*	4.05±0.74**	4.42±0.59*	4.85±0.25
Posterior putamen	3.92±0.48*	3.92±0.39*	3.76±0.74*	3.96±0.47*	4.35±0.35

Values are expressed as mean±SD

^aMean of caudate+whole putamen on both sides

^bMean of anterior, middle and posterior putamen in both sides

* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ in healthy vs DIP and NoDIP groups

observed in schizophrenic patients in the striatum, but these would not explain the PS observed in naive-patients. Therefore, PS in naive-schizophrenic patients could depend on the dysfunction of other areas involved in the control of the motor pathway making it difficult to determine whether DAT dysfunction can predispose towards suffering PS.

While this data was also observed in young (Tatsch et al. 1999) and chronic (Laakso et al. 2001) schizophrenic patients, this is the second series of our group objectively showing DAT dysfunction in first-episode schizophrenic-naive patients.

Some authors suggest that DAT decrease may either indicate loss of striatal dopamine neurons or decrease in DAT expression (Lieberman et al. 1990). To our knowledge, no histological studies have revealed loss of striatal dopamine neurons in schizophrenic patients to date. In this sense, it seems more reasonable to consider DAT dysfunction as an additional neuroreceptor alteration (Verhoeff 1999; Lewis et al. 1999; Tsukada et al. 2000; Bressan and Pilowsky 2000) rather than a dopaminergic neuron degeneration. In fact, a recent paper showed lower DAT binding in first-episode schizophrenic patients, in inverse correlation with the intensity of hallucinations (Schmitt et al. 2006).

However, we must take into account the fact that other published studies did not find differences between patients and healthy subjects (Laruelle et al. 2000; Laakso et al. 2000; Lavalaye et al. 2001) nor did they show increased DAT binding (up-regulation) in chronic schizophrenic patients (Sjoholm et al. 2004). Nevertheless, it is conceivable that these discrepancies are due to the heterogeneity in the age range, the illness duration of the samples, the type and length of the treatments, the radiotracers used, and the different methods of quantification applied. A decline in dopaminergic neurons of 4% to 8% per decade in the general population and 11% to 13% per year in patients with Parkinson's disease was reported (Booij et al. 2001a,b;

Van Dyck et al. 2002). Moreover, it could also explain the heterogeneity of the illness itself.

Secondly, schizophrenic patients who developed DIP were more symptomatic for PS at baseline (6 out of 8 patients) than those who did not (2 out of 12). This data supports findings by other authors who have described PS in never-treated patients (Bleuler 1911; Kraepelin 1919; Caliguri et al. 1993; Wolff and O'Driscoll 1999; McCreddie et al. 2002; Peralta et al. 2002) and suggests the possibility of a pre-existing motor pathway dysfunction in schizophrenic patients (8/20 patients at baseline), not related with the antipsychotic treatment. The remaining two patients of the DIP group with no PS at baseline could have presented mild PS not detected by the SAS. Therefore, a more sensitive scale such as ESRS (Chouinard and Margolese 2005) could have been a more reasonable choice. On the other hand, the two patients of the NoDIP group who scored in the baseline SAS, could have had a very mild dysfunction, which did not reach clinical significance ($SAS < 3$) during treatment.

In general terms, since symptomatic patients for PS at baseline may develop quick and intense DIP after antipsychotic treatment, SAS or other PS scales should be carried out at baseline to help the physician prescribe antipsychotics with a lower side effects profile.

The lack of correlation observed between the SAS scores and the [¹²³I] FP-CIT binding ratios in DIP and NoDIP groups could explain the previously mentioned presynaptic striatal dysfunction in both groups of patients. This may be due to the fact that PS in schizophrenic patients could be related to the dysfunction of other areas involved in the control of the motor pathway.

Regarding the psychopathological scales scores (CGI, PANSS-P, PANSS-N, PANSS-G), we did not find any differences between groups. This was expected because all patients were first episode naive-schizophrenic patients with a similar duration of their illnesses, and they were

treated with similar doses of risperidone during the follow-up period. The only difference between them was the presence of PS.

Thirdly, the lack of differences in DAT expression between DIP and NoDIP schizophrenic patients does not allow us to use [123 I] FP-CIT as a predictor of PS development. Moreover, no differences were found either between patients who scored in the baseline or those who did not score. Maybe, in a pre-existing DAT dysfunction of the schizophrenic group, little differences on DAT availability are not detected because of the low spatial resolution of our own technique (we cannot detect differences of less than 4–5% in DAT availability). Moreover, it is possible that other regions implicated in the motor pathway, such as pallidus, thalamus or sub thalamus, are ultimately responsible for PS. Therefore, the study of these regions by morpho-functional techniques seems necessary to try to differentiate and predict which patients will develop PS once antipsychotic treatment was started. If it were possible to differentiate DIP from NoDIP patients, treatment could be individualized through the prescription of drugs with lower incidence of PS to patients with a higher risk of developing PS.

Finally, the lack of differences in DAT binding between baseline and endpoint situations in schizophrenic patients indicates the null effect of antipsychotics on DAT and confirms previous pre-clinical and clinical data (Richelson and Pfenning 1984; Valchar and Hanbauer 1993; Rivest et al. 1995; Gordon et al. 1996; Reader et al. 1998).

Weakness of the study: Possible confounder factors such as smoking and gender differences could have interfered with the results obtained. Chronic exposure to nicotine was suggested to increase DAT expression (Li et al. 2004; Drew and Werling 2003) and females seem to express higher DAT availability than males because of estrogen impregnation (Seeman 1997). The prevalence of smokers was higher among patients than among controls. If the percentage of smokers had been similar in both groups of subjects, differences in DAT availability between groups could have been higher. As far as gender is concerned, the only unbalanced group was NoDIP, so small changes could be expected in DAT in the schizophrenics group. Finally, in spite of the fact that SAS is the most widely used scale to detect PS in clinical trial, the extrapyramidal symptoms rating scale (Chouinard and Margolese 2005) seems to be more sensitive than SAS to detect PS.

In conclusion, our new series of first-episode naive-schizophrenic patients (1) points out DAT dysfunction as an illness trait due to the significantly lower DAT binding in schizophrenic patients in comparison to healthy subjects; (2) supports the results of other authors who describe PS in never-treated patients; (3) confirms that [123 I] FP-CIT does not allow us to predict which patients will

develop parkinsonism due to the lack of differences between DIP and NoDIP patients; and (4) confirms a null effect of antipsychotics on DAT due to the lack of differences in [123 I] FP-CIT before and after a 4-week-treatment period.

