

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO

Luciana Estacia Ambros

FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL RELATIVO (FSCr) NOS CIRCUITOS CEREBELO-FRONTAIS DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA E SUA RELAÇÃO COM PREJUÍZO CONGNITIVO – ESTUDO CONTROLADO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL (RMf) DO ENCÉFALO COM TÉCNICA DE PERFUSÃO ARTERIAL SPIN LABELING (ASL).

Porto Alegre

2020

Luciana Estacia Ambros

FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL RELATIVO (FSCr) NOS CIRCUITOS CEREBELO-FRONTAIS DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA E SUA RELAÇÃO COM PREJUÍZO CONGNITIVO – ESTUDO CONTROLADO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL (RMf) DO ENCÉFALO COM TÉCNICA DE PERFUSÃO ARTERIAL SPIN LABELING (ASL)

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Psiquiatria**.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Belmonte de Abreu.

Porto Alegre

2020

CIP - Catalogação na Publicação

Ambros, Luciana Estacia
FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL RELATIVO (FSCr) NOS
CIRCUITOS CEREBELO-FRONTAIS DE PACIENTES COM
DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA E SUA RELAÇÃO COM
PREJUÍZO CONGNITIVO - ESTUDO CONTROLADO DE RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA FUNCIONAL (RMf) DO ENCÉFALO COM TÉCNICA DE
PERFUSÃO ARTERIAL SPIN LABELING (ASL). / Luciana
Estacia Ambros. -- 2020.
82 f.
Orientador: Paulo Belmonte de Abreu.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto
Alegre, BR-RS, 2020.

1. Esquizofrenia. 2. Ressonância Magnética do
Encéfalo. 3. Aterial Spin Labeling . I. de Abreu,
Paulo Belmonte, orient. II. Título.

“Se enxerguei mais longe, foi porque me apoiei em ombros de gigantes”. (Isaac Newton)

AGRADECIMENTOS

Agradeço de todo ao meu orientador, professor Dr. Paulo Belmonte de Abreu, pelo carinho, pela paciência e pelo empréstimo de sabedoria que dedicou a mim durante o processo de construção desta dissertação.

Agradeço aos meus pais, pela dedicação hercúlea na minha criação e pela incansável fomentação do meu crescimento.

Agradeço ao meu esposo, por respeitar meus limites e estar ao meu lado incondicionalmente, me ajudando, apoiando e contribuindo com sua experiência acadêmica na construção dessa dissertação.

Por fim, agradeço aos colegas do grupo de pesquisa, em especial aos Mestres Claudia Daiane Trentin Lampert e José Ribamar Fernandes Saraiva Junior pois sem o apoio deles e dos residentes do ambulatório de psiquiatria da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) este trabalho não seria possível.

RESUMO

Introdução: Embora várias áreas do cérebro apresentem alterações na esquizofrenia, o papel do cerebelo não é claro. Apesar de algumas fMRI evidenciarem conectividade funcional cerebelar anormal em pacientes esquizofrênicos, o significado e o impacto desses achados não são claros, especialmente sobre a cognição social, um fator importante de comprometimento na esquizofrenia. Esses déficits, especialmente aqueles relacionados à "Teoria da mente (ToM)", são relevantes e sub-reconhecidos. **Objetivo:** Avaliar de dois déficits cognitivos diferentes ("working memory" e cognição social) com perfusão cerebelar em pacientes esquizofrênicos e controles por meio de fMRI ASL. **Métodos:** Vinte pacientes do sexo masculino com diagnóstico de esquizofrenia e vinte controles saudáveis foram incluídos no estudo. O "working memory" foi avaliado pelo Teste Wisconsin de Classificação de Cartas, e a cognição social pelo teste "Read the Mind in the Eyes Test" e pelo ToM Stories. Trinta e seis sujeitos foram submetidos à ASL fMRI. **Resultados:** Comparados com controles saudáveis, os esquizofrênicos apresentaram escores significativamente mais baixos em todos os testes cognitivos. A análise ASL mostrou que pacientes esquizofrênicos apresentaram aumento da perfusão no putâmen esquerdo e no cerebelo direito e redução da perfusão em outras áreas do cérebro, quando comparados com controles saudáveis. A correlação negativa foi demonstrada entre o número de categorias completas nos testes WSCT e ToMS com aumento do fluxo no hemisfério cerebelar direito. **Conclusão:** Este estudo forneceu informações sobre as áreas e circuitos cerebrais envolvidos no comprometimento cognitivo na esquizofrenia, sugerindo que a disfunção na conectividade dos hemisférios cerebelares com outros circuitos corticais e subcorticais desempenha um papel importante no comprometimento cognitivo de pacientes esquizofrênicos, especialmente no que se refere a aspectos sociais do conhecimento. Estes resultados trazem novas perspectivas para o tratamento da doença através da estimulação de áreas específicas do cérebro por meio de estimulação magnética, elétrica ou fotônica (NIRS).

ABSTRACT

Introduction: Although several brain areas present alterations in schizophrenia, the role of cerebellum is not clear. Though some fMRI evidences of abnormal cerebellar functional connectivity in schizophrenic patients, the meaning and impact of these findings are not clear, especially about social cognition, a major factor of impairment in schizophrenia. These deficits, especially those covered by the “Theory of Mind (ToM)” concept, are relevant and underrecognized. **Objective:** This study focused on the assessment of two different cognitive deficits ("working memory" and social cognition) with cerebellar perfusion in schizophrenic patients and controls through ASL fMRI. **Methods:** Twenty male patients with diagnosis of schizophrenia and 20 matched healthy controls were included in the study. Working memory was assessed by Wisconsin Card Sorting Test and social cognition by “Reading the Mind in the Eyes” test and ToM Stories. Thirty six patients underwent ASL fMRI. **Results:** Compared with healthy controls, schizophrenics showed significantly lower scores in all cognitive tests. ASL analysis showed that schizophrenic patients had increased perfusion in the left putamen and in the right cerebellum and reduced perfusion in other brain areas, when compared with healthy controls. Negative correlation was demonstrated between the number of complete categories in the WSCT and ToMS tests with increased hemispheric cerebellar flow. **Conclusion:** This study provided insights about brain areas and circuits involved in the cognitive impairment in schizophrenia, suggesting that the dysfunction in the connectivity of cerebellar hemispheres with other cortical and subcortical circuits plays an important role in the cognitive impairment of schizophrenic patients, especially regarding social cognition. These results bring new perspectives regarding the treatment of the disease through specific stimulation of these areas by means of magnetic, electrical or photonic stimulation (NIRS).

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ToM	Theory of Mind
ASL	Arterial Spin Labeling
RMf	Ressonância Magnética Funcional
WSCT	Wisconsin Card Sorting Test
RMET	Reading the Mind in the Eyes Test
ToMS	Theory of Mind Stories
UFFS	Universidade Federal da Fronteira Sul.
OPCRIT	Operational Criteria Checklist for Psychotic Illness and Affective Illness
BPRS-A	Brief Psychiatric Rating Scale - Anchored
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
SD	Standard Deviation
SCH	Schizophrenic
HC	Healthy Control
FSC	Fluxo Sanguíneo Cerebral
CBF	Cerebral Blood Flow
rTMS	Transcranial Magnetic Stimulation
tDCS	Transcranial Direct-Current Stimulation
tPBM	Transcranial Photobiomodulation

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	9
2.1 VISÃO GERAL DA ESQUIZOFRENIA E COGNIÇÃO	9
2.2 ESTUDOS SOBRE ASL, ESQUIZOFRENIA E COGNIÇÃO	11
3 JUSTIFICATIVA	12
4 OBJETIVOS	12
4.1 OBJETIVO GERAL.....	12
4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO	12
5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	13
6 MÉTODOS	13
6.1 DELINEAMENTO.....	13
6.2 CÁLCULO TAMANHO AMOSTRAL	14
6.3 SUJEITOS.....	14
6.4 INSTRUMENTOS DE PESQUISA.....	15
6.5 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA E COGNIÇÃO	15
6.6 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA ASL.....	16
6.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	18
7 RESULTADOS.....	18
7.1 ANÁLISE GRUPO DE CASOS	19
7.2 DESEMPENHO EM TESTES COGNITIVOS	20
7.3 ANÁLISE ASL	27
7.4 ARTIGO	31
8 DISCUSSÃO.....	33
9 CONCLUSÃO	37
10 REFÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	43
APÊNDICE B - APROVAÇÃO CEP	48
APÊNDICE C - APROVAÇÃO HSVP.....	49
APÊNDICE D - TERMO DE CIÊNCIA E CONCORDÂNCIA UFFS	50
APÊNDICE E - ARTIGO	51

1. INTRODUÇÃO

Os pacientes com diagnóstico de esquizofrenia caracteristicamente apresentam persistência de prejuízo no funcionamento social que permanece após o controle de sintomas agudos, o que acarreta grave incapacidade de vida autônoma na sociedade. O prejuízo se deve à perda de competência social no funcionamento na comunidade e da capacidade de interpretar corretamente os estados mentais de outros indivíduos no contexto social e do meio ambiente (1). O insucesso de medicamentos e intervenções psicossociais no controle destes déficits leva à busca de identificação de mecanismos neurais associados, para subsidiar novos tratamentos e intervenções capazes de reverter esta incapacidade.

Os estudos de neuroimagem funcional tem se tornado uma ferramenta importante para busca do entendimento dos mecanismos neurofisiológicos em doenças psiquiátricas. Progressivamente as ferramentas foram se tornando menos invasivas e mais detalhadas. Um dos primeiros estudos realizado por Kety e Schmidt em 1948 utilizou óxido nítrico para avaliação de fluxo sanguíneo cerebral (FSC) (2). As técnicas para avaliação de FSC evoluíram para tomografia por emissão de pósitrons (PET) e tomografia computadorizada por emissão de um único fóton (SPECT) através da radiação ionizante (3), e mais recentemente para ressonância magnética funcional (RMf) sem o uso de radiação, com a Blood oxygenation level dependent (BOLD), que avalia a função cerebral através da medida do nível de oxigênio sanguíneo cerebral e o Arterial Spin Labeling (ASL) que avalia a função cerebral através do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) (4).

A técnica ASL não requer a utilização do agente de contraste paramagnético, e consiste no uso de um marcador magnético através do pulso de radiofrequência (RF) que determina inversão das rotações dos prótons das moléculas de água localizadas nas hemácias da corrente sanguínea antes de atingirem a região de interesse a ser estudada. Após um intervalo de tempo que permite que as moléculas de água sejam trocadas dentro dos tecidos, é adquirida uma imagem, referida como "marcada", nesta imagem, as moléculas de água das hemácias "marcadas" estão em um estado de magnetização diferente das moléculas de água no tecido estático, chamadas de hemácias "controles", que não sofreram o pulso de radiofrequência. Ao calcular a diferença entre hemácias "controles" e das hemácias "marcadas", obtém-se os mapas de fluxo sanguíneo cerebral (FSC) proporcional a uma determinada região cerebral de interesse (5). Os quatro tipos de métodos e preparação do processamento do ASL são a. ASL pulsado (pASL), b. ASL contínuo (cASL), c. ASL pseudocontínuo (pCASL) e d. ASL seletivo de

velocidade (VS-ASL). A diferença entre eles reside no método usado para marcar magneticamente as moléculas de água do fluxo sanguíneo (5).

A maioria dos estudos de neuroimagem em esquizofrenia mostrou interesse na medida de funcionamento de região frontal e de estruturas a ela ligada, como lobo temporal e gânglios da base. Somente mais recentemente a atenção se voltou para estudo da região da ínsula, cerebelo e suas conexões. Este interesse se deve ao entendimento da função integrativa da ínsula em vincular os diversos sistemas funcionais como percepções, emoções, pensamentos como exemplo o reconhecimento dos batimentos cardíacos, sentimentos de simpatia, negociação e dor contribuindo na construção de uma imagem subjetiva do “nosso mundo” (6). Em contraste, a perda da conexão ínsula com o córtex pré-frontal determinaria disfunção cognitiva (7, 8,9). O papel do cerebelo na esquizofrenia é incerto, estudos de neuropatologia encontraram evidências significativas de anormalidades cerebelares em pacientes esquizofrênicos (10,11,12,13,14,15,16,17,18), sendo uma delas a redução da densidade linear das células de Purkinje e diminuição em seu tamanho em cerca de 8,4% (19). Presume-se que o cerebelo responda de maneira errônea em pacientes esquizofrênicos aos estímulos corticais, que ao invés de modular e coordenar as informações, desconecta-as em bilhões de pedaços, alterações referidas como “dismetria cognitiva” (20). Sugere que a disfunção no circuito córtico-cerebelar-tálamo-cortical pode estar associada aos distúrbios generalizados na transmissão e processamento de informações na esquizofrenia levando ao comprometimento da coordenação de atividades mentais, que podem contribuir para o desenvolvimento cognitivo e psicótico (21,22,23).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 VISÃO GERAL DA ESQUIZOFRENIA E COGNIÇÃO

2.1.1 Epidemiologia

A prevalência da esquizofrenia é cerca de 1% da população mundial, sendo semelhante em diversos países, independente do gênero, etnia ou nível sócio econômico. De uma maneira em geral a doença leva a problemas nas relações interpessoais e ocupacionais gerando retraimento social e dependência dos cuidadores, diminuindo a chance de autonomia destes pacientes (23). Além disso ambiente o qual o indivíduo vive também pode aumentar o risco

para o desenvolvimento da doença através de efeitos adversos sobre a gestação, parto e desenvolvimento infantil (24).

2.1 2 Cognição

Estudos estimam que cerca de 98% dos pacientes com esquizofrenia apresentam algum tipo de prejuízo cognitivo, sendo considerado uns dos núcleos” de sintomas da doença, que pode ocorrer durante o curso da esquizofrenia, depois de seu início ou mesmo antes do início da doença (25). O desenvolvimento do déficit cognitivo depende de fatores externos a doença como a inteligência do paciente antes do desenvolvimento da esquizofrenia, fatores genéticos e nível educacional dos pais (26). Estudos retrospectivos evidenciam que o déficit cognitivo é um dos principais sinais de esquizofrenia em pacientes com diagnóstico tardio, sendo considerado um marcador da doença (27), além de um fator de mau prognóstico por determinar perda da autonomia do indivíduo e ser um sintoma muito presente mesmo em pacientes estáveis clinicamente prejudicando a reabilitação dos pacientes na sociedade (28).

2.1 3 Cognição social

A cognição social refere-se à capacidade em processar corretamente as informações transmitidas por estímulos sociais relevantes e usá-las para gerar uma resposta socialmente apropriada à situação. Inclui percepção das emoções, identificação de estados mentais específicos e tomada de decisão (29). Dificuldades no funcionamento social, sintoma frequente em pacientes esquizofrênicos, levam ao isolamento social e problemas interpessoais, prejudicando ainda mais a qualidade de vida e o processo de reabilitação (30).

2.1 4 Neurobiologia do Déficit Cognitivo na Esquizofrenia

Estudos mostram que as anormalidades no desenvolvimento do cérebro em pacientes esquizofrênicos começam na vida pré-natal, se intensificam durante a infância e continuam até a idade adulta (31). Anormalidades são encontradas em muitas áreas cerebrais na esquizofrenia, como áreas corticais pré-frontais, lóbulo parietal inferior, amígdala, giro temporal superior, lobo temporal medial, núcleos da base, tálamo, corpo caloso e cerebelo (32). As mudanças cerebrais podem ser explicadas como efeito cumulativo de anormalidade no desenvolvimento neurológico, alteração da neuroplasticidade e alteração na maturação neuronal. Os principais sintomas da esquizofrenia como sintomas negativos e disfunção executiva resultam diretamente da neuroplasticidade alterada. Como exemplo sabe-se que o fator neurotrófico derivado do

cérebro (BDNF) está associado com a neuroplasticidade do hipocampo, e apresenta-se alterado na esquizofrenia, sendo considerada uma das causas do déficit cognitivo nestes pacientes (33).

2.2 ESTUDOS SOBRE ASL, ESQUIZOFRENIA E COGNIÇÃO

Pesquisas utilizando o ASL para avaliação do FSC em pacientes esquizofrênicos são recentes, utilizando-se os termos “schizophrenia” e “arterial spin labeling” no PubMed em abril de 2020 foram encontrados apenas 49 estudos. No Brasil há apenas dois estudos de ASL e esquizofrenia, sendo uma metanálise com estudos internacionais publicada em 2016 por Guimarães (34), e outro estudo caso-controle publicado por Oliveira em 2018(35) realizado com pacientes brasileiros. A primeira pesquisa da sequência ASL e esquizofrenia foi realizada em 2009 por Horn (36), que relatou uma correlação significativa entre a gravidade do transtorno mental e o aumento do FSC no giro temporal superior esquerdo, na comissura anterior esquerda e no giro frontal inferior esquerdo. O estudo de Scheef (37), segundo a estudar a aplicabilidade do ASL na esquizofrenia, encontrou em pacientes não medicados, perfusão reduzida nos lobos frontais e parietais bilaterais e no giro do cíngulo e aumento da perfusão no cerebelo, tálamo e tronco cerebral em comparação aos controles saudáveis.

Estudos comparando a relação do ASL com os sintomas positivos e negativos da doença, encontraram redução do FSC nos lobos frontais e temporais, bem como em qualquer região do encéfalo em pacientes com doença mais grave e com predomínio de sintomas negativos em relação aos indivíduos com sintomas mais brandos (38). Em conjunto, esses achados sugerem que a FSC pode ter potencial uso como indicador preditivo para o prognóstico da doença (39).

Além das áreas frontais e temporais usualmente estudadas em esquizofrenia, as estruturas infratentoriais vem ganhando interesse para o entendimento da fisiopatologia da doença, principalmente o cerebelo, especialmente quando associado ao córtex pré-frontal (40). Estudos de tomografia (10,11) e ressonância magnética do encéfalo (12,13,22,14,15,16) evidenciaram atrofia do vermis e do hemisfério cerebelar esquerdo em pacientes esquizofrênicos (17), além da redução da densidade e da quantidade das células de Purkinje cerebelares em estudos pós morte (18, 19).

3. JUSTIFICATIVA

São poucos os estudos até o presente sobre ASL e esquizofrenia com ênfase no prejuízo cognitivo. As pesquisas preliminares reforçam evidências de anormalidades dos circuitos fronte-insulo-tálamo-cerebelar em pacientes esquizofrênicos com prejuízo cognitivo, que deverão ser melhor estudadas para aprimorar a definição de marcadores de curso da doença, resposta terapêutica e prognóstico, além de abrir caminho para novas intervenções para modificação do prejuízo cognitivo.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a associação de alterações de FSC qualitativo e quantitativo em repouso em sujeitos com o diagnóstico de esquizofrenia estabilizados em regime ambulatorial com a técnica ASL.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar a cognição dos pacientes esquizofrênicos através de três testes: Wiscosin Card Sorting Test, Teoria da Mente (ToM) e Read the Eyes and Mind Test (REMT);
2. Comparar os scores dos testes de cognição dos pacientes esquizofrênicos em relação aos indivíduos saudáveis.
3. Avaliar as diferenças do FSC quantitativo em repouso dos lobos frontais, parietais, temporais, insulas, occipitais, núcleos da base e hemisférios cerebelares entre os indivíduos esquizofrênicos estabilizados em regime ambulatorial e indivíduos saudáveis pareados por idade, nível socioeconômico e educacional.
4. Avaliar as diferenças do FSC qualitativo em repouso lobos frontais, parietais, temporais, occipitais, insulas, núcleos da base e hemisférios cerebelares entre os indivíduos esquizofrênicos estabilizados em regime ambulatorial e indivíduos saudáveis pareados por idade, nível socioeconômico e educacional.
5. Avaliar o grau de correlação entre alterações do FSC durante o repouso na memória executiva “working memory” e cognição social nos indivíduos esquizofrênicos e nos indivíduos saudáveis e verificar a diferença entre estes dois grupos.

5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O Projeto foi submetido à aprovação junto ao Comitê de Ética em pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - UFRGS, ao Comitê de Ética em pesquisa do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP) e após o Termo de Ciência e Concordância da UFFS como instituições coparticipantes (CAAE: 97771118.0.1001.5327).

Todos os participantes foram informados dos objetivos da pesquisa e foi garantido seu anonimato através do termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A).

Todas as normativas internacionais para pesquisas em seres humanos foram observadas. Os pacientes que aceitaram em participar da pesquisa foram convidados a assinar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido permitindo que os dados do seu atendimento sejam utilizados para fins científicos e de ensino. Foram ainda garantidos seus tratamentos, independentemente de aceitarem a participar da pesquisa ou mediante a desistência em qualquer momento. Suas identidades foram mantidas em sigilo. A análise dos dados foi realizada apenas após a coleta ter sido finalizada.

Os testes psicodiagnósticos podem causar irritabilidade, mal-estar e desconforto conforme o tempo de aplicação, entretanto a aplicação foi acompanhada por uma psicóloga e um médico, determinando algumas pausas para descanso. A RM do encéfalo foi realizada em repouso com um familiar do paciente dentro da sala de exames, além de ser acompanhada por um médico com o fim de reduzir desconforto, mal-estar e claustrofobia.