Acknowledgements Grants from the Hospital Clínic of Barcelona (Premi Fi de Residencia 2001), Marató TV3 (Enfermedades Psiquiátricas Graves; 2001) and FIS PI02/0485 are gratefully acknowledged. Thanks to Mr. Jover L, Ph.D., and to Ms. Sugranyes G, M.D., for their statistical and English assistance, respectively.

References

- American Psychiatric Association (APA) (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn. Washington, USA
- Bernardo M, Parellada E, Lomeña F, Catafau A, Font M, Gómez J, Lopez-Carrero C, Gutierrez F, Pavia J, Salamero M (2001) Double-blind olanzapine vs. haloperidol D2 dopamine receptor blockade in schizophrenic patients: a baseline–endpoint [123 I] IBZM SPECT study. *Psychiatry Research Neuroimaging* 107: 87–97
- Bleuler E (1911) Dementia praecox or the group of schizophrenias (trans. J. Zinkin: Dementia Praecox ode der Gruppe der Schizophrenien. In: Aschaffenburg PG (ed) *Handbuch der Geisteskrankheiten*. Leipzig: Deutike). International Universities Press, New York, 1950
- Booij J, Tissingh G, Winogrodzka A, Van Royen EA (1999) Imaging of the dopaminergic neurotransmission system using single-photon emission tomography and positron emission tomography in patients with parkinsonism. *Eur J Nucl Med* 26:171–182
- Booij J, Bergmans P, Winogrodzka A, Speelman JD, Wolters E (2001a) Imaging of Dopamine Transporters with [123 I] FP-CIT SPECT does not suggest a significant effect of age on the symptomatic threshold of disease in Parkinson's disease. *Synapse* 39:101–108
- Booij J, Speelman J, Horstink MW, Wolters E (2001b) The clinical benefit of imaging striatal dopamine transporters with [123 I] FP-CIT SPET in differentiating patients with presynaptic parkinsonism from those with other forms of parkinsonism. *Eur J Nucl Med* 28:266–272
- Bressan RA, Pilowsky LS (2000) Imaging the glutamatergic system in vivo—relevance to schizophrenia. *Eur J Nucl Med* 27: 1723–1731
- Burn DJ, Brooks DJ (1993) Nigral dysfunction in drug-induced parkinsonism: an 18F-DOPA PET study. *Neurology* 43:552–556
- Caliguri M, Lohr J, Jeste D (1993) Parkinsonism in neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 150:1343–1348
- Catafau A, Tolosa E (2004) Impact of dopamine transporter SPECT using 123 I-ioflupane on diagnosis and management of patients with clinically uncertain parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 19:1175–1182
- Chouinard G, Margolese HC (2005) Manual for the extrapyramidal symptom rating scale (ESRS). *Schizophr Res* 76:247–265
- Corrigan PW, Liberman RP, Engel JD (1990) From noncompliance to collaboration in the treatment of schizophrenia. *Hospital and Community Psychiatry* 41:1203–1211
- Drew AE, Werling LL (2003) Nicotinic receptor-mediated regulation of the dopamine transporter in rat prefrontocortical slices following chronic in vivo administration of nicotine. *Schizophr Res* 65:47–55

- First MB, Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M (1994) Structured clinical interview for DSM-IV-Patients edition (SCID-P). American Psychiatric Press, Washington, DC
- Gordon I, Weizman R, Rehavi M (1996) Modulatory effect of agents active in the presynaptic dopaminergic system on the striatal dopamine transporter. *Eur J Pharmacol* 298:27–30
- Guy W (1976) Early clinical drug evaluation unit (ECDEU), vol 76. National Institute of Mental Health, Rockville, USA, p 338
- Jibson MD, Tandon R (1998) New atypical antipsychotic medications. *J Psychiatr Res* 32:215–228
- Kay SR, Fisbein S, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13:262–273
- Kraepelin E (1919) Dementia praecox and paraphrenia. University of Edinburgh, Edinburgh
- Laakso A, Vilkmán H, Alakavi B, Haaparanta M, Bergman J, Solin O, Peurasaari J, Rääköläinen V, Syvälahti E, Hietala J (2000) Striatal dopamine transporter binding in neuroleptic naïve patients with schizophrenia studied with PET. *Am J Psychiatry* 157:269–271
- Laakso A, Bergman J, Haaparanta M, Vilkmán H, Solin O, Sivilähti E, Hietala J (2001) Decreased striatal dopamine transporter binding in vivo in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 52:115–120
- Laruelle M, Abi-Dargham A, Van Dyck C, Gil R, D'Souza D, Krystal J, Seibyl J, Baldwin R, Innis R (2000) Dopamine and serotonin transporter in patients with schizophrenia: an imaging study with ¹²³I-βCIT. *Biol Psychiatry* 47:371–379
- Lavalaye J, Linszen DH, Booij J, Dingemans PM, Reneman L, Habraken J, Gersons B, Van Royen E (2001) Dopamine transporter density in young patients with schizophrenia assessed with [¹²³I] FP-CIT SPECT. *Schizophr Res* 47:59–67
- Lewis D, Pierri J, Volk D, Melchitzky DS, Woo T (1999) Altered GABA neurotransmission and prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 46:616–626
- Li S, Kim KY, Kim JH, Kin JH, Park MS, Bahk JY, Kim MO (2004) Chronic nicotine and smoking treatment increases dopamine transporter mRNA expression in the rat midbrain. *Neurosci Lett* 363:29–32
- Lieberman JA, Kinon BL, Loebel AD (1990) Dopaminergic mechanisms in idiopathic and drug-induced psychoses. *Schizophr Bull* 16:97–110
- Mateos JJ, Lomeña F, Parellada E, Font M, Fernandez E, Pavia J, Prats A, Pons F, Bernardo M (2005) Decreased striatal dopamine transporter binding assessed with [¹²³I] FP-CIT in first episode schizophrenic patients with and without short-term antipsychotic-induced parkinsonism. *Psychopharmacology* 181:401–406
- McCreadie RG, Thara R, Kamath D, Padmavati R, Latha S, Mathrubootham N, Menon S (1996) Abnormal movements in never medicated Indian patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 168:221–226
- McCreadie R, Padmavati R, Thara R, Srinivasan TN (2002) Spontaneous dyskinesia and parkinsonism in never-medicated, chronically ill patients with schizophrenia: 18-month follow-up. *Br J Psychiatry* 181:135–137
- Miller LG, Jankovic J (1990) Neuroleptic approach to drug-induced movement disorders: a study of 125 patients. *South Med J* 83:525–532
- Peralta V, Cuesta M, Campos MS (2002) Síntomas extrapiramidales en pacientes esquizofrénicos nunca tratados con neurolepticos. *Aula Médica Psiquiátrica* 4:269–280
- Rajput AH, Rozdilsky B, Hornykiewicz O, Shannak K, Lee T, Seeman P (1982) Reversible drug-induced parkinsonism. Clinicopathologic study of two cases. *Arch Neurol* 10:644–646
- Reader TA, Ase AR, Huang N, Hebert C, Van Gelder NM (1998) Neuroleptics and dopamine transporters. *Neurochem Res* 23:73–80
- Richelson E, Pfenning M (1984) Blockade by antidepressants and related compounds of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes: most antidepressants selectively block norepinephrine uptake. *Eur J Pharmacol* 104:277–286
- Rivest R, Falardeau P, Di Paolo T (1995) Brain dopamine transporter: gender differences and effect of chronic haloperidol. *Brain Res* 692:269–272
- Schmitt GJ, Frodl T, Dresel S, La Fougere C, Bottlender R, Koutsouleris N, Hahn K, Moller HJ, Meisenzahl EM (2006) Striatal dopamine transporter availability is associated with the productive psychotic state in first episode, drug-naïve schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256: 115–121
- Seeman MV (1997) Psychopathology in women and men: focus on female hormones. *Am J Psychiatry* 154:1641–1647
- Simpson GM, Angus JW (1970) A rating scale for extra-pyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand* 212(Suppl):11–19
- Sjöholm H, Bratlid T, Sundsfjord J (2004) ¹²³I β-CIT SPECT demonstrates increased presynaptic dopamine transporter binding sites in basal ganglia in vivo in schizophrenia. *Psychopharmacology* 173:27–31
- Tatsch K (2001) Imaging of the dopaminergic system in parkinsonism with SPECT. *Nucl Med Commun* 22:819–827
- Tatsch K, Scherer J, Linke R, Kerner M, Hahn K (1999) Decrease of dopamine transporter binding in neuroleptic-free schizophrenic patients assessed with IPT-SPECT (abstr.). *J Nucl Med* 40:31
- Tissingh G, Booij J, Bergmans P, Winogrodzka A, Janssen AG, Van Royen EA (1998) Iodine-123-N-omega-fluoropropyl-2beta-carbomethoxy-ebeta-(4-iodophenyl)-tropine SPECT in healthy controls and early-stage, drug-naïve Parkinson's disease. *J Nucl Med* 39:1143–1148
- Tolosa E, Coelho M, Gallardo M (2003) DAT imaging in drug-induced and psychogenic parkinsonism. *Mov Disord* 18: S28–S33
- Tsukada H, Harada N, Nishiyama S, Ohba H, Kakiuchi T (2000) Cholinergic neuronal modulation alters dopamine d2 receptor availability in vivo by regulating receptor affinity induced by facilitated synaptic dopamine turnover: positron emission tomography studies with microdialysis in the conscious monkey brain. *J Neurosci* 20:7067–7073
- Valchar M, Hanbauer I (1993) Comparison of 3HWIN 35,428 binding, a marker for dopamine transporter, in embryonic mesencephalic neuronal cultures with striatal membranes of adult rats. *J Neurochem* 60:469–476
- Van Dyck Ch, Seibyl J, Malison R, Laruelle M, Zoghbi S, Baldwin R, Innis R (2002) Age-related decline in dopamine transporters: analysis of striatal subregions, nonlinear effects and hemispheric asymmetries. *Am J Geriatr Psychiatry* 10:36–46
- Verhoeff NPLG (1999) Radiotracers imaging of dopaminergic transmission in neuropsychiatric disorders. *Psychopharmacology* 147:217–249
- Walker Z, Costa DC, Walker RWH, Shaw K, Gacinovic S, Stevens T, Livingston G, Ince P, McKeith IG, Katona CLE (2002) Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73:134–140
- Wolff A, O'Driscoll G (1999) Motor deficits and schizophrenia: the evidence from neuroleptic-naïve patients and populations at risk. *J Psychiatry Neurosci* 24:304–314

RESULTADOS DEL TRABAJO 3

- Antes de iniciar el tratamiento antipsicótico, los pacientes con esquizofrenia en su primer episodio psicótico tenían una concentración del DAT estriatal significativamente menor a la de los sujetos sanos ($t=3.490$, $p<0.001$).
- No se observaron diferencias significativas en la concentración del DAT estriatal entre la situación basal, antes de iniciar el tratamiento con antipsicóticos, y la final, después de 4 semanas de tratamiento, en ninguno de los dos grupos de pacientes; DIP ($t=0.31$, $p=0.767$), NoDIP ($t= -1.83$, $p=0.093$).
- No se observaron diferencias significativas en los índices de captación estriatal de [123 I] FP-CIT en situación basal ($t= -0.940$, $p=0.360$) entre los dos grupos de pacientes con esquizofrenia, los que se parkinsonizaron (DIP) y los que no se parkinsonizaron (NoDIP). Tampoco hubo diferencias significativas entre los dos grupos después de 4 semanas de tratamiento ($t=-0.020$, $p=0.984$).

5. DISCUSIÓN

Los trabajos que se incluyen en esta tesis muestran que los pacientes con esquizofrenia que se parkinsonizan no tienen unos índices de captación estriatal de [^{123}I] FP-CIT menor que los pacientes que no se parkinsonizan. Sin embargo, el conjunto de pacientes con esquizofrenia sí que tiene unos índices de captación menor que los sujetos sanos, tanto en situación basal, como tras 4 semanas de tratamiento antipsicótico. Esta menor captación es principalmente a expensas del putamen, con disminución del putamen posterior, medio y anterior. El caudado, aunque no obtuvo significación estadística, también podría estar alterado, ya que mostró captaciones muy disminuidas. Además, esta menor disponibilidad del DAT observada “in vivo” no es secundaria al tratamiento con antipsicóticos, lo que podría indicar que es un rasgo de enfermedad.

La menor disponibilidad del DAT encontrada en pacientes con esquizofrenia, probablemente sea debida a fenómenos de “down regulation” del DAT, por una menor expresión del polimorfismo del mismo, o por mal funcionamiento de otras regiones del cerebro. Esto es, la disfunción de vías como las cortico-nigro-estriatales (fronto-nigro-estriatal y límbico-nigro-estriatal) o como las cortico-estriatales (fronto-estriatal o límbico-estriatal) podrían afectar a las neuronas dopaminérgicas y, por tanto, a la expresión de su transportador de membrana (DAT).

En general, esta disfunción podría justificar y favorecer el estado de hiperdopaminergia observado en el estriado de estos pacientes, al no recaptarse la dopamina liberada en exceso ante situaciones de estrés o de crisis psicótica aguda, y no parece explicar el parkinsonismo observado en pacientes nunca tratados con antipsicóticos. Esto es, ante una situación de hiperdopaminergia estriatal, no deberían observarse alteraciones del

movimiento, tipo parkinsonismo, ya que estas se atribuyen a estados de hipodopaminergia, como ocurre en la enfermedad de parkinson.