Apesar de não haver benefícios diretos imediatos para os pacientes ao participar deste estudo, eles estarão contribuindo para aumentar o conhecimento científico sobre esquizofrenia, sobre a fisiopatologia da doença, sobre o uso eventual da informação individual para estudos mais detalhados e ou intervenções específicas, como EMT e tDCS e indicação da sequência ASL como nova ferramenta para corroborar o diagnóstico e avaliar o prognóstico da esquizofrenia.

6. MÉTODOS

6.1 DELINEAMENTO

Estudo analítico transversal controlado, composto por um grupo de caso, pacientes esquizofrênicos pareado com um grupo de controles composto de indivíduos saudáveis da rede de relações dos pacientes.

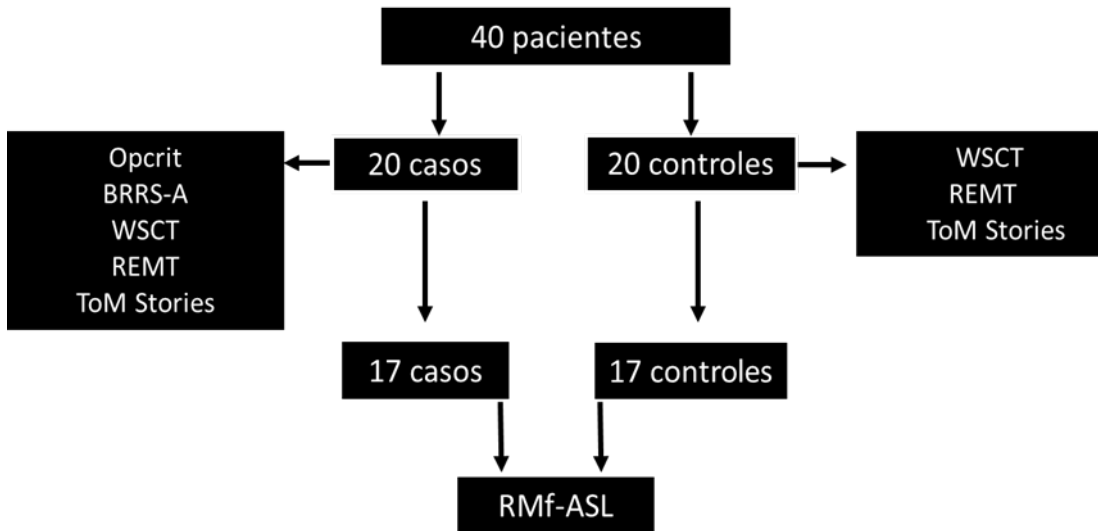
6.2 CÁLCULO TAMANHO AMOSTRAL

A amostra foi composta por 40 pacientes, sendo 20 casos e 20 controles. Este número foi obtido através de software Sample Size Calculator, considerando-se: prevalência da esquizofrenia no Brasil de cerca de 0,3%-2,4%(43); população de Passo Fundo 203. 275 habitantes, conforme dados do IBGE em 2019; intervalo de confiança de 95%; tamanho de efeito de 0,8 com e desvio padrão (DP) de 2,0 para variação de FSC para população geral.

6.3 SUJEITOS

A amostra do presente estudo foi composta por 40 pacientes do sexo masculino, sendo 20 casos representados por indivíduos esquizofrênicos e 20 controles saudáveis (fluxograma 1). Os casos foram diagnosticados com esquizofrenia pelo OPCRIT 4.0 (DSM V TR+CID 10). Os critérios de inclusão dos casos foram os seguintes: a) sexo masculino, b) ter diagnóstico de esquizofrenia, c) 20 a 40 anos de idade, d) não estar em crise aguda ou reativação da doença, e) ser destro e alfabetizado. Os critérios de exclusão foram: a) diagnóstico de demência, b) contraindicação a realização RM, c) dependência /abuso de drogas psicoativas; d) diagnósticos psiquiátricos de outras doenças mentais, e, e) histórico de traumatismo crânio encefálico com perda de consciência.

Participaram do estudo quarenta pacientes, sendo os casos provenientes do ambulatório de psiquiatria da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) de Passo Fundo e os controles indicados pelos casos por proximidade (ex: pai, irmão, primo, vizinho.). Todos os sujeitos assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido previamente a aplicação dos questionários e a realização das RMf (APÊNDICE A). Dos 40 apenas 34 sujeitos completaram todas as fases da pesquisa havendo 06 perdas nos exames de RMf sendo 03 de cada grupo devido a artefatos de movimentação dos pacientes impossibilitando a análise. (Fluxograma 1).



6.4 INSTRUMENTOS DE PESQUISA

O protocolo de pesquisa foi composto pelo preenchimento de um questionário sócio demográfico com informações fornecidas pelos pacientes, seus acompanhantes e familiares, análise dos prontuários destes pacientes e dados de exames (OPCRIT, BPRS-A, WCST, RMET, ToM e RMf-ASL).

6.5 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA COGNIÇÃO

A identificação e o diagnóstico dos pacientes com esquizofrenia foram efetuados por dois psiquiatras do Ambulatório de Psiquiatria da UFSS - Passo Fundo através de uma sequência de 4 passos: 1. Entrevista clínica; 2. Análise de dados de prontuário, 3. Aplicação do OPCRIT®, e 4. Aplicação da BPRS-A. Os controles foram submetidos a uma entrevista semiestruturada com verificação de itens do OPCRIT® por dois psiquiatras com o fim de afastar as principais psicopatologias.

6.5.1 Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica- Ancorada (BPRS-A):

Escala é composta por 18 itens separados entre sintomas objetivos e subjetivos. Os objetivos são derivados da observação do comportamento do paciente e os subjetivos são avaliados a partir do relato verbal. Cada item tem pontuação mínima de zero (0) e máxima de seis (6) conforme a progressão da gravidade. O alto score nesta escala indica maior severidade da psicopatologia, sendo os itens 16, 17 e 18 para avaliação dos sintomas negativos. Os psiquiatras foram treinados para aplicação da Escala através de seminários teóricos e análise de

confiabilidade de medidas de 4 entrevistas filmadas. Todos os casos foram submetidos a entrevista clínica estruturada da BPRS-A por um psiquiatra com o treinamento prévio.

6.5.2 Wisconsin Card Sorting Test – WCST Digital:

O Teste Wisconsin de classificação de cartas versão em português digital (Wisconsin Card Sorting Test – WCST) (41) digital foi aplicado para a avaliação da memória de trabalho (working memory). O teste é composto por 04 cartas estímulos e 64 cartas respostas, sendo um total de 128 cartas que devem ser classificadas conforme cores, formas e números. Os índices são calculados por faixa etária em cinco categorias (1) Número de Erros; (2) Número de respostas Perseverativas; (3) Porcentagem de Erros Perseverativos; (4) Número de Erros Não Perseverativos e (5) Nível Respostas Conceituais. O teste WCST foi aplicado por uma neuropsicóloga experiente nos casos e nos controles.

6.5.3 Teste “Reading the Mind in the Eyes” (RMET):

Teste para avaliar a percepção emocional. Foi utilizado a versão digital em português (42), composta por 36 fotos de diferentes olhares associado a quatro palavras relacionadas a sentimentos, a qual o entrevistado deve optar por aquela que melhor representa o sentimento do indivíduo na foto. A pontuação máxima do teste é 36 e mínima é zero sendo considerado pontuação insuficiente inferior a 15 acertos. O teste RMET foi aplicado por uma neuropsicóloga experiente nos casos e nos controles.

6.5.4 “ToM Stories” versão em português:

É um conjunto de testes para avaliar o domínio da cognição social versão em português (43), que se refere à habilidade cognitiva de interpretar ou inferir estados mentais de outras pessoas através de conhecimentos prévios. Este teste é baseado na teoria da mente (Theory of Mind-ToM), composto por 06 pequenas histórias baseadas em “crenças falsas” e, sete a oito questões por história referentes a quatro domínios cognitivos: mnemônico, falsa ordem, realidade e inferência, sendo cada uma pontuada apenas se a resposta for correta. O teste “ToM Stories” foi aplicado por uma neuropsicóloga com experiência em testes psicológicos, tanto no grupo de pacientes esquizofrênicos quanto no grupo de controles saudáveis.

6.6 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA ASL

6.6.1 Ressonância Magnética de Encéfalo com ASL

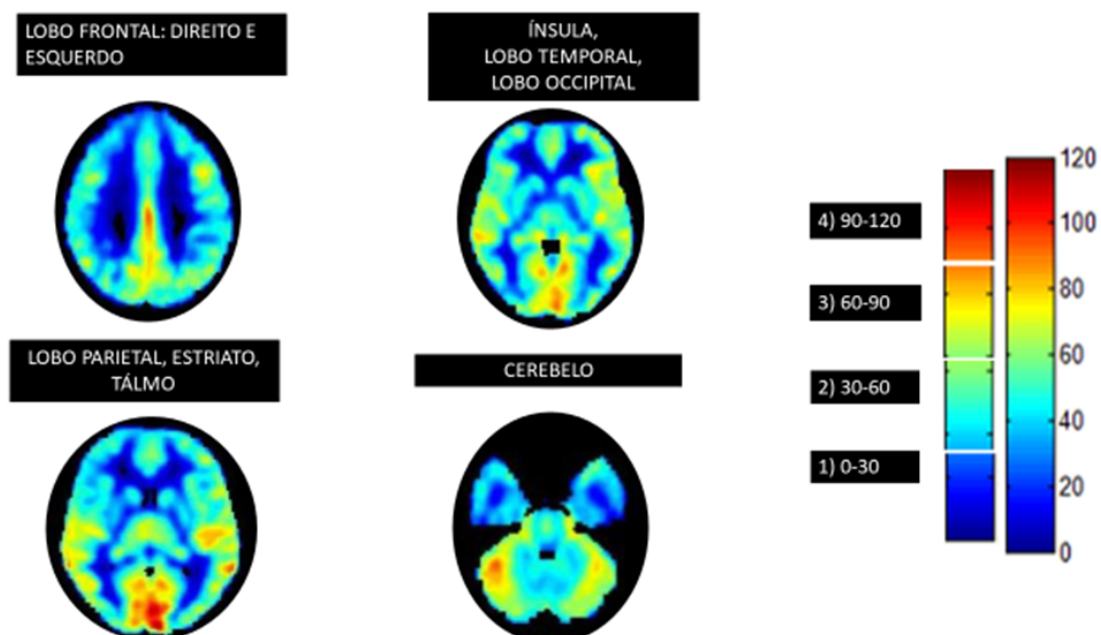
As imagens foram obtidas em aparelho de ressonância magnética de 1,5 Tesla Aera, Siemens Healthcare® com bobina de corpo para transmissão e uma bobina de cabeça de 32 canais para recepção. As sequências incluídas foram o fast spin –echo T2 weighted imagens (TSWI) e ASL. As imagens ASL foram adquiridas sem a administração do meio e contraste,

com a sequência comercial 2D EPI PCASL – ASL pseudo contínuo da Siemens (44), em um gradiente tridimensional, com duração de rotulação de pulso = 0,7 s, atraso pós rotulagem = 1,9 s, com doze fatias de leitura, com cobertura total do cérebro, em planos transversais echoplanares com centro a centro do slice de 4,5 mm, voxels de 240 mm em cada plano, TE 20.32 ms, TR 4600 ms e flip angle de 180°, matriz 62 x 64. Ao todo foram adquiridos 36 pares de tags e controles (1296) em 5 minutos e 36 segundos. Após a aquisição das imagens foram obtidos mapas coloridos de FSC. Durante a varredura, os participantes foram instruídos a ficarem em repouso.

6.6.2 Análise Qualitativa do ASL:

Três neurorradiologistas qualificados (com 5, 12 e 8 anos de experiência clínica, respectivamente) que não tinham conhecimento prévio dos pacientes, revisaram em ordem aleatória o mapa colorido qualitativo do FSC de pacientes casos e controles pareados pelo pesquisador. A quantificação do FSC foi feita, feita conforme a escala de cores do mapa, que varia de 0 a 120 ml/s, sendo o azul escuro considerado o mais baixo FSC (0 ml/s) e o vermelho o mais alto FSC (120ml/s) (figura 1). O FSC foi estratificado em quatro grupos, G1 com valores de 0 a 30 ml/s, G2 com valores de 30 a 60 ml/s, G3 com valores de 60-90 ml/s e G4 com valores de 90-120 ml/s.. Cada revisor graduou de 1 a 4 os lobos frontais, parietais, occipitais, temporais, ínsulas, estriados (núcleo caudado, putâmens e globo pálido), tálamos e cerebelos de ambos os hemisférios cerebrais separadamente. Após a graduação dos revisores foi realizada a média dos três valores referente a cada lobo cerebral e, utilizou-se o valor das médias para as análises estatísticas e comparações.

Figura 1: Análise qualitativa ASL



6.6.3 Análise quantitativa do ASL:

Utilizou-se o ROI (Region of interest) com o mesmo tamanho (0,5 mm), posicionados em ambos os hemisférios cerebrais, sendo no giro pré central, giro pós central, dois na substância branca do lobo frontal, um no córtex do lobo frontal, um no giro do cíngulo anterior e outro no giro do cíngulo posterior, um na substância branca do lobo parietal, três no lobo da ínsula, um no hipocampo, um no córtex do lobo temporal, um no putâmen, um no tálamo, um na substância branca do lobo occipital, um na substância cinzenta do lobo occipital e três no cerebelo totalizado 34 ROI's sendo a unidade de mensuração pixels.

6.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada utilizando-se o IBM SPSS Statistics versão 22.0 para Windows. As variáveis numéricas foram descritas como média \pm desvio padrão ou mediana (percentil25 – percentil75), conforme apresentaram distribuição normal ou não normal, avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis categóricas foram descritas como frequência absoluta e relativa. O fluxo sanguíneo cerebral considerado de forma contínua e também dicotomizado em 2 grupos: a. Baixo (escores I e II) e b. Alto (escores III e IV). As associações das diversas variáveis com o status de esquizofrenia ou controle saudável foram avaliadas utilizando-se modelos de regressão logística condicionada. As associações entre variáveis numéricas foram avaliadas utilizando-se o coeficiente de correlação linear de Pearson. As associações entre fluxo cerebral e uso de antipsicótico atípico foram testadas utilizando-se análise de variância com 1 critério de classificação. Na eventualidade de violação do pressuposto de homocedasticidade utilizou-se o estimador robusto de Brown-Forsythe. Considerou-se como estatisticamente significativo valor de probabilidade (p) < 0,05.

7. RESULTADOS

A amostra foi composta por 40 indivíduos do sexo masculino, sendo 20 pacientes casos, com diagnóstico de esquizofrenia, segundo os critérios diagnósticos DSM-V e 20 controles saudáveis. O grupo de casos foi formado por 20 pacientes (média de idade 31 anos, e DP=6,27) e o grupo controle por 20 pacientes (média de idade 31 anos, DP=6,68). Houve diferenças estatisticamente significativas entre história familiar positiva para doença mental, sendo maior no grupo de casos, salientando-se a possibilidade de viés de memória bem como no uso de

drogas sendo maior no grupo casos em relação aos controles ($p < 0,05$). Não houver diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos referente aos anos de escolaridade e estado civil ($p > 0,05$) (Tabela 01).

7.1 Análise grupo de casos

Em relação aos pacientes esquizofrênicos, os primeiros sintomas da doença se manifestaram em torno dos 21 anos de idade (DP=3,9), com 9,9 anos de tempo de doença (DP=6,8), com o mínimo de 2 anos e o máximo 30 anos do início dos sintomas até o momento do exame. Destes vinte, 85% (17 sujeitos) ficaram internados pelo menos uma vez na vida, com a mediana de 20 dias de internação, sendo 15 dias no mínimo e 100 no máximo (Tabela 01).

Em relação ao tratamento utilizado, 20% (4 sujeitos) faziam uso de antipsicóticos típicos, sendo a Clorpromazina a mais utilizada (75% dos sujeitos). Doze pacientes (60%) faziam uso apenas de antipsicóticos atípicos, sendo seis Risperidona e seis Clozapina, e os quatro restantes utilizavam uma associação de ambas as classes.

Em relação aos escores da BPRS-A a pontuação mínima foi 8 e máxima 70. Os itens que obtiveram maior número de pacientes com pontuações altas (moderadamente grave a grave/muito grave) foram os de número 12 (comportamento alucinatorio), 11 (desconfiança) e 1 (preocupação somática) (Tabela 3). Foi observado o predomínio de fatores positivos, relacionados aos itens 11, 12, em detrimento aos outros fatores que compõem a esquizofrenia fatorial proposta por Elkis et al (45) (Tabela 1).

Tabela 1: Análise da Amostra

	Pacientes esquizofrênicos (n=20)	Controles saudáveis (n=20)	Valor p
Idade ^a	31,5 ± 6,2	31,0 ± 6,6	p = 0,349
Escolaridade (anos completados) ^a	8,3±2,3	8,5 ±2,0	p = 0,707
Estado civil (solteiro / casado)	17/3	11/9	p = 0,050
Uso de drogas (sim/não)	7/13	0/20	p = 0,002
História familiar de doença mental (sim / não)	11/9	4/16	p = 0,048
Anos de doença ^a	9,9 ±6,8	-	
Idade do início da doença ^a	20,9±3,9	-	
Internação (sim/não)	17/3	-	
Dias de internação ^b	20	-	
Anos de medicação ^a	7,8 ±6,8	-	
BPRS-A ^a	37,2 ±16,4	-	

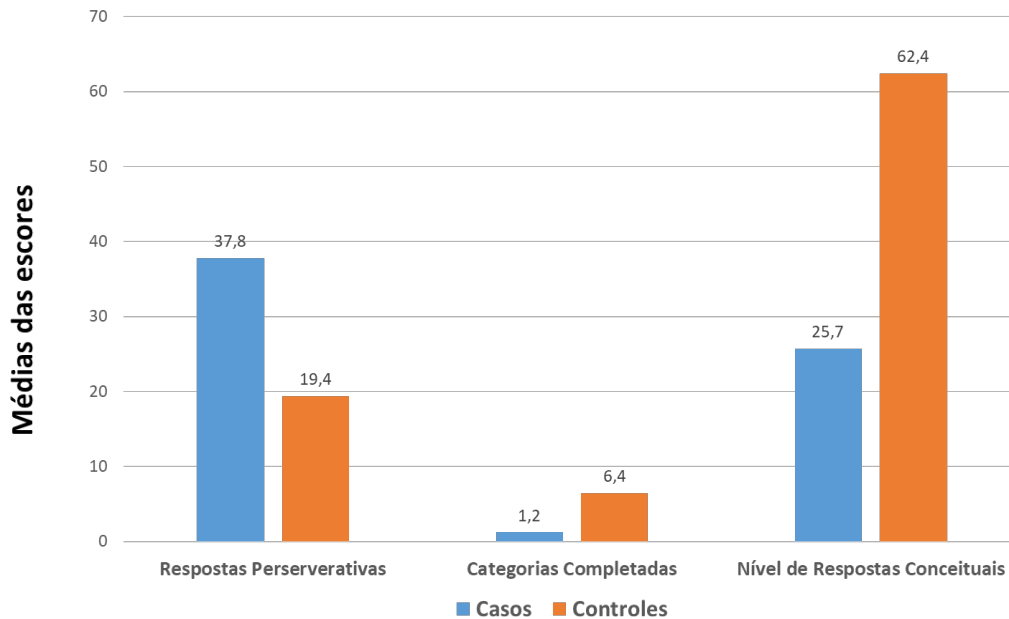
*(p<0,05)

^a = média^b = mediana

7.2 Desempenho em testes cognitivos

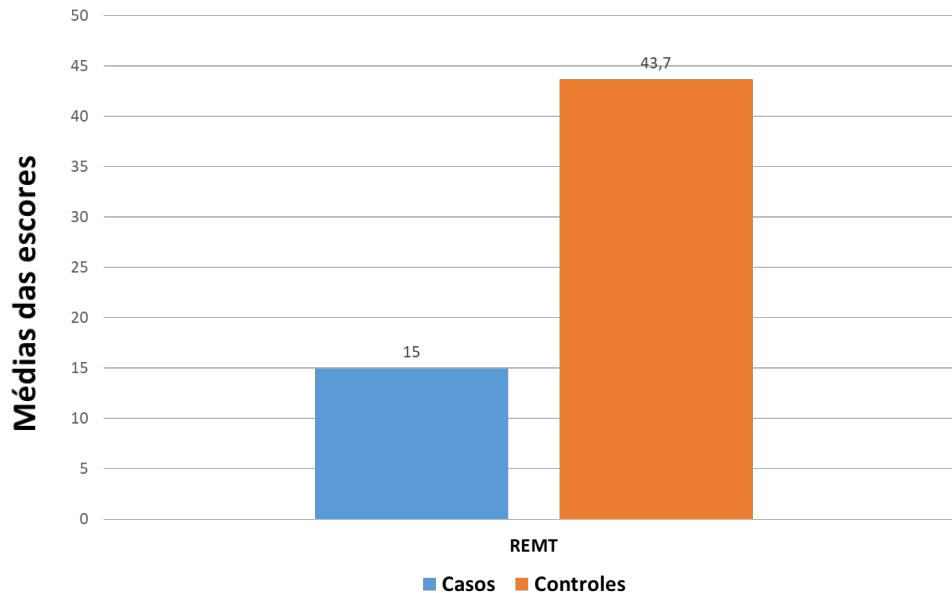
Em relação ao teste WSCT foram avaliados os três itens: 1. Número de respostas perserverativas, 2. Número de categorias completadas e 3. Nível respostas conceituais (conceptual level). Os casos obtiveram mais respostas perserverativas (p= 0,001), completaram menos categorias e mostraram menos respostas conceituais que os controles (Gráfico 1).