En este sentido, los resultados obtenidos en esta tesis nos hacen pensar que el parkinsonismo de estos pacientes no se justifica por las alteraciones observadas en el estriado y podrían deberse a disfunciones de otras áreas involucradas en el control del movimiento, como el globo pálido, el tálamo o el núcleo subtalámico.

Mientras estos resultados se han observado en pacientes jóvenes con esquizofrenia (Tatsh et al. 1999) y en crónicos (Laakso et al. 2001), nuestros datos son los únicos que objetivamente muestran disfunción del DAT en pacientes con esquizofrenia, nunca tratados.

Algunos autores sugieren que la disminución del DAT podría ser debido a una pérdida de neuronas nigroestriatales o a una disminución en la expresión del DAT (Lieberman et al. 1990). Sin embargo, hasta el momento, no conocemos ningún estudio histológico en esquizofrenia que haya revelado disminución o pérdida de neuronas dopaminérgicas estriatales propias de una degeneración de dichas estructuras. Por el contrario, creemos más razonable pensar que la disminución del DAT pueda deberse a una disfunción más, dentro del conjunto de alteraciones objetivadas con otros neuroreceptores y en diferentes áreas cerebrales (Lewis et al. 1999; Tsukada et al. 2000; Bressan and Pilowsky 2000; Verhoeff 1999). En este sentido, un reciente estudio ha revelado una correlación inversa entre la intensidad de las alucinaciones, supuestamente originadas en áreas límbicas, y la concentración del DAT en pacientes con esquizofrenia durante sus primeros episodios psicóticos (Schmitt et al. 2006).

Por el contrario, hay otros trabajos publicados que no encuentran diferencias entre pacientes y sujetos sanos (Laakso et al. 2000; Laruelle et al. 2000; Lavalaye et al. 2001) o que muestran concentración de DAT aumentada (up-regulation) en pacientes con esquizofrenia crónica (Sjoholm et al. 2004).

Es posible que estas discrepancias se deban a la heterogeneidad en los rangos de edad, la duración de la enfermedad, la duración del tratamiento, el radiotrazador utilizado y los diferentes métodos de cuantificación empleados. En este sentido, se ha descrito una disminución de neuronas dopaminérgicas del 4-8% por década en población normal y del 11-13 % por año en pacientes con enfermedad de Parkinson (Booij et al. 2001a; Van Dyck et al. 2002). Además, es muy posible que estas discrepancias se deban a la heterogeneidad de la propia enfermedad, al incluirse en las series pacientes con predominio de sintomatología positiva, con pacientes con sintomatología predominantemente negativa.

Referente al sexo, hemos podido observar como las mujeres tienen unos índices de captación estriatal de [^{123}I] FP-CIT mayores que los hombres, siendo esto especialmente evidente en los pacientes con esquizofrenia. Según la literatura, esto se ha podido observar en animales (Rivest 1995) y en humanos (Lavalaye 2000 y 2001) y podría deberse a los efectos que ejercen los estrógenos sobre el cerebro (Seeman 1997). En este sentido, los estrógenos podrían ser moduladores de la neurotransmisión cerebral, facilitando la expresión y el funcionamiento del DAT, y por tanto, la recaptación de dopamina en la sinapsis dopaminérgica estriatal. En los pacientes con esquizofrenia las diferencias entre sexos serían más plausibles, dado que aunque hombres y mujeres tendrían alterado el DAT, estas últimas podrían compensar su alteración de base, al menos en parte, por el aumentando en la expresión del DAT que producen sus estrógenos. En sujetos sanos estas diferencias podrían ser menos evidentes, ya que el funcionamiento y la expresión del DAT están conservados. Otra explicación podría ser el considerarlo como un error tipo II, por el tamaño de la muestra. En cualquier caso, dado que las mujeres parecen tener una captación estriatal de [^{123}I] FP-CIT mayor que la de los hombres, la distribución de sexos en los estudios de investigación debería tenerse en cuenta, para evitar posibles sesgos en los resultados.

En tercer lugar, la ausencia de diferencias entre los índices de captación de [^{123}I] FP-CIT en situación basal y final indica que hay un nulo efecto del antipsicótico sobre el DAT y apoya los resultados de otros trabajos preclínicos y clínicos, que así lo describían (Richelson and Pfenning 1984; Valchar and Hanbauer 1993; Rivest et al. 1995; Gordon et al. 1996; Reader et al. 1998). Sin embargo, el tercer estudio de esta tesis nos parecía justificado por dos motivos: 1) Para confirmar con nuestra propia serie que el antipsicótico no afectaba a la disponibilidad del DAT y 2) para ver si reproducíamos con la nueva serie de pacientes, los resultados obtenidos en los índices de captación estriatal de [^{123}I] FP-CIT, de las dos series de pacientes de los trabajos anteriores.

En cuarto lugar, la ausencia de diferencias en la disponibilidad del DAT entre pacientes con esquizofrenia DIP y NoDIP no permite utilizar el [^{123}I] FP-CIT como predictor de parkinsonismo. Además, tampoco observamos diferencias significativas entre pacientes que puntuaron y no puntuaron en la SAS, en situación basal. Es evidente que en los pacientes con esquizofrenia hay una disfunción del DAT, sin embargo, es poco probable que pequeñas diferencias, si las hubiera, entre los pacientes que se parkinsonizan y los que no, puedan ser detectadas mediante técnicas de SPECT. La sensibilidad de la SPECT para detectar diferencias en la concentración del DAT se supone del orden del 4-5%, por lo que, sólo diferencias mayores podrían ser objetivadas. Quizás la utilización de la PET, que tiene mayor sensibilidad y resolución espacial que la SPECT, y el corregistro con otras modalidades morfológicas como la RM, con excelente resolución espacial para delimitar el área a cuantificar, pudieran mejorar la capacidad para detectar posibles cambios en la disponibilidad del DAT.

Como ya se ha comentado en párrafos precedentes, creemos que otras regiones implicadas en el control motor, como el tálamo, globo pálido o núcleo subtalámico, podrían ser las responsables de la aparición de parkinsonismo. En este sentido, el estudio de estas otras regiones cerebrales

con técnicas morfo-funcionales, podría contribuir a predecir que pacientes desarrollaran parkinsonismo una vez instaurado el tratamiento antipsicótico.