Gráfico 1: Média dos escores WSCT



Em relação ao teste de inteligência social (REMT) os casos tiveram escore médio de 15 (DP=6,1), com variação de acertos de 6 a 26. Já os controles sadios mostraram o escore médio de 23 (DP 4,3) acertos com variação de 16 a 30 ($p = 0,034$) (Tabela 2 e Gráfico 2).

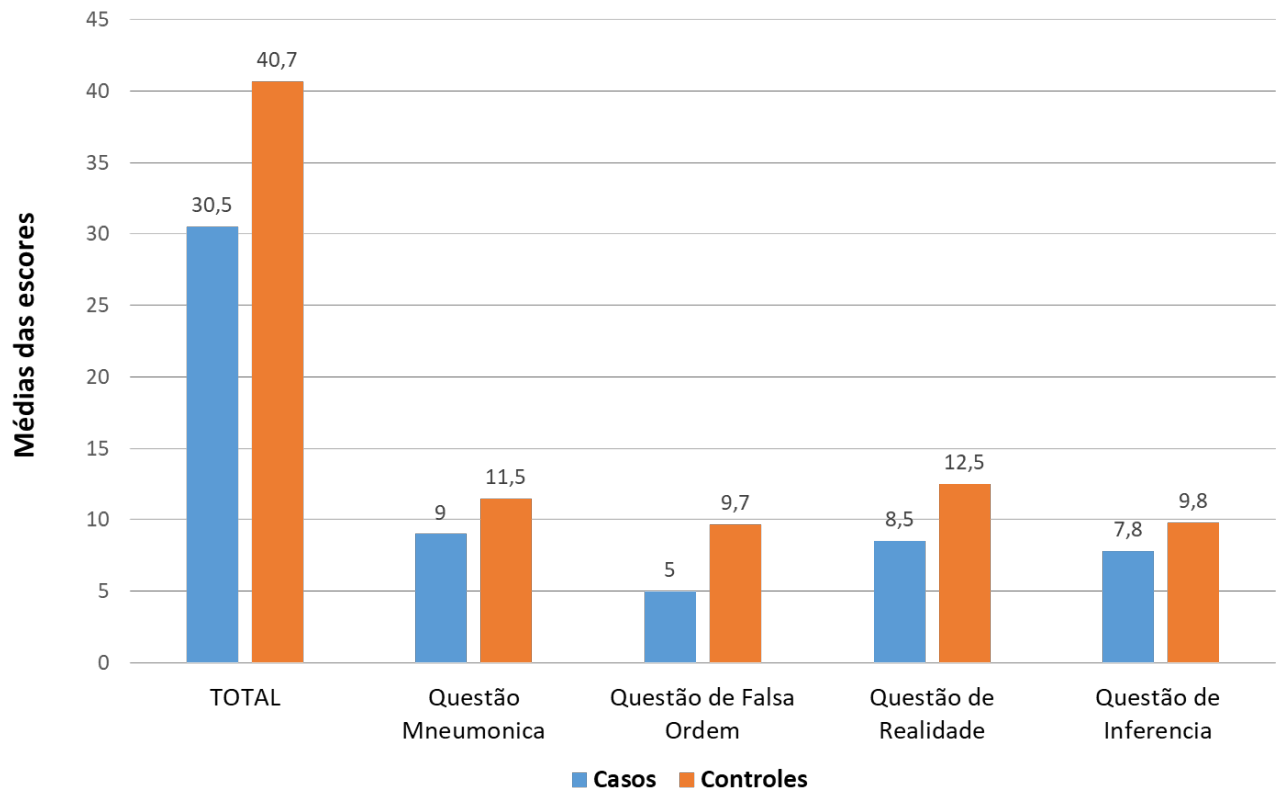
Gráfico 2: Média dos escores REMT



Em relação ao teste de inteligência social (REMT) os casos tiveram a média de 15 acertos (DP=6,1) e variação de 6 a 26 acertos. Os controles, em comparação, acertaram em média 23 pontos (DP= 4,3), com variação de 16 a 30 acertos ($p = 0,034$) (Tabela 2 e Gráfico 3).

No teste da teoria da mente “ToM stories” também se observa importante diferença entre as pontuações no grupo de casos em relação aos controles. Os casos tiveram em média 30 acertos (DP=6,3) e os controles 43 (DP=3,9) ($p=0,026$). Também houve diferenças estatisticamente significativas nos quatro domínios do ToM (mnemônica, falsa ordem, realidade e inferência) com os casos alcançando escores mais baixos do que os dos controles ($p<0,005$) (Tabela 2 e Gráfico 3).

Gráfico 3: Média dos escores ToM



Em relação ao teste de inteligência social (REMT) os casos acertaram em média 15 pontos (DP=6,1), com variação de 6 a 26 acertos. Nos controles a média de acertos foi de 23 (DP= 4,3), com variação de 16 a 30 acertos ($p = 0,034$) (Tabela 2).

No teste da teoria da mente “ToM stories” também se observa importante diferença entre as pontuações dos grupos (casos com média de 30 acertos - DP=6,3, e controles média de 43 (DP=3,9), acertos ($p=0,026$). As diferenças se mantiveram nos quatro domínios dos testes de ToM (a. mnemônica, b. falsa ordem, c. realidade e d. inferência) sendo o número de acertos inferior no grupo de casos em relação aos controles ($p<0,005$) (Tabela 2).

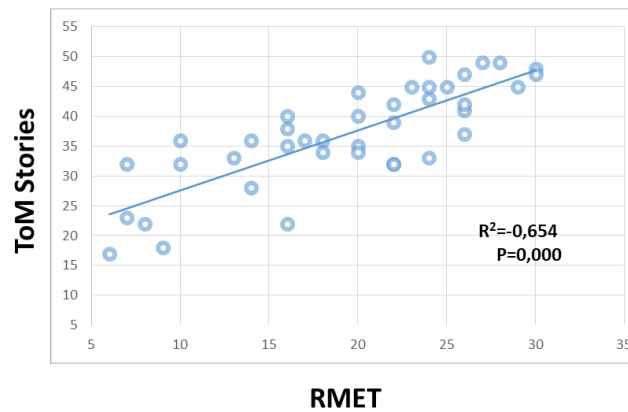
Tabela 2: REMT e ToM Stories comparação entre os grupos

Variáveis (Média ± DP)	Pacientes esquizofrênicos (n=20)	Controles saudáveis (n=20)	Valor p
WSCT :Respostas perserverativas	37,8 ± 15,8	19,4 ± 10,5	P=0,001
WSCT: Categorias Completas	1,2± 1,3	6,4 ± 3,8	p=0,001
WSCT: Respostas Conceituais	25,7 ±16,5	62,4± 19,7	p=0,003
REMT	15,0 ± 6,1	23,7 ± 4,3	p = 0,034
ToM Stories :Score Total	30,3±6,3	43,7 ±3,9	p = 0,026
ToM Sotries : Questões Mneumônicas	8,9±1,7	11,5±0,6	p= 0,031
ToM Stories: Questões de falsa ordem	5,0 ±2,4	9,7±1,5	p = 0,045
ToM Stories :Questões de realidade	8,5 ±2,8	12,5±1,8	p = 0,038
ToM Stories :Questões de inferência	7,8 ±1,6	9,8±1,5	p =0,016

*(p<0,05)

Foi calculada a correlação entre os escores dos casos e controles nos testes ToM Stories, RMET e WSCT por meio de testes de regressão linear. O gráfico de dispersão linear para duas variáveis (Gráfico 4) indica que há relação forte linearmente positiva ($r= 0,808$) entre as variáveis RMET e ToM Stories, pois a medida que os escores gerais do teste RMT aumentam os do ToM Stories também aumentam.

Gráfico 4: Correlação ToM Stories x REMT



Analisando a correlação das respostas perserverativas do WSCT com os escores ToM Stories e REMT (Gráfico 5 e 6) foi obtida uma relação negativa ($r = -0,418$ e $r = -0,554$) inferindo que quanto mais respostas perserverativas menores são os a de ToM Stories e REMT.

Gráfico 5: Correlação WSCT- Respostas Perserverativas com ToM Stories

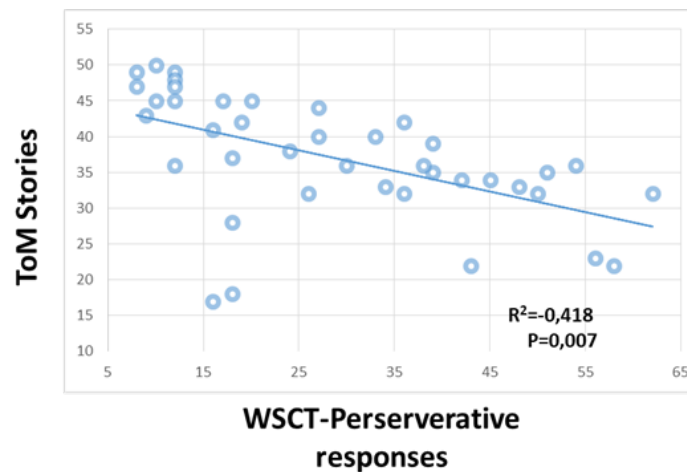
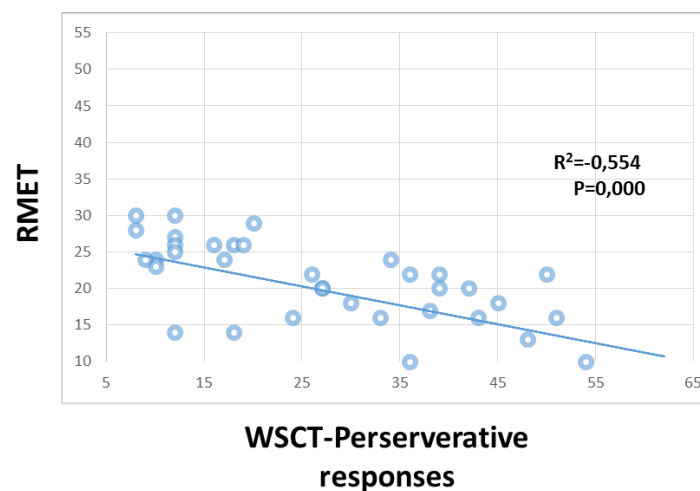


Gráfico 6: Correlação WSCT- Respostas Perserverativas com REMT



Em relação à associação entre WSCT - número de categorias completadas – com ToM Stories e REMT (Gráficos 7 e 8) observa-se correlação positiva ($r= 0,692$ e $r = 0,586$). O aumento do escore WSCT/número de categorias completadas está associado ao melhor desempenho nos testes ToM Stories e REMT.

Gráfico 7: Correlação WSCT- Categorias Completadas com ToM Stories

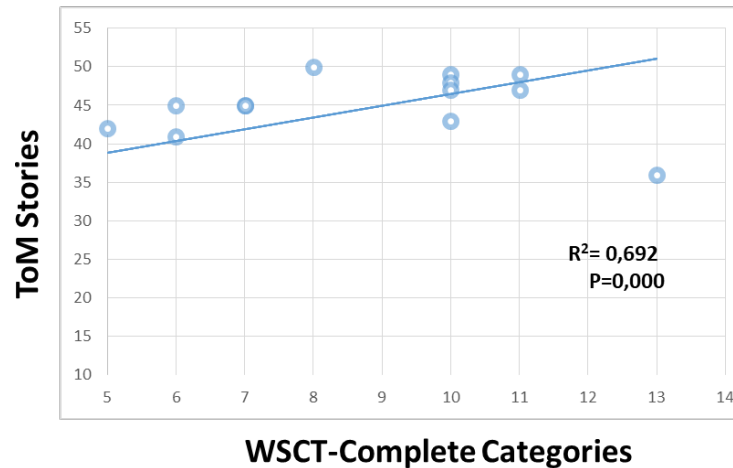
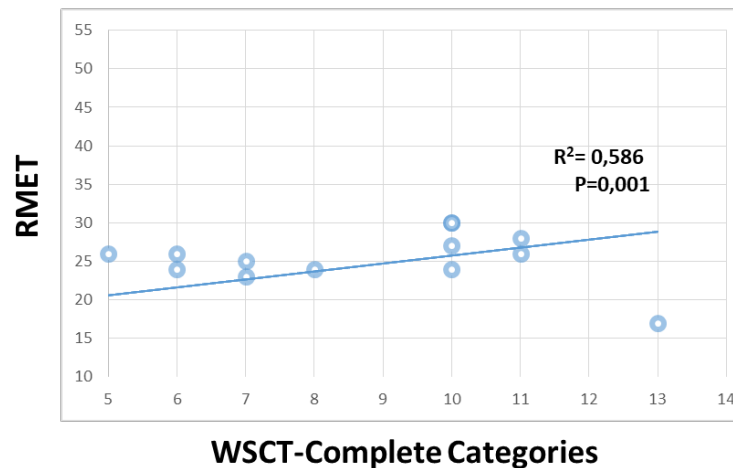


Gráfico 8: Correlação WSCT- Categorias Completadas - com REMT



O nível de resposta conceitual foi fortemente associados ($r=0,843$ e $r= 0,804$) a maiores acertos nos testes ToM Stories e REMT indicando que o aumento dos escores WSCT estão correlacionados ao aumento dos escores nos testes ToM Stories e REMT (gráficos 9 e 10).

Gráfico 9: Correlação WSCT- Respostas Conceituais com ToM Stories

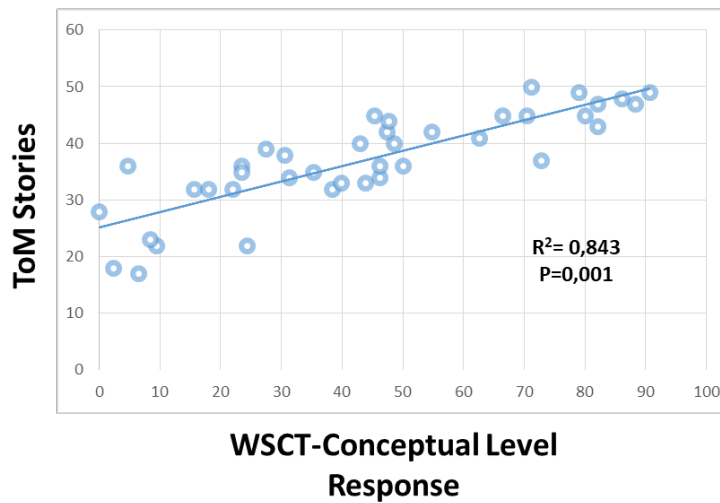
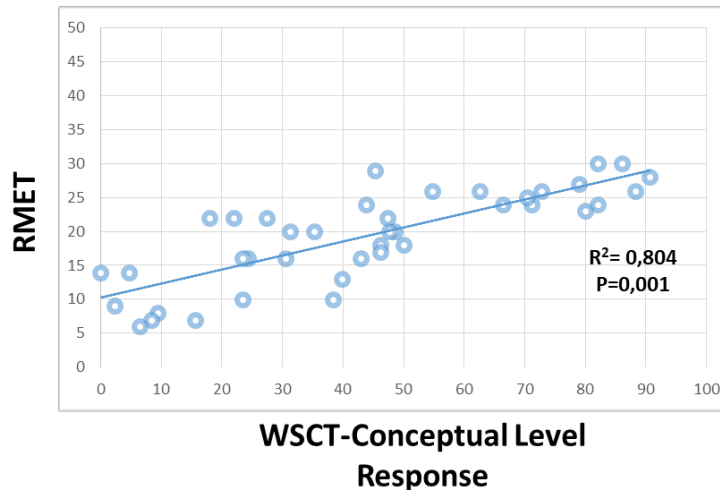


Gráfico 10: Correlação WSCT-Respostas Conceituais com RMET



7.3 Análise ASL:

Análise qualitativa do ASL: Não houve diferenças estatisticamente significativas entre as médias do FSC qualitativo comparando os grupos casos e controles ($p > 0,05$). Entretanto observou-se uma tendência à perfusão mais elevada no grupo dos casos em relação aos controles nos estriados bilaterais (70,6 x 41,2%), tálamos (76,5% x 70,5%) e hemisférios cerebelares (88,2% x 76,5%) (Tabela 3). Os casos também apresentaram médias de FSC mais baixas em relação aos controles, nos lobos frontais, parietais, occipitais e ínsula notadamente nos lobos frontais. (Tabela 3).

Tabela 3: ASL: Análise qualitativa

	Schizophrenia	Healthy Control	
	Mean and SD	Mean and SD	p
RFL	1.4 ± 0.5	1.6 ± 0.6	0.088
LFL	1.5 ± 0.5	1.7 ± 0.6	0.090
RPL	1.5 ± 0.6	1.7 ± 0.6	0.800
LPL	1.6 ± 0.5	1.7 ± 0.5	0.667
RTL	1.5 ± 0.6	1.7 ± 0.7	0.657
LTL	1.4 ± 0.6	1.6 ± 0.5	0.273
ROL	1.5 ± 0.5	2.0 ± 0.5	0.178
LOL	1.5 ± 0.5	1.7 ± 0.5	0.178
RIL	1.5 ± 0.6	1.6 ± 0.5	1.000
LIL	1.5 ± 0.6	1.7 ± 0.5	1.000
RTh	1.8 ± 0.6	1.7 ± 0.6	0.816
LTh	1.8 ± 0.6	1.7 ± 0.6	0.816
RSt	1.6 ± 0.5	1.4 ± 0.5	0.178
LSt	1.6 ± 0.5	1.4 ± 0.5	0.178
RCER	2.0 ± 0.6	1.8 ± 0.7	0.571
LCER	2.0 ± 0.6	1.8 ± 0.7	0,571

*($p < 0.05$). RFL= Right Frontal Lobe, LFL= Left Frontal Lobe; RPL=Right Parietal Lobe; LPL=Left Parietal Lobe, RTL= Right Temporal Lobe, LTL=Left Temporal Lobe, ROL=Right Occipital Lobe, LOL=Left Occipital Lobe, RI= Right Insula, LI= Left Insula, RTh= Right Thalamus, LTh= Left Thalamus, RSt= Right Striatum, LSt=Left Striatum, RCER=Right Cerebellum, LCER=Left Cerebellum.

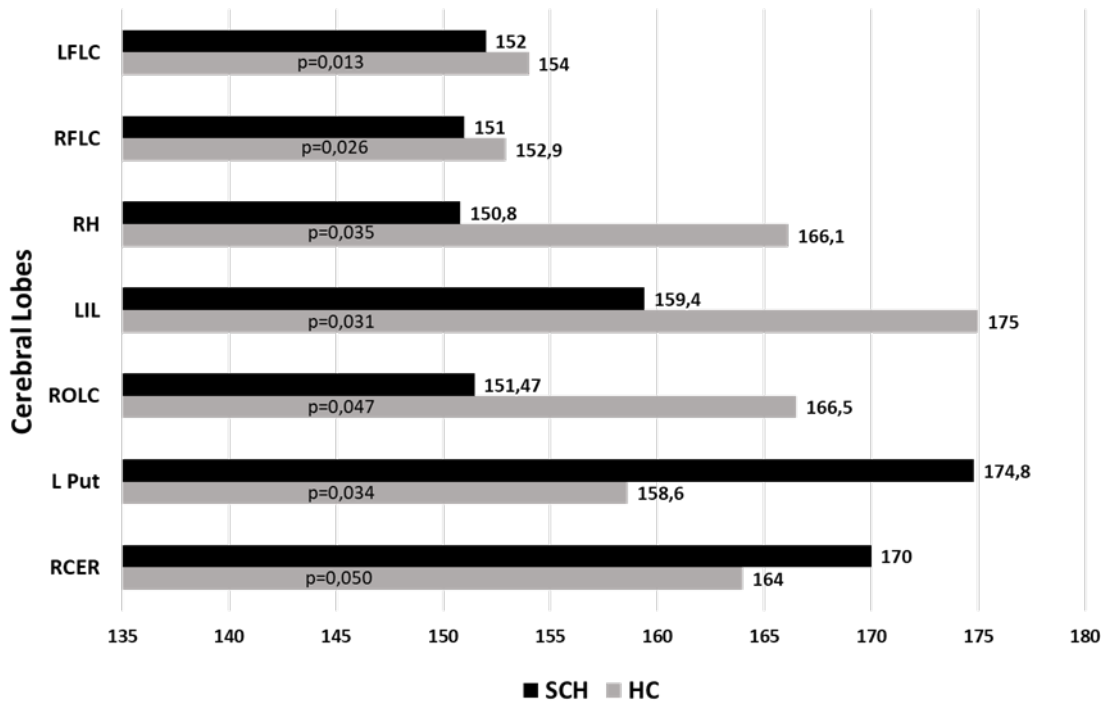
Análise quantitativa do ASL: Veio ao encontro dos achados da análise qualitativa, pois evidenciou redução no número de pixels nos casos, com relevância estatística ($p < 0,05$) no córtex dos lobos frontais bilaterais (CFL), hipocampo direito (RH), insula à esquerda (LIL) e córtex do lobo occipital direito (CROL) e, uma tendência a redução dos pixels no giro do cíngulo posterior (PCG). Também corroborou o aumento de pixels no putâmen esquerdo (LP) ($p = 0,034$) e no hemisfério cerebelar direito (RCE) ($p = 0,050$) e uma tendência a aumento de pixels nos tálamos bilaterais e no hemisfério cerebelar esquerdo sem significância estatística (Tabela 4 e Gráfico 11).