Finalmente, los pacientes con esquizofrenia que desarrollaron parkinsonismo tenían más sintomatología parkinsoniana antes de iniciar el tratamiento antipsicótico (10 de 18 pacientes entre las dos series) que aquellos que no desarrollaron un parkinsonismo evidente (4 de 22 pacientes). Así, la sintomatología parkinsoniana antes del tratamiento antipsicótico se observó en el 35% de los pacientes de nuestra población.

Esto iría en consonancia con otros autores que describieron parkinsonismo en pacientes con esquizofrenia nunca tratados (Bleuler 1911; Kraepelin 1919; Chatterjee et al. 1995; McCreadie et al. 1996 y 2002; Wolf and O'Driscoll 1999; Peralta et al. 2002) y sugiere la posibilidad de disfunción de alguno de los elementos de la vía de control motor, en pacientes con esquizofrenia. En términos generales, dado que los pacientes con síntomas parkinsonianos antes del inicio del tratamiento antipsicótico pueden desarrollar rápido e intenso parkinsonismo cuando se inicia el tratamiento antipsicótico, se sugiere que los pacientes con esquizofrenia visitados en las diferentes consultas de psiquiatría podrían ser explorados con escalas específicas (SAS o ESRS) para determinar, de forma precoz, la presencia de leves alteraciones del movimiento, con el fin de poder prescribir antipsicóticos con un menor perfil de efectos secundarios de tipo extrapiramidal.

La falta de correlaciones entre la SAS y la concentración del DAT estriatal podría justificarse por la alteración de base que presentan ambos grupos de pacientes y/o por las limitaciones de la técnica de SPECT para detectar pequeños cambios en la concentración del DAT, o las limitaciones de la SAS para clasificar mejor a los pacientes. La ausencia de correlaciones entre el DAT y las escalas CGI y PANSS, podrían explicarse por la homogeneidad de los grupos de pacientes reclutados.

Como limitaciones de esta tesis cabe señalar que, a pesar de la meticulosidad y dedicación empleadas en el reclutamiento de esta extensa serie de pacientes

con esquizofrenia en su primer episodio psicótico y nunca tratados, ha habido la variable “hábito tabáquico” que no ha podido ser totalmente controlada, y por lo tanto, puede haber influido en el resultado. Así, hay datos en la literatura de una mayor expresión del DAT en pacientes fumadores crónicos (Li et al. 2004; Drew and Werling 2003). En nuestra población estudiada, la prevalencia de pacientes fumadores fue mayor que la de sujetos sanos. Si el porcentaje de fumadores hubiera sido similar en ambos grupos, probablemente las diferencias en los índices de captación estriatal de [123 I] FP-CIT hubieran sido mayores.

Otro aspecto a destacar es la utilización de la escala SAS, para registrar la presencia de parkinsonismo. A pesar de que la SAS es una de las escalas que más se utiliza en investigación clínica para cuantificar parkinsonismo, la escala de síntomas extrapiramidales ESRS (Chouinard and Margolese 2005) parece más sensible que la SAS para detectar parkinsonismo y, por tanto, podría haber clasificado mejor a los pacientes en uno u otro grupo. No obstante, dudamos que esta mejor clasificación de los pacientes hubiera permitido al [123 I] FP-CIT diferenciar entre los dos grupos de pacientes, y por lo tanto, predecir la aparición de parkinsonismo, dadas las limitaciones de la propia técnica explicadas en párrafos anteriores.

6. CONCLUSIONES

I. Los pacientes con esquizofrenia en su primer episodio psicótico que desarrollan parkinsonismo no tienen una concentración del DAT estriatal diferente a los pacientes con esquizofrenia que no desarrollan parkinsonismo.

II. Los pacientes con esquizofrenia en su primer episodio psicótico, desarrollen o no parkinsonismo, presentan una concentración del DAT estriatal menor que la de los sujetos sanos.

III. La concentración del DAT estriatal en pacientes con esquizofrenia no se relaciona con la clínica psicopatológica, ni con la sintomatología parkinsoniana.

IV. La alteración anatómico-funcional del DAT más característica en pacientes con esquizofrenia es la disminución putaminal, pudiendo estar también afectado el caudado.

V. En pacientes con esquizofrenia las mujeres tienen una concentración del DAT estriatal mayor que los hombres. En sujetos sanos, hay una tendencia a que las mujeres presenten una mayor concentración del DAT estriatal respecto a los hombres.

VI. La menor disponibilidad del DAT estriatal en pacientes con esquizofrenia en su primer episodio psicótico, antes de iniciar el tratamiento antipsicótico, sugiere que es un rasgo de enfermedad.

VII. El tratamiento antipsicótico no tiene un efecto sobre la disponibilidad del DAT, ya que no modifica las captaciones después de 4 semanas de tratamiento.

VIII. La SPECT con [123I] FP-CIT no permite predecir que pacientes desarrollarán parkinsonismo inducido por antipsicóticos, ya que no distingue pacientes que se parkinsonizan de los que no lo hacen.

7. BIBLIOGRAFIA

American Psychiatric Association (APA) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, USA, 1994.

Bear M, Connors BW, Paradiso MA, eds. Neuroscience, exploring the brain 2nd edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Benamer H, Patterson J, Grosset D. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: The [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord* 2000;3: 503-510

Bernardo M, Parellada E, Lomeña F, Catafau A, Font M, Gómez JC, et al. Double-blind Olanzapine versus Haloperidol D2 dopamine receptor blockade in schizophrenic patients: a baseline-endpoint [¹²³I] IBZM SPECT study. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2001;107:87-97

Bleuler E. Dementia praecox or the group of schizophrenias (1911) (trans. J. Zinkin: Dementia Praecox ode der Gruppe der Schizophrenien. In Aschaffenburg PG, ed. *Hanbuch der Geisteskrankheiten*. Leipzig: Deutike. International Universities Press, New York, 1950).

Booij J, Tissingh G, Winogrodzka A, Boer GB, Stoof JC, Wolters ECh, et al. Practical benefit of [123I] FP-CIT SPECT in the demonstration of dopaminergic deficit in Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 68-71.

Booij J, Busemann Sokole E, Stabin MG, Janssen AG, de Bruin K, van Royen EA. Human biodistribution and dosimetry of [123I] FP-CIT: a potent radioligand for imaging of dopamine transporters. *Eur J Nucl Med* 1998(a);25:24-30.

Booij J, Habraken JB, Bergmans P, Tissingh G, Winogrodzka A, Wolters EC, et al. Imaging of dopamine transporters with iodine-123-FP-CIT SPECT in healthy controls and patients with Parkinson's disease. *J Nucl Med* 1998(b);39:1879-84.