Tabela 4: ASL: Análise quantitativa

	Schizophrenic	Healthy Control	
FL	Mean and SD	Mean and SD	P
RPCG	116.1 ± 6.7	125.0 ± 7.0	0.215
LPCG	116.6 ± 7.2	122.6 ± 7.5	0.152
RFLC	151.0 ± 9.2	152.9 ± 9.0	0.013
LFLC	152.0 ± 6.3	154.0 ± 6.7	0.026
WMRFL	121.1 ± 7.7	130.8 ± 7.4	0.841
WMLFL	121.8 ± 7.2	130.0 ± 7.3	0.836
PL			
RPoCG	126.2 ± 8.2	130.0 ± 8.5	0.377
LPoCG	124.9 ± 7.8	131.0 ± 7.9	0.185
WMRPL	124.6 ± 7.3	127.2 ± 7.4	0.478
WMLPL	127.7 ± 7.6	131.2 ± 8.0	0.316
TL			
RTLC	158.1 ± 9.0	163.8 ± 9.2	0.501
LTLC	165.2 ± 8.0	166.5 ± 8.3	0.357
RH	150.8 ± 7.3	166.1 ± 7.0	0.035
LH	153.5 ± 7.3	164.2 ± 6.5	0.312
ACG	170.3 ± 6.8	178.2 ± 7.0	0.312
PCG	155.6 ± 5.4	168.1 ± 5.1	0.058
IL			
RIL	160.5 ± 6.4	169.2 ± 5.8	0.116
LIL	159.4 ± 6.0	175.0 ± 6.2	0.031
OL			
WMROL	123.7 ± 7.8	129.8 ± 8.0	0.131
WMLOL	153.9 ± 8.0	130.9 ± 7.6	0.288
ROLC	151.47 ± 7.3	166.5 ± 7.0	0.047
LOLC	153.9 ± 7.7	164.0 ± 7.4	0.179
RTh	160.5 ± 6.5	157.8 ± 6.8	0.060
LTh	162.5 ± 7.3	157.5 ± 7.7	0.057
RPut	178.5 ± 7.6	165.1 ± 7.3	0.085
LPut	174.8 ± 6.8	158.6 ± 6.6	0.034
Cerebellum			
RCER	170.0 ± 8.4	164.0 ± 7.3	0.050
LCER	178.4 ± 8.0	168.0 ± 7.0	0.085

*($p < 0.05$) RPCG=Right Precentral Gyrus; LPCG=Left Precentral Gyrus; RFLC =Right Frontal Lobe Cortex; LFLC=Left Frontal Lobe Cortex; WMRFL=White Matter of Right Frontal Lobe; WMLFL=White Matter of Left Frontal Lobe; PL=Parietal Lobe; RPoCG= Right Postcentral Gyrus; LPoCG=Left Postcentral Gyrus; WMRPL= White Matter of Right Parietal Lobe; WMLPL = White Matter of Left Parietal Lobe; TL =Temporal Lobe; RTLC=Right Temporal Lobe cortex; LTLC=Left Temporal Lobe Cortex; RH=Right Hippocampus; LH=Left Hippocampus; ACG=Anterior cingulate gyrus; PCG=Posterior Cingulate Gyrus; IL= Insular Lobe; RIL= Right Insular Lobe; LIL=Left Insular Lobe; OL=Occipital Lobe; WMROL= White Matter of Right Occipital Lobe; WMLOL= White Matter of Left Occipital Lobe; ROLC=Right Occipital Lobe Cortex; LOLC=Left Occipital Lobe Cortex; RTh= Right Thalamus; LTh = Left Thalamus; RPut = Right Putamen; LPut=Left Putamen; RCER= Right Cerebellar Hemisphere, LCER = Left Cerebellar Hemisphere.

Gráfico 11: Lobos cerebrais com diferença estatisticamente significativa de pixels entre os grupos



*(p<0.05). LFLC= Left Frontal Lobe Cortex; RFLC= Right Frontal Lobe Cortex; RH=Right Hippocampus, LIL=Left Insula Lobe; ROLC=Right Occipital Lobe Cortex; L Put= Left Putamen; RCER= Right Cerebellum Hemisphere.

Correlação antipsicóticos atípicos e ASL quantitativo: Há relação estatisticamente significativa (p < 0,05) entre o uso de antipsicóticos atípicos com a redução do CBF no lobo temporal direito, hipocampo direito, giro do cíngulo posterior e em ambos lobos da ínsula e, relação estatisticamente significativa com aumento do CBF no tálamo e putâmen à esquerda. Não foram calculados as relações com os demais grupos de medicamentos pois representam um número amostral muito pequeno, com pouco poder estatístico.

Tabela 5: Antipsicóticos atípicos e ALS

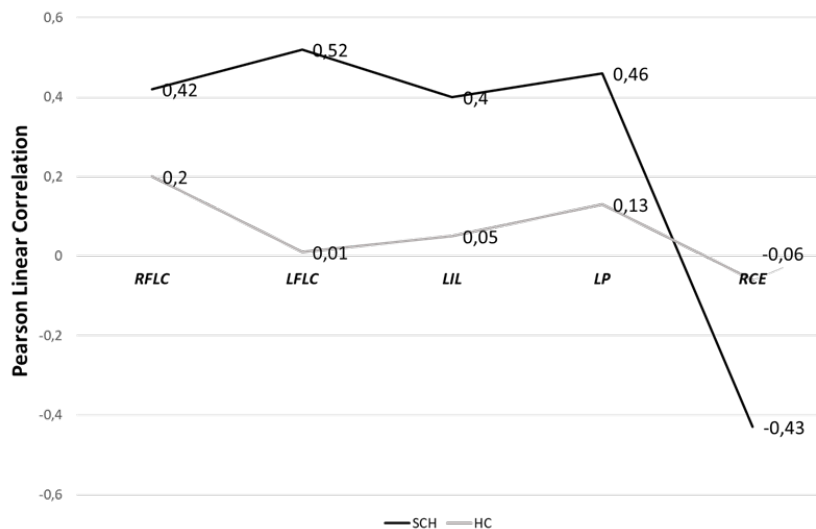
	Levene's Test for equality of Variance		
	F	Sig ¹	Assumptions ¹
RTL	5.165	0.036	NA
RH	6.152	0.023	NA
PCG	6.510	0.020	NA
RIL	5.921	0.026	NA
LIL	9.349	0.007	NA
LTh	5.687	0.028	NA
LPut	4.228	0.049	NA

¹ Note: if Sig value is larger than 0.05, equal variances assumed (A) and if p=0.05 or less, equal variances not assumed (NA). RTL = Right Temporal Lobe; RH=Right Hippocampus; PCG= Posterior Cingulate Gyrus; RI=Right Insula Lobe ; LI= Left Insula Lobe; LTh= Left Thalamus; LPut= Left Putamen.

Correlação entre cognição e perfusão cerebral por ASL: No grupo de esquizofrênicos o WCST- Respostas perserverativas foi negativamente correlacionada à contagem de pixels no córtex dos lobos frontais e no giro pré-central direito ($r = -0,41, p = 0,049$; $r = -0,46, p = 0,039$ e $r = -0,42, p = 0,044$). Essas correlações foram mais fracas no grupo controle ($r = -0,22, p = 0,343$; $r = -0,06, p = 0,762$ e $r = 0,04, p = 0,222$) e não apresentaram significância estatística.

O grupo de esquizofrênicos mostrou correlação moderadamente positiva entre a contagem de pixels e WSCT- Número de categorias completadas no córtex do lobo frontal direito, córtex do lobo frontal esquerdo ($r = 0,42, p = 0,050$; $r = 0,52, p = 0,018$), lobo ínsula esquerdo ($r = 0,40, p = 0,049$) putâmen esquerdo ($r = 0,46, p = 0,040$) e correlação negativa com a contagem de pixels no hemisfério cerebelar direito ($r = -0,43, p = 0,050$). Quanto maior o CBF cerebelar, menor o número de categorias completadas no WSCT. No grupo controle não houve associações significativas entre WSCT- Número de categorias completadas com a contagem de pixels em nenhuma área do cérebro ($r = 0,20, p = 0,338$; $r = 0,01, p = 0,215$; $r = 0,05, p = 0,313$; $r = 0,13, p = 0,198$ e $r = -0,06, p = 0,861$; respectivamente) (Gráfico 9).

Gráfico 9: Correlação Contagem de Pixels x WSCT– Categorias Completadas

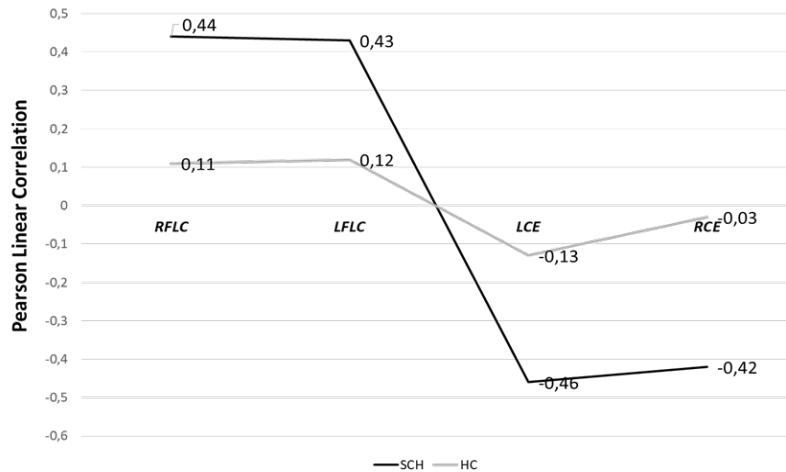


*($p < 0,05$). RFLC= Right Frontal Lobe Cortex; LFLC= Left Frontal Lobe Cortex; LIL= Left Insula Lobe; LP= Left Putamen ; RCE = Right Cerebellum Hemisphere.

Nos esquizofrênicos os escores de ToMS mostraram correlação positiva com aumento da contagem de pixels no córtex dos lobos frontais e correlações moderadamente negativas com os hemisférios cerebelares direito e esquerdo ($r = 0,44, p = 0,050$; $r = 0,43, p = 0,049$; $r = -0,46, p = 0,050$ e $r = -0,42, p = 0,048$). Assim como no WSCT, os escores de ToMS não foram

associados à contagem de pixels cerebrais em nenhuma área encefálica no grupo controle ($r = 0,11$, $p = 0,577$; $r = 0,12$, $p = 0,607$; $r = -0,13$, $p = 0,343$ e $r = -0,03$, $p = 0,896$) (Gráfico 10).

Gráfico 10: Correlação Contagem de Pixels x ToM Stories.



*($p < 0,05$). RFLC= Right Frontal Lobe Cortex; LFLC= Left Frontal Lobe Cortex; LCE = Left Cerebellum Hemisphere; RCE = Right Cerebellum Hemisphere.

O teste RMET apresentou associação muito fraca com a contagem de pixels em todas as regiões do cérebro nos dois grupos.

7.3 ARTIGO:

O artigo que mostra parte dos resultados desses resultados foi submetido para publicação no jornal *The Cerebellum*, conforme e-mail recebido:

Dear Mrs Estacia Ambros,

Your submission entitled "Cerebellar involvement in social deficits of chronic Schizophrenia" has been received by journal *The Cerebellum*

The submission id is: CERE-D-20-00121

Please refer to this number in any future correspondence.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author. The URL is <https://www.editorialmanager.com/cere/>.

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Editorial Office
The Cerebellum

The Cerebellum
Cerebellar involvement in social deficits of chronic Schizophrenia
–Manuscript Draft–

Manuscript Number:	
Full Title:	Cerebellar involvement in social deficits of chronic Schizophrenia
Article Type:	Original Article
Corresponding Author:	Luciana Estacia Ambros Hospital Sao Vicente de Paulo BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Hospital Sao Vicente de Paulo
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Luciana Estacia Ambros
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Luciana Estacia Ambros Martina Estacia Da Cas Luis Fernando Medeiros Cristian Migliorini Josias Piaia José Ribamar Fernandes Saraiva Junior Claudia Daiane Trentin Lampert Paulo Belmonte de Abreu
Order of Authors Secondary Information:	
Funding Information:	
Abstract:	<p>Although several brain areas present alterations in schizophrenia, the role of cerebellum is not clear. Though some fMRI evidences of abnormal cerebellar functional connectivity in schizophrenic patients, the meaning and impact of these findings are not clear, especially about social cognition, a major factor of impairment in schizophrenia. These deficits, especially those covered by the "Theory of Mind (ToM)" concept, are relevant and underrecognized. This study focused on the assessment of two different cognitive deficits ("working memory" and social cognition) with cerebellar perfusion in schizophrenic patients and controls through ASL fMRI. Twenty male patients with diagnosis of schizophrenia and 20 matched healthy controls were included in the study. Working memory was assessed by Wisconsin Card Sorting Test and social cognition by "Reading the Mind in the Eyes" test and ToM Stories. Thirty six patients underwent ASL fMRI. Compared with healthy controls, schizophrenics showed significantly lower scores in all cognitive tests. ASL analysis showed that schizophrenic patients had increased perfusion in the left putamen and in the right cerebellum and reduced perfusion in other brain areas, when compared with healthy controls. Negative correlation was demonstrated between the number of complete categories in the WSCT and ToMS tests with increased hemispheric cerebellar flow. This study provided insights about brain areas and circuits involved in the cognitive impairment in schizophrenia, suggesting that the dysfunction in the connectivity of cerebellar hemispheres with other cortical and subcortical circuits plays an important role in the cognitive impairment of schizophrenic patients, especially regarding social cognition.</p>

8. DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi investigar se pacientes esquizofrênicos apresentam comprometimento nos testes de “working memory” e cognição social em relação aos controles saudáveis e, analisar se há alterações perfusionais encefálicas na RMf através da técnica ASL em pacientes esquizofrênicos em relação aos controles e se existe correlação entre a perfusão encefálica e o desempenho cognitivo em ambos os grupos. Nós encontramos que os pacientes esquizofrênicos apresentam prejuízo na cognição social, incluindo “Teoria da Mente” e “working memory” em relação aos controles, com desempenho inferior em todos os testes realizados. Também encontramos que há aumento da perfusão nos casos no putâmen esquerdo e no hemisfério cerebelar direito e redução da perfusão nas demais áreas encefálicas avaliadas em relação aos controles. Os baixos escores nos testes de “working memory” no grupo de casos, avaliados através do WSCT, apresentaram correlação positiva com redução da perfusão do córtex dos lobos frontais e ínsula esquerda e correlação negativa com o aumento da perfusão do putâmen esquerdo e no hemisfério cerebelar direito. Os baixos acertos no teste de “ToM Stories” apresentaram correlação positiva com a redução da perfusão no córtex dos lobos frontais e correlação negativa com o aumento da perfusão nos hemisférios cerebelares (Figuras 2 e 3).

Figura 2: FSC e Working memory test: Conexões entre o cerebelo e o cortex supratentorial

Working Memory

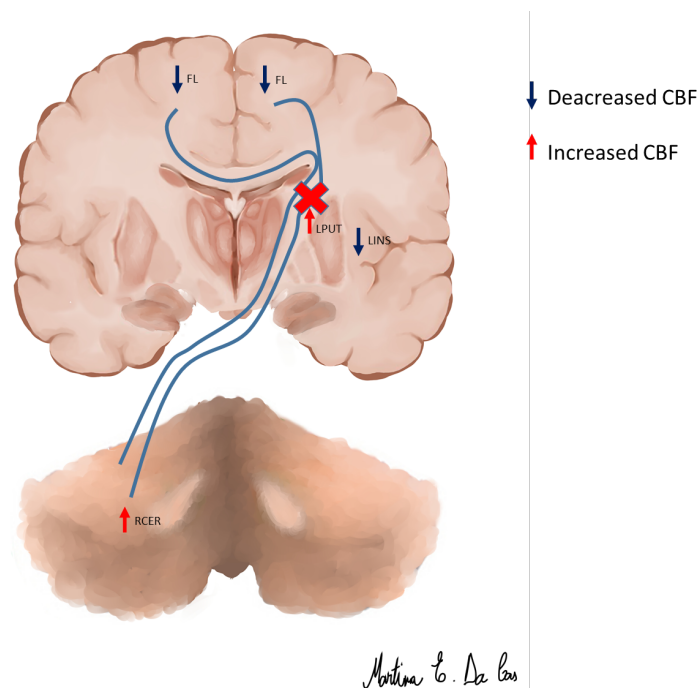
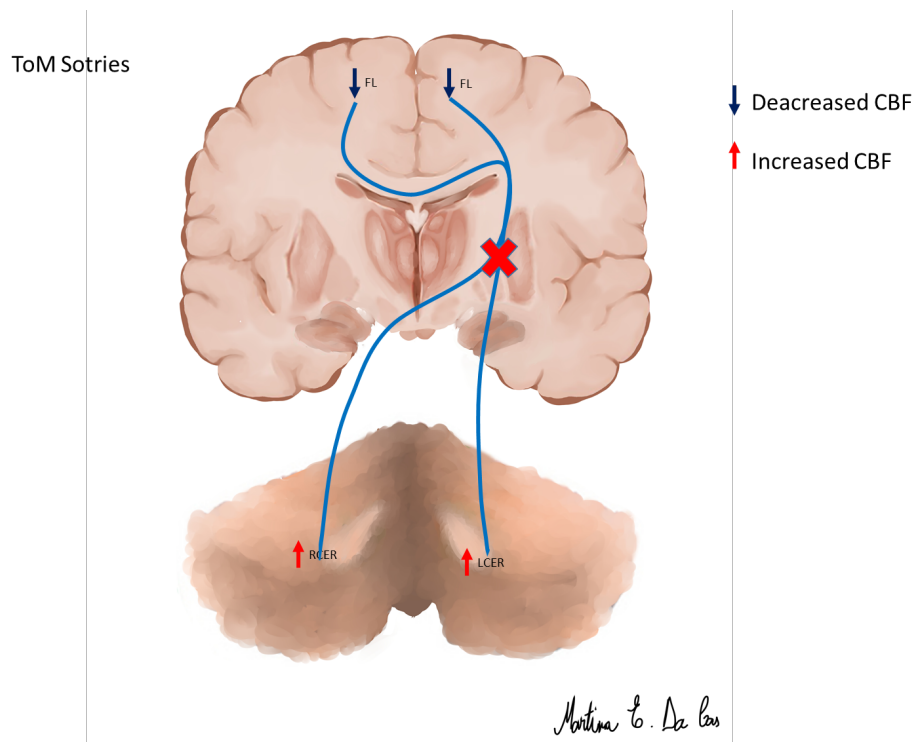


Figura 3: FSC e ToM Stories test: Conexões entre o cerebelo e o cortex supratentorial



Este estudo corrobora os estudos anteriores (46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56) relacionados a esquizofrenia e déficit na cognição social e “working memory”, entretanto tem como particularidade a avaliação da “Teoria da Mente” em pacientes esquizofrênicos e sua correlação com o cerebelo por meio da perfusão encefálica através da técnica ASL. Observou-se no presente estudo que o desempenho de ambos os testes, WSCT e ToM Stories apresentaram correlação com a redução do fluxo dos lobos frontais e com o aumento da perfusão do hemisfério cerebelar direito no teste WSCT e com o aumento da perfusão em ambos hemisférios cerebelares no ToM Stories. O WSCT também apresentou correlação com o aumento perfusional do putâmen esquerdo. Estes resultados mostram a influência do cerebelo na cognição social e “working memory” corroborando a presença de circuitos cerebelares (alças corticoponto-cerebelares e cerebelo-tálamo-cortical) que conectam o cerebelo com córtices motores, bem como com córtices de associação e regiões paralímbicas dos hemisférios cerebrais (57,58,59,60,61,62,63). As projeções do córtex cerebral são enviadas ao cerebelo através da ponte, as vias de saída cerebelares são enviadas através do tálamo para as áreas corticais, incluindo o córtex pré frontal que é conhecido como pilar da cognição social (64, 65). O cerebelo, desempenha papel modulador importante nessas ordens superiores de funções cognitivas (66).

O papel exato do cerebelo e suas conexões em relação à emoção ainda é uma questão em aberto. O estudo de Ferrucci et al (67), evidenciou que o uso de tDCS no cerebelo aumentou o reconhecimento de expressões faciais negativas, mas não obteve resultados significativos em relação a percepção de expressões faciais positivas ou neutras. Os estudos de RMf (68) evidenciam que os estímulos emocionais negativos ativam o giro do cíngulo posterior, giro fusiforme e o cerebelo enquanto os estímulos positivos como a felicidade ativam o giro temporal médio, giro parahipococampal, hipocampo, claustrum, lóbulo parietal inferior, cuneus, giro frontal médio, giro frontal inferior e giro cíngulo anterior, sem ativação do cerebelo. Assim conclui-se que o cerebelo e suas vias estão mais relacionados ao reconhecimento de emoções negativas.