Booij J, Tissingh G, Winogrodzka A, Van Royen EA. Imaging of the dopaminergic neurotransmission system using single-photon emission tomography and positron emission tomography in patients with parkinsonism. *Eur J Nucl Med* 1999;26:171-182

Booij J, Bergmans P, Winogrodzka A, Speelman JD, Wolters E. Imaging of Dopamine Transporters with [123I] FP-CIT SPECT does not suggest a significant effect of age on the symptomatic threshold of disease in Parkinson's disease. *Synapse* 2001(a);39:101-108

Booij J, Speelman JD, Horstink MW, Wolters EC. The clinical benefit of imaging striatal dopamine transporters with [123I] FP-CIT SPET in differentiating patients with presynaptic parkinsonism from those with other forms of parkinsonism. *Eur J Nucl Med* 2001(b);28:266-72.

- Breier A, Su TP, Saunders R, Carson RE, Kolachana BS, deBartolomeis A, Weinberger DR. Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc Natl Acad Sci* 1997;94: 2569-2574
- Bressan R, Pilowsky L. Imaging the glutamatergic system in vivo-relevance to schizophrenia. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1723-31
- Burn DJ, Brooks DJ. Nigral dysfunction in drug-induced parkinsonism: an 18F-DOPA PET study. *Neurology* 1993;43:552-556.
- Busatto GF, Pilowsky LS, Costa DC, Ell PJ, Verhoeff NP, Kerwin RW. Dopamine D2 receptor blockade in vivo with the novel antipsychotics risperidone and remoxipride: an 123I-IBZM single photon emission tomography study. *Psychopharmacol* 1995;117:55-61.
- Caliguri M, Lohr J, Jeste D. Parkinsonism in neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993;150:1343-1348.
- Catafau A, Parellada E, Lomeña F, Bernardo M, Pavia J, Ros D, et al. Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia: resting and activation HMPAO-SPECT patterns in young neuroleptic-naive patients with acute disease. *J Nucl Med* 1994; 35:935-941
- Catafau A, Tolosa E. Impact of dopamine transporter SPECT using 123I-Ioflupane on diagnosis and management of patients with clinically uncertain Parkinsonian Syndromes. *Mov Disord* 2004;19:1175-1182
- Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS, eds. *Neurobiology of mental illness*. New York: Oxford University Press, Inc, 1999
- Chatterjee A, Chakos M, Koren A, Geisler S, Sheitman B, Woerner M, et al. Prevalence and clinical correlates of extrapyramidal signs and spontaneous dyskinesia in never-medicated schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995;152:1724-1729.
- Chouinard G, Margolese HC. Manual for the extrapyramidal symptom rating scale (ESRS). *Schizophr Res* 2005; 76:247-65
- Corrigan PW, Liberman RP, Engel JD. From noncompliance to collaboration in the treatment of schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry* 1990;41:1203-11.
- Coyle JT. The Glutamatergic dysfunction hypothesis for schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry* 1996;3:241-253
- Dao Castellana MH, Paillere-Martinot ML, Hantraye P, Attar-Levy, Remy P, Crouzel C, et al. Presynaptic dopaminergic function in the striatum of schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1997;23:167

- Dean B, Hussain T. Studies on dopaminergic and GABAergic markers in striatum reveals a decrease in the dopamine transporter in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;52:107-114
- Dewey SL, Smith GS, Logan J, Brodie JD, Fowler JS, Wolf AP. Striatal binding of the PET ligand 11C-raclopride is altered by drugs that modify synaptic dopamine levels. *Synapse* 1993;13: 350-356.
- Drew A, Derbez A, Werling L. Nicotinic receptor-mediated regulation of Dopamine Transporter Activity in rat prefrontal cortex. *Synapse* 2000;38:10-16
- Drew AE, Werling LL. Nicotinic receptor-mediated regulation of the dopamine transporter in rat prefrontocortical slices following chronic in vivo administration of nicotine. *Schizophr Res* 2003;65:47-55
- Elkashef AM, Doudet D, Bryant T, Cohen RM, Li SH, Wyatt RJ. 18FDOPA PET study in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2000;100: 1-11
- Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Jons PH, Cohen RM. DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A [fluorine-18]fluorodopa positron emission tomography study. *J Neurosci* 1998;18: 5901-5907
- Farde L, Wiesel F, Stone-Elander S, Halldin C, Nordström AL, Hall H, et al. D2 dopamine receptors in neuroleptic-naïve schizophrenic patients. A positron emission study with [11C] Raclopride. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:213-219
- Farde L, Nordström AL, Wiesel FA, Paulli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:538-544.
- Fenton W, Blyler C, Wyatt R, McGlashan T. Prevalence of spontaneous dyskinesia in schizophrenic and non-schizophrenic psychiatric patients. *Br J Psychiatry* 1997;171:265-268.
- First MB, Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M. Structured Clinical Interview for DSM-IV-Patients edition (SCID-P). Washington, DC, American psychiatric Press,1994.
- Glenthøj BY, Hemmingsen R. Dopaminergic sensitization: implications for the pathogenesis of schizophrenia. *Prog Neuro Psych Biol Psychiatry* 1997; 21: 23-46.
- Gordon I, Weizman R, Rehavi M. Modulatory effect of agents active in the presynaptic dopaminergic system on the striatal dopamine transporter. *Eur J Pharmacol* 1996 29;298:27-30.
- Gunderson JG, Mosher LR. The cost of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1975; 132:901-906.
- Guy W. Early Clinical drug Evaluation Unit (ECDEU). Rockville, USA: National Institute of Mental health 1976; 76:338

Harrison. Principios de Medicina Interna 14ª edición. Madrid: McGraw-Hill, 1999

Harrison PJ. Neurochemical alterations in schizophrenia affecting the putative receptor targets of atypical antipsychotics. Focus on dopamine (D1, D3, D4) and 5-HT_{2a} receptors. *Br J Psychiatry Suppl.* 1999;38:12-22.

Hietala J, Syvalathi E, Vuorio K, Narren K, Lehtikainen P, Ruotsalainen U, et al. Striatal D2 receptor characteristics in neuroleptic-naïve schizophrenic patients studied with positron emission tomography. *Arch Gen psychiatry* 1994;51:116-123

Hietala J, Syvalathi E, Vuorio K, Rakkolainen V, Bergman J, Haaparanta M, et al. Presynaptic dopamine function in striatum of neuroleptic-naïve schizophrenia patients. *Lancet* 1995; 346:1130-31.

Hietala J, Syvalathi E, Vilkmán H, Vuorio K, Rakkolainen V, Bergman J, et al. Depressive symptoms and presynaptic dopamine function in neuroleptic-naïve schizophrenia. *Schizophr Res* 1999; 35: 41-50.