O conhecimento do cerebelo “emocional” é complexo e inclui várias áreas do cerebelo bem como de suas conexões. Acredita-se que as áreas vermais e paravermais posteriores participam do processamento emocional primário. Cada emoção recrutaria locis cerebelares específicos, com algumas sobreposições espaciais. A parte “límbica medial” específica do cerebelo pode pertencer parcialmente à rede de saliência, incluindo a ínsula, o opérculo frontal, o cíngulo anterior e os córtices pré-frontais mediais, e também pode estar conectado com a amígdala e o hipocampo. O cerebelo executivo é composto pelos hemisférios laterais do cerebelo posterior (lóbulos VI-VIII, especialmente Crus I e II) que podem ser recrutados por aspectos cognitivos no processamento emocional (memória de trabalho, alocação de atenção, avaliação de emoções e seleção de respostas) ou aprendizagem associativa. Como o núcleo dentado está funcionalmente conectado ao córtex neocerebelar, ao hipotálamo e córtex do giro do cíngulo, algumas áreas do lóbulo VII podem participar de uma forma mais lateral (e provavelmente filogeneticamente mais recente) com a área “límbica” dentro do cerebelo. A ativação do lóbulo anterior e do lóbulo VIII B do cerebelo também podem refletir o aspecto motor automático do processamento emocional, como expressão facial ou reflexo de sobressalto / abstinência. O processamento da dor refere-se principalmente ao lobo anterior vermal e ao lobo hemisférico VI (69). Não foi realizada a análise em lóbulos separados do cerebelo no presente estudo devido o método de aquisição das imagens utilizado, entretanto está sendo objeto de estudo, e oportunamente será comentado em outro artigo.

A hipótese de Andreasen de 'dismetria cognitiva', sugere que a disfunção no circuito córtico-cerebelar-tálamo-cortical pode estar associada aos distúrbios generalizados na transmissão e processamento de informações na esquizofrenia levando ao comprometimento da coordenação de atividades mentais, que podem contribuir para o desenvolvimento cognitivo e psicótico (70). Uma característica central da esquizofrenia é a contundência afetiva, déficits

de reconhecimento de emoções e dificuldades sociais que podem estar relacionadas a alterações relacionadas a emoções derivadas do cerebelo promovendo resultados mistos para ToM (71).

Alguns estudos de PET-CT e RMf relataram conectividade funcional heterogênea do cerebelo em pacientes esquizofrênicos (72, 73), como aumento da conectividade em estado de repouso nas redes sensório-motoras (motora-cerebelar e cerebelar-auditiva) (74), e outros evidenciaram redução da ativação de sub-regiões cerebelares durante tarefas e aprendizado (75,76,77) Os estudos de ressonância magnética 1H-espectroscópica revelaram diminuição do Nacetilaspártato (NAA) e creatina no córtex do vermis anterior, inferindo alteração da integridade dos neurônios, dendritos e axônios (78).

Estudo perfusionais que avaliaram a associação do uso de antipsicóticos com as alterações do FSC em pacientes esquizofrênicos concluíram que há aumento da perfusão e metabolismo da glicose no putamen e núcleo caudado, (79,80), achado encontrado neste estudo, uma vez que os gânglios da base são componentes importantes da sistema meso-límbico-cortical, repleto de receptores de dopamina, pontos de ação dos neurolépticos clinicamente eficazes.

Por ser um estudo transversal onde não é possível determinar causa-efeito, aponta para a necessidade de estudos longitudinais e com aplicação de paradigmas de desafio para melhor definição de sua função na fisiopatologia da doença.

Este estudo possui várias limitações, como o pequeno tamanho amostral, grupo de pacientes com diferentes anos de doença e com uso de diferentes esquemas terapêuticos, e, a técnica de avaliação do ASL através de pixels, além de não possuímos o T1 volumétrico dos pacientes, impossibilitando a precisão anatômica do encéfalo. Conforme os resultados obtidos neste estudo, sugere-se que sejam realizados mais estudos com desenho semelhantes a este, mas com maiores tamanhos de amostra para melhor definição dos achados do ASL em pacientes esquizofrênicos.

9. CONCLUSÃO

Apesar das limitações do estudo, os achados descritos têm relevância ao detalhar os meandros do prejuízo cognitivo na esquizofrenia, inferindo que a disfunção da conectividade dos hemisférios cerebelares com os demais circuitos corticais e subcorticais exibem um papel importante. Sendo assim, estes resultados permitem abrir novas perspectivas em relação a terapêutica da doença através da estimulação específica destas áreas por meio de estimulação magnética, elétrica ou fotônica (NIRS), para que se possa reduzir o prejuízo do funcionamento social permitindo melhor autonomia e reabilitação dos pacientes esquizofrênicos na sociedade.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fett AK, Viechtbauer W, Dominguez MD, Penn DL, van Os J, Krabbendam L. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(3):573-588.
2. Kety SS, Woodford RB, Harmel MH, Freyman FA, Appel KE, Schmidt CF. Cerebral blood flow and metabolism in schizophrenia. The effects of barbiturate semi-narcosis, insulin coma and electroshock. 1948. *Am J Psychiatry.* 1994;151(6 Suppl):203-209.
3. Davidson LL, Heinrichs RW. Quantification of frontal and temporal lobe brain imaging findings in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2003;122(2):69-87.
4. Borogovac A, Asllani I. Arterial Spin Labeling (ASL) fMRI: advantages, theoretical constraints, and experimental challenges in neurosciences. *Int J Biomed Imaging.* 2012;2012:818456.
5. Pollock JM, Tan H, Kraft RA, Whitlow CT, Burdette JH, Maldjian JA. Arterial spin-labeled MR perfusion imaging: clinical applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2009;17(2):315-38.
6. Kurth F, Zilles K, Fox PT, Laird AR, Eickhoff SB. A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Struct Funct* 214: 519-534
7. Palaniyappan L, Liddle PF. Does the salience network play a cardinal role in psychosis? An emerging hypothesis of insular dysfunction. *J Psychiatry Neurosci.* 2012 Jan;37(1):17-27.
8. Callicott JH, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJ, Duyn J, Coppola R, Goldberg TE, Weinberger DR. Physiological dysfunction of the dorsolateral pré-frontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex.* 2000 Nov;10(11):1078-92.
9. Weinberger DR, Berman KF, Suddath R, Torrey EF. Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. *Am J Psychiatry.* 1992 Jul;149(7):890-7.
10. Lippmann S, Manshadi M, Baldwin H, Drasin G, Rice J, Alrajeh S. Cerebellar vermis dimensions on computerized tomographic scans of schizophrenic and bipolar patients. *Am J Psychiatry.* 1982 May;139(5):667-8.

11. Dewan MJ, Pandurangi AK, Lee SH, Ramachandran T, Levy BF, Boucher M, Yozawitz A, Major L. Cerebellar morphology in chronic schizophrenic patients: a controlled computed tomography study. *Psychiatry Res.* 1983 Oct;10(2):97-103.
12. Rossi A, Stratta P, Mancini F, de Cataldo S, Casacchia M. Cerebellar vermal size in schizophrenia: a male effect. *Biol Psychiatry.* 1993 Mar 1;33(5):354-7.
13. Ichimiya T, Okubo Y, Suhara T, Sudo Y. Reduced volume of the cerebellar vermis in neuroleptic-naive schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2001 Jan 1;49(1):20-7.
14. Loeber RT, Cintron CM, Yurgelun-Todd DA. Morphometry of individual cerebellar lobules in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2001 Jun;158(6):952-4.
15. Joyal CC, Pennanen C, Tiihonen E, Laakso MP, Tiihonen J, Aronen HJ. MRI volumetry of the vermis and the cerebellar hemispheres in men with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2004 Jul 30;131(2):115-24.
16. Okugawa G, Nobuhara K, Takase K, Kinoshita T. Cerebellar posterior superior vermis and cognitive cluster scores in drug-naive patients with first-episode schizophrenia. *Neuropsychobiology.* 2007;56(4):216-9.
17. Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry.* 2005 Dec;162(12):2233-45.
18. Reyes MG, Gordon A. Cerebellar vermis in schizophrenia. *Lancet.* 1981 Sep 26;2(8248):700-1.
19. Tran KD, Smutzer GS, Doty RL, Arnold SE. Reduced Purkinje cell size in the cerebellar vermis of elderly patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1998 Sep;155(9):1288-90.
20. Andreasen NC, Nopoulos P, O'Leary DS, Miller DD, Wassink T, Flaum M. Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol Psychiatry.* 1999 Oct 1;46(7):908-20.
21. Nopoulos PC, Ceilley JW, Gailis EA, Andreasen NC. An MRI study of cerebellar vermis morphology in patients with schizophrenia: evidence in support of the cognitive dysmetria concept. *Biol Psychiatry.* 1999 Sep 1;46(5):703-11.
22. Volz H, Gaser C, Sauer H. Supporting evidence for the model of cognitive dysmetria in schizophrenia--a structural magnetic resonance imaging study using deformation-based morphometry. *Schizophr Res.* 2000 Nov 30;46(1):45-56.
23. Lampert K, Kinsley CH. *Neurociência clínica – As bases neurobiológicas da Saúde Mental.* Porto Alegre: ArtMed, 2006.

24. Abreu PB, Gil A. Esquizofrenia. In: Cataldo Neto A, Gauer GJC, Furtado NR. *Psiquiatria para Estudantes de Medicina*. Porto Alegre: EDIPURS, 2003.
25. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. 1998 Jul;12(3):426-45.
26. Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, Coughenour L. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res*. 2004 Jun 1;68(2-3):283-97.
27. Häfner H, Riecher-Rössler A, Hambrecht M, Maurer K, Meissner S, Schmidtke A, Fätkenheuer B, Löffler W, van der Heiden W. IRAOS: an instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. *Schizophr Res*. 1992 Mar;6(3):209-23.
28. Kar SK, Jain M. Current understandings about cognition and the neurobiological correlates in schizophrenia. *J Neurosci Rural Pract*. 2016 Jul-Sep;7(3):412-8.
29. Wiener D, Rybakowski J. Disturbances of social cognition in schizophrenia. *Psychiatr Pol*. 2006;40:205-218.
30. Prouteau A, Verdoux H, Briand C, Lesage A, Lalonde P, Nicole L, Reinhartz D, Stip E. Cognitive predictors of psychosocial functioning outcome in schizophrenia: a follow-up study of subjects participating in a rehabilitation program. *Schizophr Res*. 2005 Sep 15;77(2-3):343-53.
31. Gourion D, Gourevitch R, Leprovost JB, Olié H, Lôo JP, Krebs MO. Neurodevelopmental hypothesis in schizophrenia. *Encephale*. 2004;30:109-118.
32. Gross G, Huber G. Schizophrenia: neurodevelopmental disorder or degenerative brain process? *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2008;76(Suppl 1):S57-S62.
33. Nieto R, Kukuljan M, Silva H. BDNF and schizophrenia: from neurodevelopment to neuronal plasticity, learning, and memory. *Front Psychiatry*. 2013;4:45.
34. Guimarães TM, Machado-de-Sousa JP, Crippa JA., Guimarães MR, Hallak JE. Arterial spin labeling in patients with schizophrenia: a systematic review. *Arch. Clin. Psychiatry* 2016;43(6):151-156.
35. Oliveira ÍAF, Guimarães TM, Souza RM, Dos Santos AC, Machado-de-Sousa JP, Hallak JEC, Leoni RF. Brain functional and perfusional alterations in schizophrenia: an arterial spin labeling study. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2018 Feb 28;272:71-78.
36. Horn H, Federspiel A, Wirth M, Muller TJ, Wiest R, Wang J-J, et al. Structural and metabolic changes in language areas linked to formal thought disorder. *Br J Psychiatry*. 2009;194(2):130-8.

37. Scheef L, Manka C, Daamen M, Kuhn KU, Maier W, Schild HH, Jessen F. Resting-state perfusion in nonmedicated schizophrenic patients: a continuous arterial spin-labeling 3.0-T MR study. *Radiology*. 2010;256(1):253–260.
38. Pinkham A, Loughead J, Ruparel K, Wu WC, Overton E, Gur R, Gur R. Resting quantitative cerebral blood flow in schizophrenia measured by pulsed arterial spin labeling perfusion MRI. *Psychiatry Res*. 2011 Oct 31;194(1):64-72.
39. Milev P, Ho BC, Arndt S, Andreasen NC. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am J Psychiatry*. 2005;162(3):495-506.
40. Andreasen NC, Pierson R. The role of the cerebellum in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2008 Jul 15;64(2):81-8.
41. Tien A e P Belmonte-de-Abreu. Wisconsin Card Sorting Test – WCST digital version,1992.
42. Sanvicente-Vieira B, Kluwe-Schiavon B, Wearick-Silva LE, Piccoli GL, Scherer L, Tonelli HA, Grassi-Oliveira R. Revised Reading the Mind in the Eyes Test (RMET): Brazilian version. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2014; 36(1):60-7.
43. Sanvicente-Vieira B, Brietzke E, Grassi-Oliveira R. Translation and adaptation of Theory of Mind tasks into Brazilian portuguese. *Trends Psychiatry Psychother*. 2012;34(4):78-185.
44. Wang Z, Aguirre GK, Rao H, Wang J, Fernández-Seara MA, Childress AR, Detre JA. Empirical optimization of ASL data analysis using an ASL data processing toolbox: ASLtbx. *Magn Reson Imaging*. 2008 Feb;26(2):261-9.
45. Elkis H, Alves TM, Eizenman IB, Henna Neto J, Oliveira JRC de, Melo MF de. BPRS Ancorada (BPRS-A): diretrizes de uso, estrutura fatorial e confiabilidade da versao em portugues. In: *Escalas de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia*. Sao Paulo: Lemos; 2000.
46. Gray JA, Feldon J, Rawlins JNP, Hemsley DR, Smith AD. The neuropsychology of schizophrenia. *Behav Brain Sci*. 1991;14:1-20.
47. Frith CD. Consciousness, information processing and schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1979;134:225-35.
48. McGhie A, Chapman J. Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *Br J Med Psychol*. 1961;34:103-15.
49. Everett J, Lavoie K, Gagnon JF, Gosselin N. Performance of patients with schizophrenia on the Wisconsin Card Sorting Test (WCST). *J Psychiatry Neurosci*. 2001;26(2):123-30.

50. Irani F, Platek SM, Panyavin IS, Calkins ME, Kohler C, Siegel SJ, Schachter M, Gur RE, Gur RC. Self-face recognition and theory of mind in patients with schizophrenia and first-degree relatives. *Schizophr Res.* 2006 Dec;88(1-3):151-60.
51. Chen J. Face recognition as a predictor of social cognitive ability: Effects of emotion and race on face processing. *Asian Journal of Social Psychology.* 2014;17(1):61-9.
52. MacCann C, Fogarty G J, Zeidner M, Roberts RD. Coping mediates the relationship between emotional intelligence (EI) and academic achievement. *Contemporary Educational Psychology.* 2011;36(1):60-70.
53. Jesus Junior AG, Noronha AP. Inteligência emocional e provas de raciocínio: Um estudo correlacional (Emotional intelligence and reasoning tests: A correlational study). *Psicologia: Reflexão e Crítica.* 2007;20(3):480-9.
54. Li TS, Liu CM, Liu CC, Hsieh MH, Lin YT, Wang EN, Hwang TJ, Chou TL. Social cognition in schizophrenia: A network-based approach to a Taiwanese version of the Reading the Mind in the Eyes test. *J Formos Med Assoc.* 2019 Sep 24.
55. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr Res.* 2009 Apr;109(1-3):1-9.
56. Charernboon T, Patumanond J. Social Cognition in Schizophrenia. *Ment Illn.* 2017;9(1):7054.
57. Botez MI, Botez T, Elie R, Attig E. Role of the cerebellum in complex human behavior. *Ital J Neurol Sci.* 1989 Jun;10(3):291-300.
58. Kelly RM, Strick PL. Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *J Neurosci.* 2003 Sep 10;23(23):8432-44.
59. Leiner HC, Leiner AL, Dow RS. Does the cerebellum contribute to mental skills? *Behav Neurosci.* 1986 Aug;100(4):443-54.
60. Middleton FA, Strick PL. Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science.* 1994 Oct 21;266(5184):458-61.
61. Schmahmann JD. An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function. *Arch Neurol.* 1991 Nov;48(11):1178-87.
62. Schmahmann JD, Pandya DN. The cerebrocerebellar system. *Int Rev Neurobiol.* 1997;41:31-60.
63. Voogd J, Glickstein M. The anatomy of the cerebellum. *Trends Neurosci.* 1998 Sep;21(9):370-5.
64. D'Angelo E, Casali S. Seeking a unified framework for cerebelar function and dysfunction: from circuit operations to cognition. *Front Neural Circuits.* 2013;6:116.

65. Rankin KP, Gorno-Tempini ML, Allison SC, Stanley CM, Glenn S, Weiner MW, Miller BL. Structural anatomy of empathy in neurodegenerative disease. *Brain*. 2006 Nov;129(Pt 11):2945-56.
66. Schmahmann JD. The cerebellar cognitive affective syndrome: clinical correlations of the dysmetria of thought hypothesis. *Int Rev Psychiatry*. 2001;13(4):313-22.
67. Ferrucci R, Giannicola G, Rosa M, Fumagalli M, Boggio PS, Hallett M. Cerebellum and processing of negative facial emotions: cerebellar transcranial DC stimulation specifically enhances the emotional recognition of facial anger and sadness. *Cogn Emot*. 2011;26(5):786-99.
68. Park JY, Gu BM, Kang DH, Shin YW, Choi CH, Lee JM, Kwon JS. Integration of cross-modal emotional information in the human brain: an fMRI study. *Cortex*. 2010 Feb;46(2):161-9.
69. Adamaszek M, D'Agata F, Ferrucci R, Habas C, Keulen S, Kirkby KC, Leggio M, Mariën P, Molinari M, Moulton E, Orsi L, Van Overwalle F, Papadelis C, Priori A, Sacchetti B, Schutter DJ, Styliadis C, Verhoeven J. Consensus Paper: Cerebellum and Emotion. *Cerebellum*. 2017 Apr;16(2):552-76.
70. Mothersill O, Knee-Zaska C, Donohoe G. Emotion and Theory of Mind in Schizophrenia-Investigating the Role of the Cerebellum. *Cerebellum*. 2016 Jun;15(3):357-68.
71. Marcinkiewicz M, Morcos R, Chretien M. CNS connections with the median raphe nucleus: retrograde tracing with WGA-apoHRP Gold complex in the rat. *J Comp Neurol*. 1989;289(1):11-35.
72. Fox E, Lester V, Russo R, Bowles RJ, Pichler A, Dutton K. Facial expressions of emotion: are angry faces detected more efficiently? *Cogn Emot*. 2000;14(1):61-92.
73. Grimaldi G, Argyropoulos GP, Boehringer A, Celnik P, Edwards MJ, Ferrucci R. Non-invasive cerebellar stimulation—a consensus paper. *Cerebellum*. 2014;13(1):121-38.
74. Dae-Jin Kim, Lisa Bartolomeo, M76. Abnormal Cortico-Cerebellar Resting-State Connectivity in Sensory-Motor Networks in Schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin*, Volume 43, Issue suppl_1, 1 March 2017, Page S238.
75. Wang SSH, Kloth AD, Badura A. The cerebellum, sensitive periods, and autism. *Neuron*. 2014;83:518-32.
76. Morewedge CK. Negativity bias in attribution of external agency. *J Exp Psychol Gen*. 2009;138(4):535-45.
77. Siegel A, Roeling TA, Gregg TR, Kruk MR. Neuropharmacology of brain-stimulation-evoked aggression. *Neurosci Biobehav Rev*. 1999;23(3):359-89.

78. Supple WF, Kapp BS. The anterior cerebellar vermis: essential involvement in classically conditioned bradycardia in the rabbit. *J Neurosci.* 1993;13:3705-11.
79. Ongür D, Lundy M, Greenhouse I, Shinn AK, Menon V, Cohen BM, Renshaw PF. Default mode network abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2010 Jul 30;183(1):59-68.
80. Sedvall G, Fyrö B, Nybäck H, Wiesel FA, Wode-Helgodt B. Mass fragmentometric determination of homovanillic acid in lumbar cerebrospinal fluid of schizophrenic patients during treatment with antipsychotic drugs. *J Psychiatr Res.* 1974;11:75-80.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).

Nº do projeto CAAE: 97771118.0.1001.5327

Título do Projeto:

Fluxo sanguíneo cerebral relativo (FSCr) nos circuitos Fronto-Tálamo-Insulo-Cerebelares em pacientes com o diagnóstico de Esquizofrenia e sua relação com prejuízo cognitivo - Estudo controlado de Ressonância Magnética Funcional (RMf) do encéfalo com técnica de Perfusão Arterial Spin Labeling (ASL)

Você/a pessoa pela qual você é responsável está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é identificar se há mudança na quantidade da passagem de sangue (fluxo sanguíneo cerebral – FSC) em algumas partes do cérebro em pacientes com esquizofrenia através de ressonância magnética utilizando um método novo chamado perfusão (ASL), e avaliar se há diferença na passagem do sangue no cérebro entre os pacientes esquizofrênicos em comparação com pessoas sem a doença. Caso esta diferença exista, o conhecimento sobre a quantidade da passagem do sangue em algumas partes do cérebro será útil para ajudar no entendimento da esquizofrenia e da maior dificuldade de raciocínio/aprendizagem dos pacientes com esta condição

Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) juntamente com a Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) e Hospital São Vicente de Paulo de Passo Fundo (HSVP), instituições coparticipantes.

Se você aceitar em participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: responder dois questionários aplicados por um psiquiatra no ambulatório de psiquiatria da (UFFS), sendo um deles composto por 90 questões relacionadas a sinais e sintomas da esquizofrenia e outro com 18 questões também relacionadas a sintomas e comportamentos da esquizofrenia. A aplicação destes dois questionários tem tempo de duração de cerca de 45 a 60 minutos.

Após serão aplicados três testes por uma neuropsicóloga no mesmo local, o primeiro deles são 6 histórias em quadrinhos os quais você terá que interpretar e responder perguntas sobre as mesmas e dois testes no computador, um deles serão fotos de 36 expressões de olhos os quais você terá que interpretar qual o sentimento daquele olhar e outro teste é formado por 128 cartas que deverão ser escolhidas conforme suas semelhanças de cor, formato e números. A aplicação destes testes leva cerca de 1h30 min.

Após o termino dos testes será marcado uma data com o endereço do centro diagnóstico do Hospital São Vicente de Paulo que se localiza a uma quadra do ambulatório da UFFS para realização da ressonância magnética do crânio. A ressonância magnética é formada por um tubo circular o qual o participante da pesquisa irá posicionar sua a cabeça no interior e irá escutar sons e barulhos que são habituais do aparelho pois é assim que ele forma a imagem. Durante o exame o participante deverá ficar parado. O exame demora cerca de 40 minutos e será

acompanhado por um médico neurorradiologista, qualquer desconforto ou mal-estar é só acionar uma campainha que fica junto com o participante e o exame será suspenso. Após o término do mesmo o participante está liberado. Caso seja visualizada alguma alteração no crânio não esperada ou não sabida pelo participante, o médico irá avisar o mesmo no término do exame e fará uma carta de encaminhamento para acompanhamento nos ambulatórios de neurocirurgia ou neuroclínica da UFFS conforme a necessidade.

A aplicação dos testes psicodiagnósticos poderão causar irritabilidade, mal estar e desconforto conforme for o tempo de aplicação dos mesmos. A ressonância magnética do encéfalo pode causar desconforto, mal-estar, tontura, zumbido e medo de permanecer em lugar fechado (claustrofobia).

Os possíveis benefícios decorrentes da sua participação na pesquisa são os possíveis diagnósticos de doenças neurológicas não conhecidas durante realização da ressonância magnética do encéfalo além do benefício indireto de aumentar o conhecimento sobre esquizofrenia, bem como identificar as necessidades especiais de cada paciente para realizar um tratamento individualizado além de ampliar o entendimento funcional do cérebro como um todo, auxiliando no entendimento e tratamento de muitas doenças dentre elas as psiquiátricas.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos, porém, poderá ser ressarcido por despesas decorrentes de sua participação como despesas de transporte e alimentação, cujos custos serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Paulo Silva Belmonte de Abreu, pelo telefone (51) 3359-8294 ou com a pesquisadora Luciana Estacia Ambros, pelo telefone (54)3316-400 Ramal 8900 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e/ou responsável legal do participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa:

Assinatura (*se aplicável*)

Nome do responsável

Assinatura

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

APÊNDICE B – APROVAÇÃO DO CEP.

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Fluxo sanguíneo cerebral relativo (FSCr) nos circuitos Fronto-Tálamo-Insulo-Cerebelares em pacientes com o diagnóstico de Esquizofrenia e sua relação com prejuízo cognitivo - Estudo controlado de Ressonância Magnética Funcional (RMf) do encéfalo com técnica de Perfusão Arterial Spin Labeling (ASL)

Pesquisador: Paulo Silva Belmonte de Abreu

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 97771118.0.1001.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.041.551

Situação do Parecer:

Aprovado


Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 27 de Novembro de 2018

Assinado por:
Marcia Mocellin Raymundo
(Coordenador(a))

APÊNDICE C – APROVAÇÃO DO HOSPITAL SÃO VICENTE DE PAULO (HSVP).

HOSPITAL SÃO VICENTE DE PAULO 
 Comissão de Pesquisas e Pós-Graduação (CPPG)

Passo Fundo, 11 de abril de 2018.

Parecer

Autor(a): Luciana Estacia Ambros.

Orientador (a): Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu.

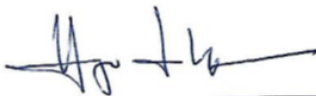
Responsável HSVP: Dra. Luciana Estacia Ambros.

Caros Pesquisadores

A Comissão de Pesquisas e Pós-Graduação do Hospital São Vicente de Paulo analisou seu projeto de pesquisa intitulado: **“MENSURAÇÃO DO FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL (CBF) NO CÓRTEX DE PACIENTES PORTADORES DE ESQUIZOFRENIA COM PREJUÍZO CONGNITIVO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO ENCÉFALO COM TÉCNICA DE PERFUSÃO ARTERIAL SPIN LABELING”** e **aprovou** o estudo, salientando que este pode ser iniciado a partir dessa data.

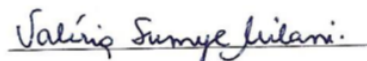
Queremos lembrar a necessidade de o pesquisador manter o Centro de Gerenciamento (CGP-HSVP) atualizado, sobre o desenvolvimento científico dentro do Hospital, informando sobre a aprovação na Plataforma Brasil e incluindo o HSVP como Instituição co-participante na folha de rosto do CONEP, informando também sobre as publicações ou apresentações dos resultados desta pesquisa (relatórios parciais e finais deverão ser encaminhados a este setor).

A comissão agradece a iniciativa em pesquisar no Hospital Ensino São Vicente de Paulo, deseja um ótimo trabalho aos pesquisadores lembrando que sejam cumpridas as normas regulamentares do HSVP (a pesquisa não deve produzir riscos aos pacientes e ao Hospital).



Dr. Hugo Lisboa
 Coordenador CPPG-HSVP

Atenciosamente,

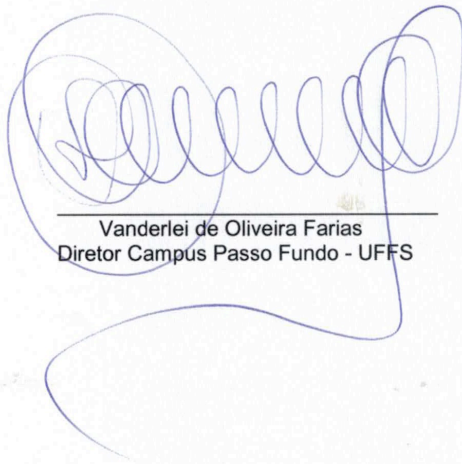


Centro de Gerenciamento
 de Pesquisas (CGP-HSVP) Valéria Sumye Milani
 CPPG

APÊNDICE D – DECLARAÇÃO DE CIÊNCIA E CONCORDÂNCIA – UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL (UFFS).

DECLARAÇÃO DE CIÊNCIA E CONCORDÂNCIA DAS INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

Com o objetivo de atender às exigências para obtenção de parecer do Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos, Vanderlei de Oliveira Farias, representante legal da instituição do Campus Passo Fundo da Universidade Federal da Fronteira Sul envolvida no projeto de pesquisa intitulado: Mensuração do Fluxo Sanguíneo Cerebral Relativo (CBR) Nos hemisférios cerebelares e no vérmis de pacientes portadores de esquizofrenia com prejuízo cognitivo por ressonância magnética funcional (MRf) do Encéfalo com Técnica de *Perfusão Arterial Spin Labeling* declara estar ciente e de acordo com seu desenvolvimento nos termos propostos, salientando que os pesquisadores deverão cumprir os termos da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e as demais legislações vigentes. Informa-se também o compromisso do pesquisador colaborador que pertence ao quadro de docentes da UFFS que proceda com o trâmite para Institucionalização do projeto de pesquisa na Universidade, e que ainda, os envolvidos na pesquisa façam menção à Universidade Federal da Fronteira Sul nas publicações que advirem como fruto desta pesquisa.



Vanderlei de Oliveira Farias
Diretor Campus Passo Fundo - UFFS

WANDERLEI DE OLIVEIRA FARIAS
Siepe: 1833648
Diretor de Campus
Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS
Campus Passo Fundo - RS

Passo Fundo, 28 de maio de 2018

APÊNDICE E – ARTIGO.

Cerebellar involvement in social deficits of chronic Schizophrenia.

Luciana Estacia Ambros¹, Martina Estacia Da Cas², Luis Fernando Medeiros³, Cristian Migliorini³, Josias Piaia³, José Ribamar Fernandes Saraiva Junior³, Claudia Daiane Trentin Lampert³, Paulo Belmonte de Abreu⁴.

ORCID

<https://orcid.org/0000-0001-5798-6016>

<https://orcid.org/0000-0003-0753-0752>

<https://orcid.org/0000-0001-9250-0237>

<https://orcid.org/0000-0002-1658-1263>

<https://orcid.org/0000-0001-5223-6881>

<https://orcid.org/0000-0003-2775-3750>

<https://orcid.org/0000-0002-4206-5916>

<https://orcid.org/0000-0002-2853-2004>

¹ Radiology Department of Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), Rio Grande do Sul, Brazil.

² Medical School of the University of Passo Fundo (Universidade de Passo Fundo-UPF), Rio Grande do Sul, Brazil.

³ Department of Psychiatry at the Federal University of the Southern Frontier (Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS), Rio Grande do Sul, Brazil.

⁴ Department of Psychiatry of Porto Alegre Clinics Hospital (Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA), Rio Grande do Sul, Brazil.

Corresponding author

Luciana Estacia Ambros – lucianaestaciaambros@gmail.com

[Celphone \(55\)5499910-2701](tel:(55)5499910-2701)

Abbreviations

ToM	Theory of Mind
ASL	Arterial Spin Labeling
fMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging
WSCT	Wisconsin Card Sorting Test
RMET	Reading the Mind in the Eyes Test
ToMS	Theory of Mind Stories
OPCRIT	Operational Criteria Checklist for Psychotic Illness and Affective Illness
BPRS-A	Brief Psychiatric Rating Scale - Anchored
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
SD	Standard Deviation
SCH	Schizophrenic
HC	Healthy Control
CBF	Cerebral Blood Flow
rTMS	Transcranial Magnetic Stimulation
tDCS	Transcranial Direct-Current Stimulation
tPBM	Transcranial Photobiomodulation

2 Abstract

Although several brain areas present alterations in schizophrenia, the role of cerebellum is not clear. Though some fMRI evidences of abnormal cerebellar functional connectivity in schizophrenic patients, the meaning and impact of these findings are not clear, especially about social cognition, a major factor of impairment in schizophrenia. These deficits, especially those covered by the “Theory of Mind (ToM)” concept, are relevant and underrecognized. This study focused on the assessment of two different cognitive deficits ("working memory" and social cognition) with cerebellar perfusion in schizophrenic patients and controls through ASL fMRI. Twenty male patients with diagnosis of schizophrenia and 20 matched healthy controls were included in the study. Working memory was assessed by Wisconsin Card Sorting Test and social cognition by “Reading the Mind in the Eyes” test and ToM Stories. Thirty six patients underwent ASL fMRI. Compared with healthy controls, schizophrenics showed significantly lower scores in all cognitive tests. ASL analysis showed that schizophrenic patients had increased perfusion in the left putamen and in the right cerebellum and reduced perfusion in other brain areas, when compared with healthy controls. Negative correlation was demonstrated between the number of complete categories in the WSCT and ToMS tests with increased hemispheric cerebellar flow. This study provided insights about brain areas and circuits involved in the cognitive impairment in schizophrenia, suggesting that the dysfunction in the connectivity of cerebellar hemispheres with other cortical and subcortical circuits plays an important role in the cognitive impairment of schizophrenic patients, especially regarding social cognition.

3 Keywords: Schizophrenia; Cerebellum; Cognition; Magnetic Resonance.

4 Introduction

Although several brain areas are altered in schizophrenia, little is known about cerebellum. Neuropathology studies have identified cerebellar abnormalities in schizophrenic patients (1,2,3,4,5,6,7,8,9), mainly reduction in the density of Purkinje cells and reduction in their body size of about 8.4% (10). Cerebellum has different responses to cortical stimulation in schizophrenic patients. Instead of modulating and coordinating information, it disconnects them in billions of pieces, alterations referred to as “cognitive dysmetria” (11). Dysfunction in the cortico-cerebellar-thalamic-cortical circuit may be associated with disturbed transmission and processing of information in schizophrenia, leading to impaired coordination of mental activities, which can contribute to cognitive and psychotic development (11,12,13).

Studies estimate that about 98% of patients with schizophrenia have some type of cognitive impairment, which are considered as the main symptoms of the disease, occurring during the course of schizophrenia, after its onset or even before the onset of the disease (14). Reduced information processing of relevant social stimuli, generation of socially appropriate response to the situation, emotion perception, specific mental state identification and decision-making (15) contribute to social isolation, interpersonal problems and impaired quality of life in schizophrenia (16).

In addition to motor functions, cerebellum is involved in several social functions. Facial expression, emotion recognition, people’s intention (such as “ToM” - theory of mind) and empathic behavior are also regulated by cerebellum (17,18). Neuroanatomical studies have shown that the cerebellum is part of different brain circuits, connecting prefrontal cortex, hippocampus, limbic system, superior temporal gyrus and parietal cortex, which are areas of fundamental importance in social cognition (19,20,21).

fMRI studies reported abnormal functional connectivity of the cerebellum in schizophrenic patients (22, 23). However, the role of cerebellum and its circuits, and its correlation with social cognition, especially “Theory of Mind (ToM)” remains unclear.

The present study investigated the association of "working memory" and social cognition with cerebellar perfusion in schizophrenic patients and controls through ASL fMRI.

5 Materials and Methods

5.1 Clinical data

The present study included forty male outpatients from the Fronteira Sul Federal University (UFFS) outpatient clinic. Twenty cases were diagnosed with schizophrenia by OPCRIT 4.0 (DSM V TR + CID 10) and by BPRS-A scale for illness severity. Other twenty healthy controls, indicated by the cases, underwent a semi-structured interview with verification of OPCRIT® items by two psychiatrists in order to discard the main psychopathologies and matched by age, sex, socioeconomic level and school. Inclusion criteria for the cases were a) to be male, b) to have a diagnosis of schizophrenia, c) aged 20-40 years, d) not experiencing a relapse or acute crisis, e) to be right-handed and literate. Exclusion criteria for the cases and controls were: a) diagnosis of previous dementia, b) contraindication to MRI, c) drug dependence/abuse; d) psychiatric diagnosis of any other major mental illness, and e) history of traumatic brain injury with loss of consciousness. All participants signed an informed consent form approved by the Ethical Committee of HCPA.

5.2 Cognitive Assessment:

Wisconsin Card Sorting Test - Digital WSCT: The Wisconsin Card Classification Test, Portuguese version (24). The test consists of 04 stimulus cards and 64 response cards, with 128 cards classified according to colors, forms and numbers. Three categories were analyzed: (1)

Number of perseverative responses; (2) Number of complete categories and (3) Level of conceptual responses (32).

“Reading the Mind in the Eyes” test - RMET/Portuguese digital version (25): consists of 36 photos of different facial expressions associated with four words related to feelings, in which the interviewed must choose the one that best represents the individual's feeling in the photo. The maximum test score is 36 and the minimum is zero, with cut-off score of 15.

“ToM Stories” Portuguese version (26): consists of 06 short stories based on “false beliefs” and seven to eight questions per story referring to four cognitive domains: mnemonic, false order, reality and inference, which are scored only if the answer is correct.

Brain Imaging: Images were obtained in a 1.5 Tesla Aera Magnetic Resonance, Siemens Healthcare® (TR) with a 32-channel head coil, fast spin –echo T2-weighted images (TSWI) and ASL with Siemens 2D EPI PCASL commercial sequence - pseudo continuous ASL (27). ASL used a three-dimensional gradient, with duration of pulse labeling = 0.7 s, post-labeling delay = 1.9 s, twelve reading slices, whole brain coverage, in echo-planar transversal planes with center to center of 4.5 mm slice, 240 mm voxels in each plane, TE 20.32 ms, TR 4600 ms and 180° flip angle, 62 x 64 matrix. In total, 36 pairs of tags and controls (1296) were acquired in 5 minutes and 36 seconds. During the scanning, participants received instructions to keep their eyes closed and not to move.

5.3 Image Analysis:

There were three losses in each group due to the movement of patients during image acquisition. The cerebral blood flow received two different analyzes: continuous and categorical (High-Low). Three neuro-radiologists (with 5, 12 and 8 years of clinical experience, respectively) without prior knowledge about the patients analyzed and coded the images from 1 to 4 in all areas: frontal, parietal, occipital, temporal and insular lobes; striatum (caudate nucleus, putamen and globus pallidus), thalamus and cerebellum bilaterally. CBF was stratified

into four groups (G1-G4). G1 showed values from 0 to 30 ml / s, G2 from 30 to 60 ml / s, G3 from 60 to 90 ml / s and G4 from 90 to 120 ml / s. The three assessments for each brain lobe were averaged and averages were used for statistical analysis and comparisons (Figure 1).

Thirty-Four (34) ROIs (Region of interest) of 0.5 mm were obtained in the cerebral hemispheres, in pre-central and post-central gyrus, white matter of the frontal lobe, cortex of frontal lobe, anterior and posterior cingulate gyrus, white matter and cortex of parietal lobe, insula, hippocampus, putamen, thalamus, white matter and cortex of occipital lobe and cerebellar hemispheres. The association of brain alterations with illness status was evaluated using conditioned logistic regression models, and the association among numerical variables was assessed using Pearson's linear correlation coefficient. The association of cerebral flow and antipsychotic use was analyzed using analysis of variance. Brown-Forsythe robust estimator was used when the violation of homoscedasticity assumption was detected, with a p-value (p) of 0.05.

5.4 Statistical analysis

Numerical variables were described as mean \pm standard deviation (SD) or median (25th percentile - 75th percentile), according to normal or non-normal distribution, respectively, assessed by Kolmogorov-Smirnov test. Pearson's linear correlation coefficient was used for the numerical variables. Statistical analyses were conducted using IBM SPSS Statistics 22.0 for Windows®, with a p value (p) of 0.05.

6 Results

6.1 Sample Analysis:

Final sample consisted of 20 patients, diagnosed with schizophrenia, according to the DSM-V diagnostic criteria and 20 healthy controls. The SCH had a mean age of 31 years and

HC 31 years. SCH had more positive family history for mental illness and drug use ($p < 0.05$), without differences in years of schooling and marital status ($p > 0.050$) (Table 01).

SCH presented illness onset around the age of 21, with 9.9 years of disease duration, with at least 2 years and at most 30 years from the onset of symptoms to the moment of entering the study. 17/20 (85%) have been hospitalized at least once in their lives, with a mean of 20 days of hospital stay, at least 15 days and at most 100 days (Table 01). 4/20 (20%) used typical antipsychotics, mostly chlorpromazine (3/4 subjects). Twelve patients (60%) used atypical antipsychotics (6 used Risperidone and 6 used Clozapine), and the remaining 4 used an association of both typical and atypical antipsychotics.

Regarding BPRS-A scores, the minimum score was 8 and the maximum was 70. The items presenting the greater number of participants with high scores were #12 (hallucinatory behavior), #11 (distrust) and #1 (somatic concern). SCH predominantly presented positive factors in BPRS-A (#11, #12) (Table 01).

6.2 Cognition Analysis:

SCH had lower performance in all tests with statistically significant differences ($p < 0.05$), presented more perseverative responses, completed less categories and had less Conceptual responses than HC in WSCT. There were also lower scores than the HC in the four ToMS domains (mnemonic, false order, reality and inference) (Table 02).

Correlation between cognition and brain perfusion by ASL: ToMS and RMET were strongly correlated ($r = 0.654$) (Figure 02). WSCT- Perseverative response were negatively correlated with ToMS and RMET scores ($r = -0.418$ and $r = 0.554$) (Figure 03 and 04). WSCT- Number of complete categories were moderately correlated with ToM Stories and RMET (Figure 05 and 06) ($r = 0.692$ and $r = 0.586$). The higher the number of completed categories, the better the ToMS and RMET scores. WCST-Level of conceptual response was associated ($r = 0.843$ and $r = 0.804$) with better performance in ToMS and REMT scores (Figure 07 and 08).