Innis RB, Malison RT, Al-Tikriti M, Hoffer PB, Sybirska EH, Seibyl JP, et al. Amphetamine-stimulated dopamine release competes in vivo for [123I] IBZM binding to the D2 receptor in non-human primates. *Synapse* 1992;10:177-184

Jarskog LF, Gilmore JH: Neuroprogressive theories. Chapter 8. In *The American Psychiatric Publishing. Textbook of Schizophrenia*. Washington, DC 2006.

Jibson MD, Tandon R. New atypical antipsychotic medications. *J Psychiatry Res* 1998;32:215-28

Kay SR, Fisbein S, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13: 262-273

Kopala LC. Spontaneous and drug-induced movement disorders in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:12-17.

Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia*. Edinburgh: University of Edinburgh, 1919

La Fougere C, Meisenzahl E, Schmitt G, Stauss J, Frodl T, Tatsch K, et al. D2 receptor occupancy during high- and low-dose therapy with the atypical antipsychotic amisulpiride: a 123I-iodobenzamide SPECT study. *J Nucl Med* 2005;46:1028-33

Laakso A, Vilkmán H, Alakare B, Haaparanta M, Bergman J, Solin O, et al. Striatal dopamine transporter binding in neuroleptic naïve patients with schizophrenia studied with PET. *Am J Psychiatry* 2000;157:269-271.

Laakso A, Bergman J, Haaparanta M, Vilkmán H, Solin O, Syvalahti E, et al. Decreased striatal dopamine transporter binding in vivo in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 52: 115-120.

- Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Rosenblatt W, Zea-ponce Y, Zoghbi SS, et al. SPECT imaging of striatal dopamine release after amphetamine challenge. *J Nucl Med* 1995;36:1182-1190.
- Laruelle M, Abi-Dargham A, Van Dyck CH, Gil R de Souza CD, Erdos J, et al. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci* 1996;93:9235-40
- Laruelle M, Iyer RN, Al-Tikriti MS, Zea-ponce Y, Malison RT, Zoghbi SS, et al. Microdialysis and SPECT measurements of amphetamine-induced dopamine release in non-human primates. *Synapse* 1997;25:1-14
- Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R, Kegeles L, Innis R. Increased dopamine transmission in schizophrenia: Relationship to illness phases. *Biol Psychiatry* 1999;46:56-72
- Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck C, Gil R, D'Souza DC, Krystal J, et al. Dopamine and serotonin transporter in patients with schizophrenia: an imaging study with ¹²³I-βCIT. *Biol Psychiatry* 2000;47:371-379.
- Lavalaye J, Booij J, Reneman L, Habraken JB, van Royen EA. Effect of age and gender on dopamine transporter imaging with [¹²³I] FP-CIT SPET in healthy volunteers. *Eur J Nucl Med* 2000;27:867-9.
- Lavalaye J, Linszen DH, Booij J, Dingemans PM, Reneman L, Habraken JB, et al. Dopamine transporter density in young patients with schizophrenia assessed with [¹²³I] FP-CIT SPECT. *Schizophr Res* 2001; 47: 59-67.
- Lewis D, Pierri JN, Volk DW, Melchitzky DS, Woo TU. Altered GABA Neurotransmission and prefrontal cortical Dysfunction in Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;46:616-626
- Li S, Kim KY, Kim JH, Kin JH, Park MS, Bahk JY, Kim MO. Chronic nicotine and smoking treatment increases dopamine transporter mRNA expression in the rat midbrain. *Neurosci Lett*. 2004;363:29-32
- Lieberman JA, Kinon BL, Loebel AD. Dopaminergic mechanisms in idiopathic and drug-induced psychoses. *Schizophr Bull* 1990;16: 97-110
- Lindström LH, Gefvert O, Hagberg G, Lundberg T, Bergstrom M, Hartvig P, et al. Increased Dopamine Synthesis rate in medial prefrontal cortex and striatum in schizophrenia indicated by ¹¹C-β-DOPA and PET. *Biol Psychiatry* 1999;46:681-688
- Lomeña F, Catafau AM, Parellada E, Bernardo M, Font M, Gutierrez F, Pavia J. Striatal dopamine D2 receptor density in neuroleptic-naive and in neuroleptic-free schizophrenic patients: and ¹²³I-IBZM SPECT study. *Psychopharmacology* 2004;172:165-9
- Mateos JJ, Lomeña F, Parellada E, Font M, Fernandez E, Pavia J, et al. Decreased striatal dopamine transporter binding assessed with [¹²³I] FP-CIT in first episode schizophrenic

patients with and without short-term antipsychotic-induced parkinsonism. *Psychopharmacology* 2005;181: 401-406

Mc.Creadie RG, Thara R, Kamath D, Padmavathy R, Latha S, Mathruboothan N, et al. Abnormal movements in never medicated Indian patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1996;168:221-226

Mc.Creadie RG, Padmavathy R, Thara R, Srinivasan. Spontaneous dyskinesia and parkinsonism in never-medicated, chronically ill patients with schizophrenia: 18-month follow-up. *Br J Psychiatry* 2002;181:135-137.

Meyer A, Miletich RS, Kohn PH, Esposito G, Carson RE, Quarantelli M, et al. Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nature Neurosc* 2002;5:267-271

Miller LG, Jankovic J. Neuroleptic approach to drug-induced movement disorders: a study of 125 patients. *South Med J* 1990;83: 525-532.

Nordstrom AL, Farde L, Wiesel FA, Forslund K, Paulli S, Halldin C, et al. Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1993;33: 227-235.

Palmer B, Heaton R, Jeste D. Extrapyramidal symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;45:791-794.

Parellada E, Catafau A, Bernardo M, Lomeña F, Catarineu S, Gonzalez-Monclús E. The resting and activation issue of hypofrontality: A SPECT study in neuroleptic-naive and neuroleptic-free schizophrenic female patients. *Biol Psychiatry* 1998; 44:787-790

Penedes R, Boget T, Lomeña F, Bernardo M, Mateos JJ, Laterza C, Pavía J, Salamero M. Brain Perfusion and neuropsychological changes in schizophrenic patients after cognitive rehabilitation. *Psychiatry Res Neuro* 2000; 98: 127-132

Penedes R, Boget T, Lomeña F, Mateos JJ, Catalan R, Gastó C, Salamero M. Could the hypofrontality pattern in schizophrenia be modified through neuropsychological rehabilitation? *Acta Psychiatr Scand.* 2002;105:202-8.

Peralta V, Cuesta MJ, Campos MS. Sintomas extrapiramidales en pacientes esquizofrénicos nunca tratados con neurolépticos. *Aula Médica Psiquiátrica* 2002;4:269-280.