In SCH, WCST- Perserverative response was negatively correlated to pixel count in frontal lobes cortex and right precentral gyrus ($r = -0.41$, $p = 0.049$; $r = -0.46$, $p = 0.039$ and $r = -0.42$, $p = 0.044$). These correlations were weaker in HC ($r = -0.22$, $p = 0.343$; $r = -0.06$, $p = 0.762$ and $r = -0.04$, $p = 0.222$) and did not have statistical significance (Figure 09).

SCH showed a moderately positive correlation between pixel count and WSCT- Number of completed categories, in right frontal lobe cortex, left frontal lobe cortex ($r = 0.42$, $p = 0.050$; $r = 0.52$, $p = 0.018$), left insula lobe ($r = 0.40$, $p = 0.049$) left putamen ($r = 0.46$, $p = 0.040$) and negative correlation in right cerebellar hemisphere ($r = -0.43$, $p = 0.050$). The higher the cerebellar CBF, the smaller the number of complete categories in WCST. In the HC, there were no significant associations in any brain area ($r = 0.20$, $p = 0.338$; $r = 0.01$, $p = 0.215$; $r = 0.05$, $p = 0.313$; $r = 0.13$, $p = 0.198$ and $r = -0.06$, $p = 0.861$; respectively).

In SCH, ToMS scores showed positive correlation with increased pixels count in right frontal lobe cortex and left frontal lobe cortex, and moderately negative correlations with right and left cerebellar hemispheres ($r = 0.44$, $p = 0.050$; $r = 0.43$, $p = 0.049$; $r = -0.46$, $p = 0.050$ and $r = -0.42$, $p = 0.048$). As in executive function (WCST), in HC, ToMS was not associated to brain pixels count in any of these areas ($r = 0.11$, $p = 0.577$; $r = 0.12$, $p = 0.607$; $r = -0.13$, $p = 0.343$ and $r = -0.03$, $p = 0.896$) (Figure 10).

RMET test presented very weak association with pixel count in all brain regions in both groups.

6.3 ASL Analysis:

a. Categorical Analysis: There were no statistically significant differences in the qualitative CBF between SCH and HC ($p > 0.05$). However, there was a tendency of higher perfusion in bilateral striatum (70.6 x 41.2%), thalamus (76.5% x 70.5%) and cerebellar hemispheres (88, 2% x 76.5%) in the SCH compared to HC (Table 3). Additionally, SCH had

lower CBF in the frontal, parietal, occipital and insula lobes, mainly in the frontal lobes. (Table 3).

b. ASL: Quantitative Analysis (Pixel count): Quantitative analysis showed similar findings than those of the qualitative analysis. SCH had lower cortical pixel count ($p < 0.05$) in bilateral frontal lobes, right hippocampus, right occipital lobe, left insula and a tendency of reduced pixel count in posterior cingulate gyrus. Additionally, left putamen ($p = 0.034$) and right cerebellar hemisphere ($p = 0.050$) had increased pixel count. (Table 04 and Figure 11).

Atypical antipsychotic use and ASL: There was a statistically significant association ($p < 0.05$) between atypical antipsychotic use and reduced ASL CBF in right temporal lobe, right hippocampus, posterior cingulate gyrus and in bilateral insula. Additionally, atypical antipsychotic use was associated with increased CBF in thalamus and left putamen. The other antipsychotics had very low frequency of use, with little statistical power (Table 05).

7. Discussion

This study investigated the association of cognitive deficits ("working memory" and social cognition) with resting state cerebellar perfusion using ASL fMRI in SCH compared to HC. Major findings were lower social cognition (ToM) and executive functioning ("working memory") in SCH compared to HC, with increased perfusion in the left putamen and right cerebellum in SCH, and reduced perfusion in other brain areas when compared with HC. Reduced "working memory" in WSCT performance was associated to lower bilateral frontal lobe and left insula CBF, and with increased left putamen and right cerebellum CBF. Lower ToMS scores were associated with lower CBF in the bilateral frontal lobe and increased bilateral cerebellar CBF (Figure 12 and 13).

The results of this study are supported by previous evidences (29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39) in which subjects with diagnosis of schizophrenia had significant deficits in executive functioning and social cognition. The new finding is that cerebellum is also involved in Social Cognition (“Theory of Mind”) in schizophrenic. Lower WSCT and ToMS scores were correlated with reduced CBF of frontal lobes. Reduced WSCT scores were correlated with increased right cerebellar hemisphere CBF and lower ToMS were correlated with increased cerebellar hemispheres CBF. Additionally, WSCT was correlated with increased left putamen perfusion. Overall, these results demonstrate the influence of cerebellum on social cognition and "working memory", corroborating the presence of cerebellar circuits (cortico-ponto-cerebellar loops and cerebellum-thalamus cortical), connecting cerebellum with motor cortex, as well as associative cortex and paralimbic regions with brain hemispheres (40,41,42,43,44,45,46). Projections of the cerebral cortex are sent to the cerebellum through pons, cerebellar exit routes are sent through the thalamus to the cortical areas, including prefrontal cortex, which is recognized as the “cornerstone of social cognition” (47,48). This study highlighted the importance of cerebellum in modulating these “higher order of cognitive functions” (49).

Although identified, the exact role of cerebellum and its connections in relation to emotion is still not clear. The study by Ferrucci et al (50) showed that stimulation with tDCS in the cerebellum increased the recognition of negative facial expressions but not positive or neutral facial expressions. fMRI studies (51) identified different parts of the cingulate gyrus for emotional processing (negative emotional stimuli activate posterior cingulate gyrus, fusiform gyrus and cerebellum, while positive stimuli such as happiness activate middle temporal gyrus, parahippocampal gyrus, hippocampus, claustrum, lower parietal lobe, cuneus, middle frontal gyrus, inferior frontal gyrus and anterior cingulate gyrus, without activating the cerebellum.

The knowledge on "emotional" cerebellum is complex and includes several areas of the cerebellum as well as its connections. Posterior vermis areas participate in the primary emotional processing. Each emotion would recruit specific cerebellar loci, with some spatial overlaps. "Medial limbic" part of the cerebellum has partial connections with insula, frontal operculum, anterior cingulate and medial prefrontal cortex (the so-called "protruding network"), and also with amygdala, hippocampus, anterior lobe and lobule VIII B. Executive cerebellum consists of the lateral hemispheres of the posterior cerebellum (lobes VI-VIII, especially Crus I and II) that can be recruited by cognitive aspects in emotional processing (working memory, allocation of attention, assessment of emotions and selection of responses) and associative learning. Since dentate nucleus is connected to neocerebellar cortex, hypothalamus and cingulate gyrus, some lobule VII areas may participate in a more lateral manner (and probably more recent phylogenetically) with the "limbic" area in the cerebellum. Cerebellum activation may also reflect the automatic motor response of emotional processing, such as facial expression or startle / withdrawal reflex. Pain processing mainly refers to anterior vermal lobe and hemispheric lobule VI (52).

The major finding of cerebellar involvement in SCH with Andreasen's hypothesis of 'cognitive dysmetria' suggests that the dysfunction in the cortico-cerebellar-thalamic-cortical circuit may be associated with generalized disorders in the transmission and processing of information in schizophrenia, leading to impaired coordination of mental activities. This, in turn, is associated with affective tone, deficits in the recognition of emotions and social difficulties that may be related to alterations in emotions derived from the cerebellum, promoting mixed results for ToM (53).

Previous PET-CT and fMRI studies have reported heterogeneous functional connectivity of the cerebellum in schizophrenic patients (54,55), such as increased connectivity at rest in the sensory-motor networks (cerebellar-motor and cerebellar-auditory) (56), and other

studies showed reduction in the activation of cerebellar subregions during tasks and learning (57,58,59). ¹H-spectroscopic magnetic resonance studies revealed a decrease in N-acetylaspartate (NAA) and creatine in the cortex of the anterior vermis, inferring changes in the integrity of neurons, dendrites and axons (60, 61).

This study also reinforced previous findings of increased perfusion and metabolism of glucose in the putamen and caudate nucleus in schizophrenic and the effect of antipsychotics in these areas (62,63). The basal ganglia is replete with dopamine receptors, a target of neuroleptic action points.

Although it is limited to assess cause and effect with the design of the present study, this report points out the need of large longitudinal studies with the application of challenge paradigms to better define the cerebellum function in the pathophysiology of the disease.

This study has several limitations, such as the small sample size, group heterogeneity (different years of illness and different drug regimens) and fMRI technique (ASL through pixel count instead of T1 volume of the patients). However, it evidenced the role of cerebellum among brain circuits involved in social cognition and executive function in schizophrenia. Additional studies are suggested with larger sample sizes for better definition of ASL findings in schizophrenic patients to improve innovative therapeutics to compensate executive and social cognition deficits in schizophrenia, including cerebellum as a key point to focal stimulation or inhibition techniques, such as rTMS, tDCS and tPBM.

8. Conclusion

Despite the limitations of the study, it provided insights about brain areas and circuits involved in the cognitive impairment of schizophrenia, suggesting that the dysfunction in the connectivity of cerebellar hemispheres with other cortical and subcortical circuits plays an

important role in the cognitive impairment of schizophrenic patients, especially with regard to social cognition. Thus, these results bring new perspectives regarding the treatment of the disease through specific stimulation of these areas by means of magnetic, electrical or photonic stimulation (NIRS). This, if evidenced, it would make a great difference in the course of schizophrenia, allowing increased autonomy and rehabilitation of patients with diagnosis of schizophrenia in the society.

9.Acknowledgments

The authors thank all patients and healthy controls who participated in this study.

Declarations**Disclosure**

The authors of this manuscript have no conflicts of interest to disclose as described by the Cerebellum Journal.

Ethics approval

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The study was approved by the Bioethics Committee of Porto Alegre Clinic Hospital (Hospital de Clínicas de Porto Alegre-HCPA) (97771118.0.1001.5327).

Consent to participate

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Funding

None

10. References

1. Lippmann S, Manshadi M, Baldwin H, Drasin G, Rice J, Alrajeh S. Cerebellar vermis dimensions on computerized tomographic scans of schizophrenic and bipolar patients. *Am J Psychiatry*. 1982 May;139(5):667-8.
2. Dewan MJ, Pandurangi AK, Lee SH, Ramachandran T, Levy BF, Boucher M, Yozawitz A, Major L. Cerebellar morphology in chronic schizophrenic patients: a controlled computed tomography study. *Psychiatry Res*. 1983 Oct;10(2):97-103.
3. Rossi A, Stratta P, Mancini F, de Cataldo S, Casacchia M. Cerebellar vermal size in schizophrenia: a male effect. *Biol Psychiatry*. 1993 Mar 1;33(5):354-7.
4. Ichimiya T, Okubo Y, Suhara T, Sudo Y. Reduced volume of the cerebellar vermis in neuroleptic-naive schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001 Jan 1;49(1):20-7.
5. Loeber RT, Cintron CM, Yurgelun-Todd DA. Morphometry of individual cerebellar lobules in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2001 Jun;158(6):952-4.
6. Joyal CC, Pennanen C, Tiihonen E, Laakso MP, Tiihonen J, Aronen HJ. MRI volumetry of the vermis and the cerebellar hemispheres in men with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2004 Jul 30;131(2):115-24.
7. Okugawa G, Nobuhara K, Takase K, Kinoshita T. Cerebellar posterior superior vermis and cognitive cluster scores in drug-naive patients with first-episode schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2007;56(4):216-9.
8. Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry*. 2005 Dec;162(12):2233-45.
9. Reyes MG, Gordon A. Cerebellar vermis in schizophrenia. *Lancet*. 1981 Sep 26;2(8248):700-1.

10. Tran KD, Smutzer GS, Doty RL, Arnold SE. Reduced Purkinje cell size in the cerebellar vermis of elderly patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1998 Sep;155(9):1288-90.
11. Andreasen NC, Nopoulos P, O'Leary DS, Miller DD, Wassink T, Flaum M. Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol Psychiatry*. 1999 Oct 1;46(7):908-20.
12. Nopoulos PC, Ceilley JW, Gailis EA, Andreasen NC. An MRI study of cerebellar vermis morphology in patients with schizophrenia: evidence in support of the cognitive dysmetria concept. *Biol Psychiatry*. 1999 Sep 1;46(5):703-11.
13. Volz H, Gaser C, Sauer H. Supporting evidence for the model of cognitive dysmetria in schizophrenia--a structural magnetic resonance imaging study using deformation-based morphometry. *Schizophr Res*. 2000 Nov 30;46(1):45-56.
14. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. 1998 Jul;12(3):426-45.
15. Wiener D, Rybakowski J. Disturbances of social cognition in schizophrenia. *Psychiatr Pol*. 2006;40:205-218.
16. Prouteau A, Verdoux H, Briand C, Lesage A, Lalonde P, Nicole L, Reinhartz D, Stip E. Cognitive predictors of psychosocial functioning outcome in schizophrenia: a follow-up study of subjects participating in a rehabilitation program. *Schizophr Res*. 2005 Sep 15;77(2-3):343-53.
17. Amodio DM, Frith CD. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2006 Apr;7(4):268-77.
18. Van Overwalle F, Baetens K, Mariën P, Vandekerckhove M. Social cognition and the cerebellum: a meta-analysis of over 350 fMRI studies. *Neuroimage*. 2014;86:554-72.

19. Andreasen NC, Pierson R. The role of the cerebellum in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2008 Jul 15;64(2):81-8.
20. Baillieux H, De Smet HJ, Paquier PF, De Deyn PP, Mariën P. Cerebellar neurocognition: insights into the bottom of the brain. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008;110(8):763-73.
21. Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*. 2009 Jan 15;44(2):489-501.
22. Wang L, Zou F, Shao Y, Ye E, Jin X, Tan S, Hu D, Yang Z. Disruptive changes of cerebellar functional connectivity with the default mode network in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014 Dec;160(1-3):67-72.
23. Collin G, Hulshoff Pol HE, Haijma SV, Cahn W, Kahn RS, van den Heuvel MP. Impaired cerebellar functional connectivity in schizophrenia patients and their healthy siblings. *Front Psychiatry*. 2011 Dec 16;2:73.
24. Tien A, P Belmonte-de-Abreu. Wiscosin Card Sorting Test – WCST digital version, 1992.
25. Sanvicente-Vieira B, Kluwe-Schiavon B, Wearick-Silva LE, Piccoli GL, Scherer L, Tonelli HA, Grassi-Oliveira R. Revised Reading the Mind in the Eyes Test (RMET): Brazilian version. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2014;36(1):60-7.
26. Sanvicente-Vieira B, Brietzke E, Grassi-Oliveira R. Translation and adaptation of Theory of Mind tasks into Brazilian portuguese. *Trends Psychiatry Psychother*. 2012;34(4):178-85.
27. Wang Z, Aguirre GK, Rao H, Wang J, Fernández-Seara MA, Childress AR, Detre JA. Empirical optimization of ASL data analysis using an ASL data processing toolbox: ASLtbx. *Magn Reson Imaging*. 2008 Feb;26(2):261-9.

28. Elkis H, Gorestein C, Andrade L, Zuardi A. BPRS Ancora (BPRS-A): Diretrizes de uso, Estrutura fatorial e Confiabilidade da versão em português. A escala de Avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia. São Paulo Lemos. 2000;199-206.
29. Gray JA, Feldon J, Rawlins JNP, Hemsley DR, Smith AD. The neuropsychology of schizophrenia. *Behav Brain Sci.* 1991;14:1-20.
30. Frith CD. Consciousness, information processing and schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1979;134:225-35.
31. McGhie A, Chapman J. Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *Br J Med Psychol.* 1961;34:103-15.
32. Everett J, Lavoie K, Gagnon JF, Gosselin N. Performance of patients with schizophrenia on the Wisconsin Card Sorting Test (WCST). *J Psychiatry Neurosci.* 2001;26(2):123-30.
33. Irani F, Platek SM, Panyavin IS, Calkins ME, Kohler C, Siegel SJ, Schachter M, Gur RE, Gur RC. Self-face recognition and theory of mind in patients with schizophrenia and first-degree relatives. *Schizophr Res.* 2006 Dec;88(1-3):151-60.
34. Chen J. Face recognition as a predictor of social cognitive ability: Effects of emotion and race on face processing. *Asian Journal of Social Psychology.* 2014;17(1):61-9.
35. MacCann C, Fogarty G J, Zeidner M, Roberts RD. Coping mediates the relationship between emotional intelligence (EI) and academic achievement. *Contemporary Educational Psychology.* 2011;36(1):60-70.
36. Jesus Junior AG, Noronha AP. Inteligência emocional e provas de raciocínio: Um estudo correlacional (Emotional intelligence and reasoning tests: A correlational study). *Psicologia: Reflexão e Crítica.* 2007;20(3):480-9.

37. Li TS, Liu CM, Liu CC, Hsieh MH, Lin YT, Wang EN, Hwang TJ, Chou TL. Social cognition in schizophrenia: A network-based approach to a Taiwanese version of the Reading the Mind in the Eyes test. *J Formos Med Assoc.* 2019 Sep 24.
38. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr Res.* 2009 Apr;109(1-3):1-9.
39. Charernboon T, Patumanond J. Social Cognition in Schizophrenia. *Ment Illn.* 2017;9(1):7054.
40. Botez MI, Botez T, Elie R, Attig E. Role of the cerebellum in complex human behavior. *Ital J Neurol Sci.* 1989 Jun;10(3):291-300.
41. Kelly RM, Strick PL. Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *J Neurosci.* 2003 Sep 10;23(23):8432-44.
42. Leiner HC, Leiner AL, Dow RS. Does the cerebellum contribute to mental skills? *Behav Neurosci.* 1986 Aug;100(4):443-54.
43. Middleton FA, Strick PL. Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science.* 1994 Oct 21;266(5184):458-61.
44. Schmahmann JD. An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function. *Arch Neurol.* 1991 Nov;48(11):1178-87.
45. Schmahmann JD, Pandya DN. The cerebrocerebellar system. *Int Rev Neurobiol.* 1997;41:31-60.
46. Voogd J, Glickstein M. The anatomy of the cerebellum. *Trends Neurosci.* 1998 Sep;21(9):370-5.
47. D'Angelo E, Casali S. Seeking a unified framework for cerebellar function and dysfunction: from circuit operations to cognition. *Front Neural Circuits.* 2013;6:116.

48. Rankin KP, Gorno-Tempini ML, Allison SC, Stanley CM, Glenn S, Weiner MW, Miller BL. Structural anatomy of empathy in neurodegenerative disease. *Brain*. 2006 Nov;129(Pt 11):2945-56.
49. Schmahmann JD. The cerebellar cognitive affective syndrome: clinical correlations of the dysmetria of thought hypothesis. *Int Rev Psychiatry*. 2001;13(4):313-22.
50. Ferrucci R, Giannicola G, Rosa M, Fumagalli M, Boggio PS, Hallett M. Cerebellum and processing of negative facial emotions: cerebellar transcranial DC stimulation specifically enhances the emotional recognition of facial anger and sadness. *Cogn Emot*. 2011;26(5):786-99.
51. Park JY, Gu BM, Kang DH, Shin YW, Choi CH, Lee JM, Kwon JS. Integration of cross-modal emotional information in the human brain: an fMRI study. *Cortex*. 2010 Feb;46(2):161-9.
52. Adamaszek M, D'Agata F, Ferrucci R, Habas C, Keulen S, Kirkby KC, Leggio M, Mariën P, Molinari M, Moulton E, Orsi L, Van Overwalle F, Papadelis C, Priori A, Sacchetti B, Schutter DJ, Styliadis C, Verhoeven J. Consensus Paper: Cerebellum and Emotion. *Cerebellum*. 2017 Apr;16(2):552-76.
53. Mothersill O, Knee-Zaska C, Donohoe G. Emotion and Theory of Mind in Schizophrenia-Investigating the Role of the Cerebellum. *Cerebellum*. 2016 Jun;15(3):357-68.
54. Marcinkiewicz M, Morcos R, Chretien M. CNS connections with the median raphe nucleus: retrograde tracing with WGA-apoHRP Gold complex in the rat. *J Comp Neurol*. 1989;289(1):11-35.
55. Fox E, Lester V, Russo R, Bowles RJ, Pichler A, Dutton K. Facial expressions of emotion: are angry faces detected more efficiently? *Cogn Emot*. 2000;14(1):61-92.

56. Grimaldi G, Argyropoulos GP, Boehringer A, Celnik P, Edwards MJ, Ferrucci R. Non-invasive cerebellar stimulation—a consensus paper. *Cerebellum*. 2014;13(1):121-38.
57. Dae-Jin Kim, Lisa Bartolomeo, M76. Abnormal Cortico-Cerebellar Resting-State Connectivity in Sensory-Motor Networks in Schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin*, Volume 43, Issue suppl_1, 1 March 2017, Page S238.
58. Wang SSH, Kloth AD, Badura A. The cerebellum, sensitive periods, and autism. *Neuron*. 2014;83:518-32.
59. Morewedge CK. Negativity bias in attribution of external agency. *J Exp Psychol Gen*. 2009;138(4):535-45.
60. Siegel A, Roeling TA, Gregg TR, Kruk MR. Neuropharmacology of brain-stimulation-evoked aggression. *Neurosci Biobehav Rev*. 1999;23(3):359-89.
61. Supple WF, Kapp BS. The anterior cerebellar vermis: essential involvement in classically conditioned bradycardia in the rabbit. *J Neurosci*. 1993;13:3705-11.
62. Ongür D, Lundy M, Greenhouse I, Shinn AK, Menon V, Cohen BM, Renshaw PF. Default mode network abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2010 Jul 30;183(1):59-68.
63. Sedvall G, Fyrö B, Nybäck H, Wiesel FA, Wode-Helgødt B. Mass fragmentometric determination of homovanillic acid in lumbar cerebrospinal fluid of schizophrenic patients during treatment with antipsychotic drugs. *J Psychiatr Res*. 1974;11:75-80.