Pilowsky LS, Costa DC, Ell PJ, Verhoeff NP, Murray RM, Kerwin RW. D2 dopamine receptor binding in the basal ganglia of antipsychotic-free schizophrenic patients. An I-123-IBZM single photon emission computerized tomography study. *Br J Psychiatry* 1994;164:16-26

Puri BK, Barnes T, Chapman MJ, Hutton SB, Joyce E. Spontaneous dyskinesia in first episode schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:76-78.

- Rajput AH, Rozdilsky B, Hornykiewicz O, Shannak K, Lee T, Seeman P. Reversible drug-induced parkinsonism. Clinicopathologic study of two cases. *Arch Neurol* 1982;10:644-646
- Reader TA, Ase AR, Huang N, Hebert C, Van Gelder NM. Neuroleptics and dopamine transporters. *Neurochem Res* 1998;23: 73-80.
- Rezai K, Andreasen N, Alliger R, Cohen G, Swayze V, O'Leary DS. The neuropsychology of the prefrontal cortex. *Arch Neurol* 1993;50:636-642.
- Rivest R, Falardeau P, Di Paolo T. Brain dopamine transporter: gender differences and effect of chronic haloperidol. *Brain Res* 1995;692: 269-272.
- Richelson E, Pfenning M. Blockade by antidepressants and related compounds of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes: most antidepressants selectively block norepinephrine uptake. *Eur J Pharmacol* 1984;104: 277-286
- Schmitt GJ, Frodl T, Dresel S, La Fougere C, Bottlender R, Koutsouleris N, et al. Striatal dopamine transporter availability is associated with the productive psychotic state in first episode, drug-naïve schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin neurosci* 2006;256:115-21
- Seeman MV. Psychopathology in women and men: focus on female hormones. *Am J Psychiatry* 1997;154:1641-1647
- Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extra-pyramidal side effects. *Act Psychiatry Scan (Suppl)* 1970;212: 11-19
- Sjoholm H, Bratlid T, Sundsfjord J. 123I β -CIT SPECT demonstrates increased presynaptic dopamine transporter binding sites in basal ganglia in vivo in schizophrenia. *Psychopharmacology* 2004;173:27-31
- Tatsch K, Scherer J, Linke R, Kerner M, Hahn K. Decrease of dopamine transporter binding in neuroleptic-free schizophrenic patients assessed with IPT-SPECT (abstr.) *J Nucl Med* 1999;40: 31
- Tatsch K. Imaging of the dopaminergic system in parkinsonism with SPECT. *Nucl Med Commun* 2001;22:819-827
- Tissingh G, Booij J, Bergmans P, Winogrodzka A, Janssen AG, Van Royen EA. Iodine-123-N-omega-fluoropropyl-2beta-carbomethoxy- β -(4-iodophenyl)-tropane SPECT in healthy controls and early-stage, drug-naïve Parkinson's disease. *J Nucl Med* 1998;39:1143-48
- Tolosa E, Coelho M, Gallardo M. DAT imaging in drug-induced and psychogenic parkinsonism. *Mov Disord* 2003;18:S28-33
- Tsukada H, Harada N, Nishiyama S, Ohba H, Kakiuchi T. Cholinergic neuronal modulation alters dopamine D2 receptor in vivo by regulating receptor affinity induced by facilitated

synaptic dopamine turnover: positron Emission Tomography Studies with Microdialysis in the conscious Monkey brain. *J Neurosci* 2000;20:7067-73

Valchar M, Hanbauer I. Comparison of 3HWIN 35,428 binding, a marker for dopamine transporter, in embryonic mesencephalic neuronal cultures with striatal membranes of adult rats. *J Neurochem* 1993;60: 469-476

Van Dyck CH, Seibyl JP, Malisson RT, Laruelle M, Wallace E, Zoghbi SS, et al. Age-related decline in striatal dopamine transporter binding with 123I-βCIT SPECT. *J Nucl Med* 1995;36:1175-1181.

Van Dyck Ch, Seibyl J, Malison R, Laruelle M, Zoghbi S, Baldwin R, et al. Age-related decline in dopamine transporters: Analysis of striatal subregions, nonlinear effects and hemispheric asymmetries. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10:36-46

Vander T, Kilbourn M, Desmond T, Kuhl D, Frey K. The vesicular monoamine transporter is not regulated by dopaminergic drug treatments. *Eur J Pharmacol* 1995;294: 577-583.

Verhoeff NPLG. Radiotracers imaging of dopaminergic transmission in neuropsychiatric disorders. *Psychopharmacology* 1999;147:217-249

Vermeulen RJ, Wolters EC, Tissingh G, Booij J, Janssen AG, Habraken J, et al. Evaluation of [123I]β-CIT binding with SPECT in controls, early and late Parkinson's disease. *Nucl Med Biol* 1995;22:985-991

Walker Z, Costa DC, Walker RWH, Shaw K, Gacinovic S, Stevens T, et al. Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:134-140

Weinberger DR: Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:660-669

Weinberger DR, McClure RK: neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry: what is happening in the schizophrenic brain? *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:553-558

Wolff A, O'Driscoll G. Motor deficits and schizophrenia: the evidence from neuroleptic-naïve patients and populations at risk. *J Psych Neurosci* 1999;24:304-314.

Wong DF, Wagner HN, Tune LE, Dannals RF, Pearlson GD, Links JM, et al. Positron emission tomography reveals elevated D2 dopamine receptors in drug-naïve schizophrenics. *Science* 1986;234:1558-63

Xiberas X, Martinot JL, Mallet L, Artiges E, Loch C, Maziere B et al. Extrastriatal and striatal D(2) dopamine receptor blockade with haloperidol or new antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001;179:503-508

Zubieta JK, Taylor SF, Huguelet P, Koeppe RA, Kilbourn MR, Frey KA. Vesicular monoamine transporter concentrations in Bipolar disorder Type I, Schizophrenia, and Healthy subjects. *Biol Psychiatry* 2001;49:110-116

8. ABREVIATURAS

SPECT	Tomografía Computerizada por emisión de fotón único
PET	Tomografía por emisión de positrones
TC	Tomografía computerizada
RM	Resonancia Magnética
DAT	Transportador de la Dopamina
APA	Asociación Americana de Psiquiatría
MAO	Enzima Mono-amino-oxidasa
COMT	Enzima Catecol-orto-metil-transferasa
KeV	Kilo electrón voltio
DIP	Parkinsonismo Inducido por fármacos
NoDIP	No Parkinsonismo No Inducido por fármacos
PS	Síntomas Parkinsonianos
PANSS	Escala para valorar Sintomatología Positiva y Negativa
CGI	Escala de impresión clínica general
SAS	Escala de Simpson-Angus
ESRS	Escala de valoración de síntomas extrapiramidales