11 Tables

Table 1. Sample Analysis.

	Schizophrenic (n=20) Mean and SD	Healthy Controls (n=20) Mean and SD	p
Age ^a	31.5 ± 6.2	31.0 ± 6.6	p = 0.349
Schooling ^a (Years of Schooling)	8.3 ± 2.3	8.5 ± 2.0	p = 0.707
Marital Status (Single / Married)	17/3	11/9	p = 0.050
Drug Use (Yes/No)	7/13	0/20	p = 0.002
Family History for Mental Illness (Yes /No)	11/9	4/16	p = 0.048
Years of Disease ^a	9.9 ± 6.8	-	
Illness Onset ^a	20.9 ± 3.9	-	
Hospitalization (Yes/No)	17/3	-	
Hospital Stay ^b	20	-	
Medication Years ^a	7.8 ± 6.8	-	
BPRS-A ^a	37.2 ± 16.4	-	

* (p<0.05) ^a = mean; ^b = median

Table 2: Cognition tests Scores

	Schizophrenic (n=20) Mean and SD	Healthy Controls (n=20) Mean and SD	p
WSCT: Perserverative Response	37.8 ± 15.8	19.4 ± 10.5	p=0.001
WSCT: Complete Categories	1.2 ± 1.3	6.4 ± 3.8	p=0.001
WSCT: Conceptual Response	25.7 ± 16.5	62.4 ± 19.7	p=0.003
RMET	15.0 ± 6.1	23.7 ± 4.3	p = 0.034
ToM Stories Total Scores	30.3 ± 6.3	43.7 ± 3.9	p = 0.026
ToM Sotries Mnemonic domain	8.9 ± 1.7	11.5 ± 0.6	p= 0.031
ToM Stories False order domain	5.0 ± 2.4	9.7 ± 1.5	p = 0.045
ToM Stories Reality domain	8.5 ± 2.8	12.5 ± 1.8	p = 0.038
ToM Stories Inference domain	7.8 ± 1.6	9.8 ± 1.5	p=0.016

* (p<0.05)

Table 3: Qualitative ASL Analysis:

	Schizophrenia Mean and SD	Healthy Control Mean and SD	p
RFL	1.4 ± 0.5	1.6 ± 0.6	0.088
LFL	1.5 ± 0.5	1.7 ± 0.6	0.090
RPL	1.5 ± 0.6	1.7 ± 0.6	0.800
LPL	1.6 ± 0.5	1.7 ± 0.5	0.667
RTL	1.5 ± 0.6	1.7 ± 0.7	0.657
LTL	1.4 ± 0.6	1.6 ± 0.5	0.273
ROL	1.5 ± 0.5	2.0 ± 0.5	0.178
LOL	1.5 ± 0.5	1.7 ± 0.5	0.178
RIL	1.5 ± 0.6	1.6 ± 0.5	1.000
LIL	1.5 ± 0.6	1.7 ± 0.5	1.000
RTh	1.8 ± 0.6	1.7 ± 0.6	0.816
LTh	1.8 ± 0.6	1.7 ± 0.6	0.816
RSt	1.6 ± 0.5	1.4 ± 0.5	0.178
LSt	1.6 ± 0.5	1.4 ± 0.5	0.178
RCER	2.0 ± 0.6	1.8 ± 0.7	0.571
LCER	2.0 ± 0.6	1.8 ± 0.7	1.000

*(p<0.05). RFL= Right Frontal Lobe, LFL= Left Frontal Lobe; RPL=Right Parietal Lobe; LPL=Left Parietal Lobe, RTL= Right Temporal Lobe, LTL=Left Temporal Lobe, ROL=Right Occipital Lobe, LOL=Left Occipital Lobe, RI= Right Insula, LI= Left Insula, RTh= Right Thalamus, LTh= Left Thalamus, RSt= Right Striatum, LSt=Left Striatum, RCER=Right Cerebellum, LCER=Left Cerebellum.

Table 4: Quantitative ASL Analysis.

	Schizophrenic	Healthy Control	
FL	Mean and SD	Mean and SD	P
RPCG	116.1 ± 6.7	125.0 ± 7.0	0.215
LPCG	116.6 ± 7.2	122.6 ± 7.5	0.152
RFLC	151.0 ± 9.2	152.9 ± 9.0	0.013
LFLC	152.0 ± 6.3	154.0 ± 6.7	0.026
WMRFL	121.1 ± 7.7	130.8 ± 7.4	0.841
WMLFL	121.8 ± 7.2	130.0 ± 7.3	0.836
PL			
RPoCG	126.2 ± 8.2	130.0 ± 8.5	0.377
LPoCG	124.9 ± 7.8	131.0 ± 7.9	0.185
WMRPL	124.6 ± 7.3	127.2 ± 7.4	0.478
WMLPL	127.7 ± 7.6	131.2 ± 8.0	0.316
TL			
RTLc	158.1 ± 9.0	163.8 ± 9.2	0.501
LTLc	165.2 ± 8.0	166.5 ± 8.3	0.357
RH	150.8 ± 7.3	166.1 ± 7.0	0.035
LH	153.5 ± 7.3	164.2 ± 6.5	0.312
ACG	170.3 ± 6.8	178.2 ± 7.0	0.312
PCG	155.6 ± 5.4	168.1 ± 5.1	0.058
IL			
RIL	160.5 ± 6.4	169.2 ± 5.8	0.116
LIL	159.4 ± 6.0	175.0 ± 6.2	0.031
OL			
WMROL	123.7 ± 7.8	129.8 ± 8.0	0.131
WMLOL	153.9 ± 8.0	130.9 ± 7.6	0.288
ROLC	151.47 ± 7.3	166.5 ± 7.0	0.047
LOLC	153.9 ± 7.7	164.0 ± 7.4	0.179
RTh	160.5 ± 6.5	157.8 ± 6.8	0.060
LTh	162.5 ± 7.3	157.5 ± 7.7	0.057
RPut	178.5 ± 7.6	165.1 ± 7.3	0.085
LPut	174.8 ± 6.8	158.6 ± 6.6	0.034
Cerebellum			
RCER	170.0 ± 8.4	164.0 ± 7.3	0.050
LCER	178.4 ± 8.0	168.0 ± 7.0	0.085

*(p<0.05) RPCG=Right Precentral Gyrus; LPCG=Left Precentral Gyrus; RFLC =Right Frontal Lobe Cortex; LFLC=Left Frontal Lobe Cortex; WMRFL=White Matter of Right Frontal Lobe; WMLFL=White Matter of Left Frontal Lobe; PL=Parietal Lobe; RPoCG= Right Postcentral Gyrus; LPoCG=Left Postcentral Gyrus; WMRPL= White Matter of Right Parietal Lobe; WMLPL = White Matter of Left Parietal Lobe; TL =Temporal Lobe; RTLc=Right Temporal Lobe cortex; LTLc=Left Temporal Lobe Cortex; RH=Right Hippocampus; LH=Left Hippocampus; ACG=Anterior cingulate gyrus; PCG=Posterior Cingulate Gyrus; IL= Insular Lobe; RIL= Right Insular Lobe; LIL=Left Insular Lobe; OL=Occipital Lobe; WMROL= White Matter of Right Occipital Lobe; WMLOL= White Matter of Left Occipital Lobe; ROLC=Right Occipital Lobe Cortex; LOLC=Left Occipital Lobe Cortex; RTh= Right Thalamus; LTh = Left Thalamus; RPut = Right Putamen; LPut=Left Putamen; RCER= Right Cerebellar Hemisphere, LCER = Left Cerebellar Hemisphere.

Table 5: Atypical antipsychotic use and quantitative ASL

Levene's Test for equality of Variance

	F	Sig ¹	Assumptions ^a
--	---	------------------	--------------------------

RTL	5.165	0.036	NA
RH	6.152	0.023	NA
PCG	6.510	0.020	NA
RIL	5.921	0.026	NA
LIL	9.349	0.007	NA
LTh	5.687	0.028	NA
LPut	4.228	0.049	NA

¹ Note: if Sig value is larger than 0.05, equal variances assumed (A) and if p=0.05 or less, equal variances not assumed (NA). RTL = Right Temporal Lobe; RH=Right Hippocampus; PCG= Posterior Cingulate Gyrus; RI=Right Insula Lobe ; LI= Left Insula Lobe; LTh= Left Thalamus; LPut= Left Putamen.

12 Figures

Fig 01: Qualitative Quantification

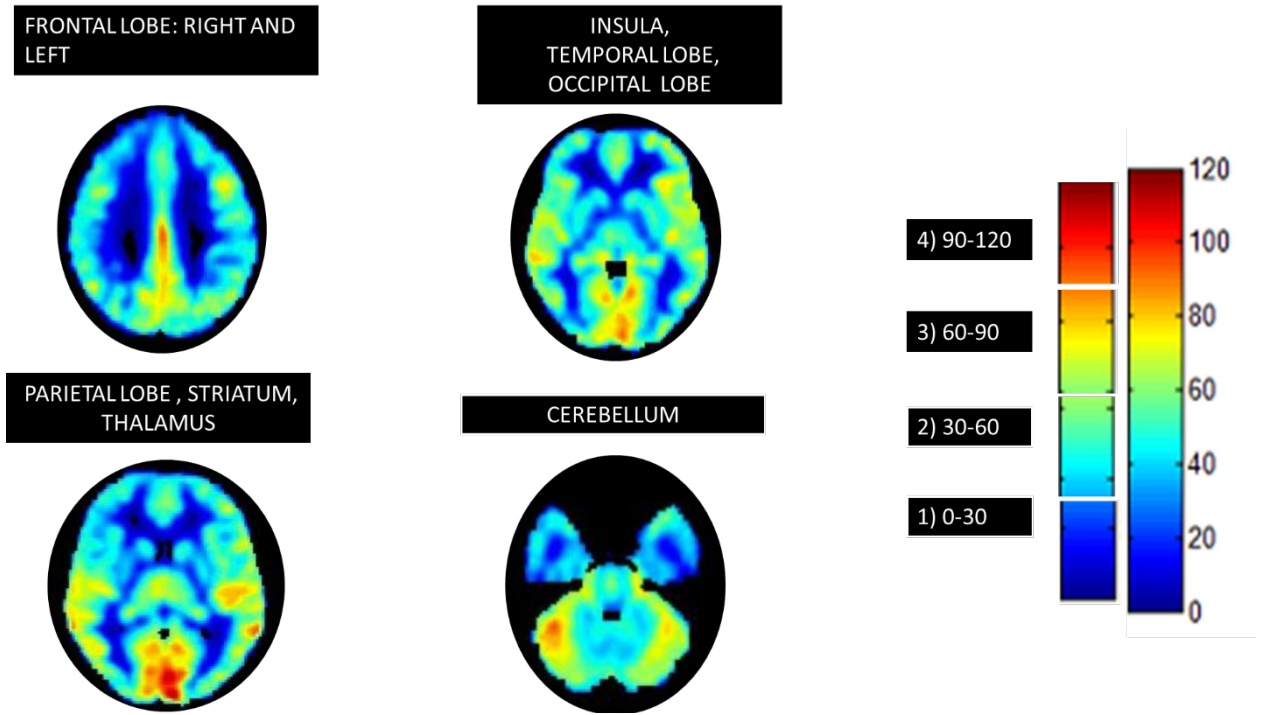


Fig 02: ToMS x RMET correlation

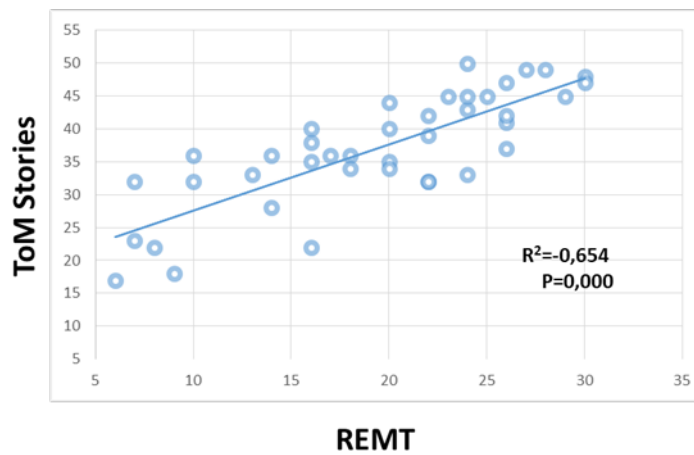


Fig 03: ToMS x WSCT Correlation -Perserverative responses

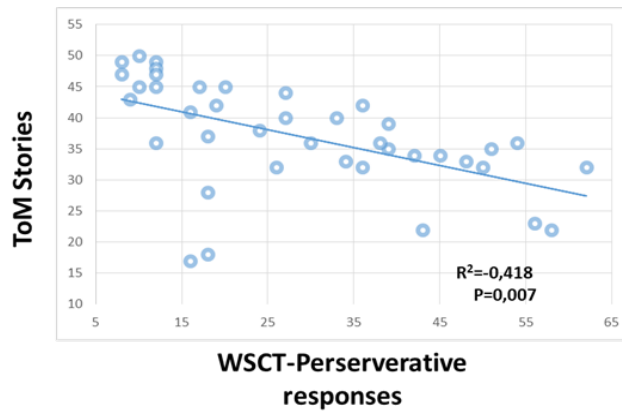


Fig 04: RMET x WSCT Correlation - Perseverative responses

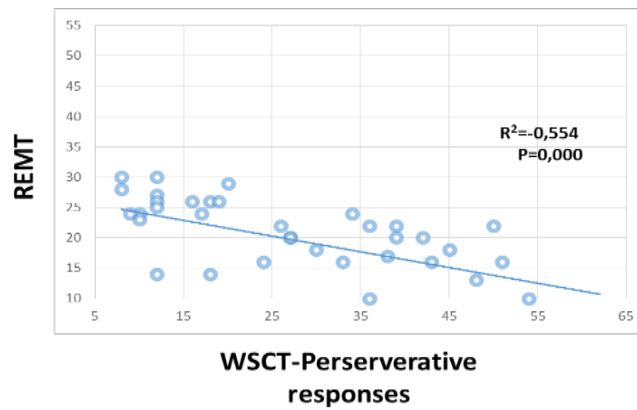


Fig 05: ToMS x WSCT correlation - Complete Categories

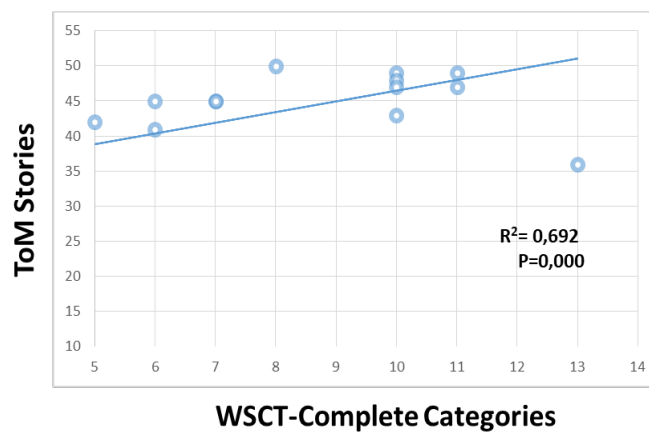


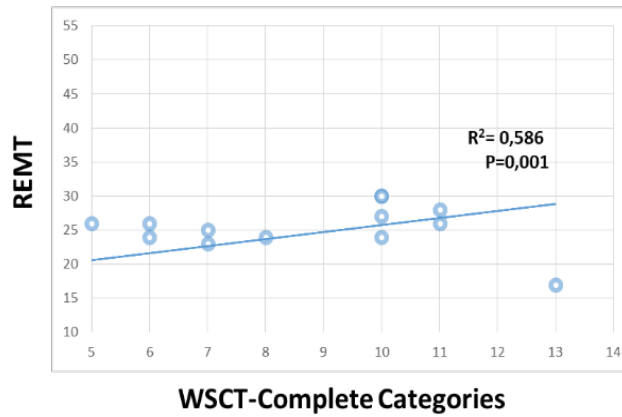
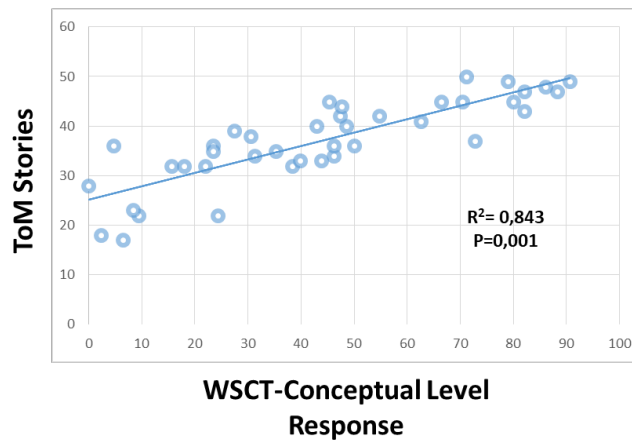
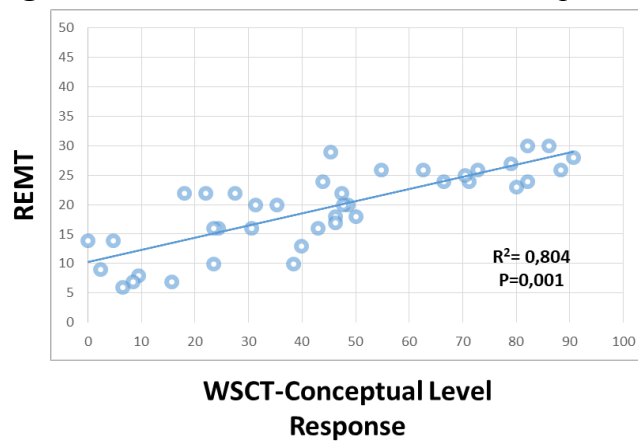
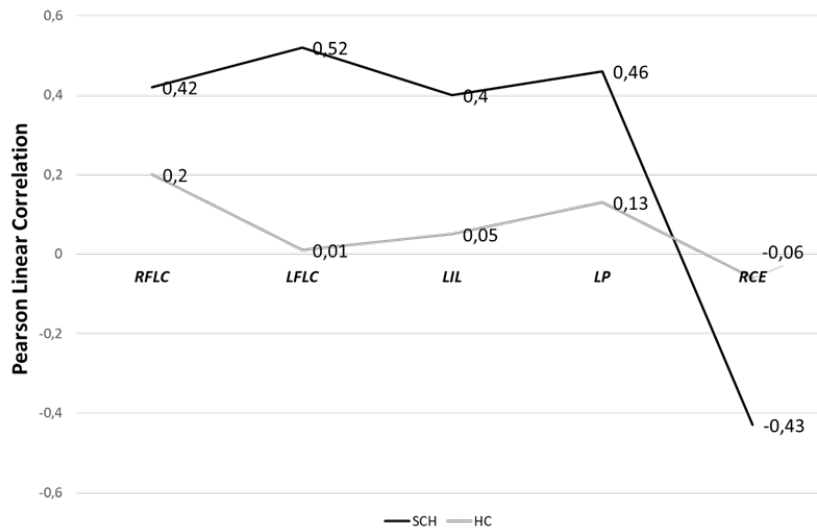
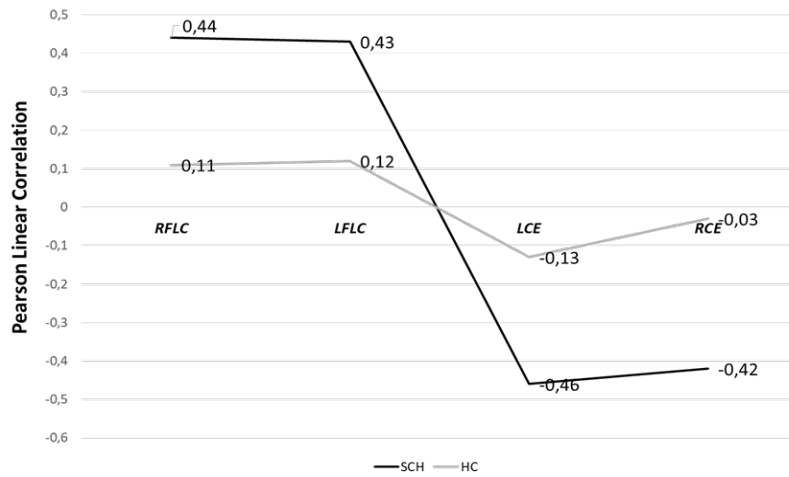
Fig 06: RMET x WSCT correlation - Complete Categories**Fig 07:** ToMS x WSCT correlation - Conceptual Level Response**Fig 08:** RMET x WSCT correlation - Conceptual Level Response

Fig 09: Pixels count x WSCT correlation – Complete Categories



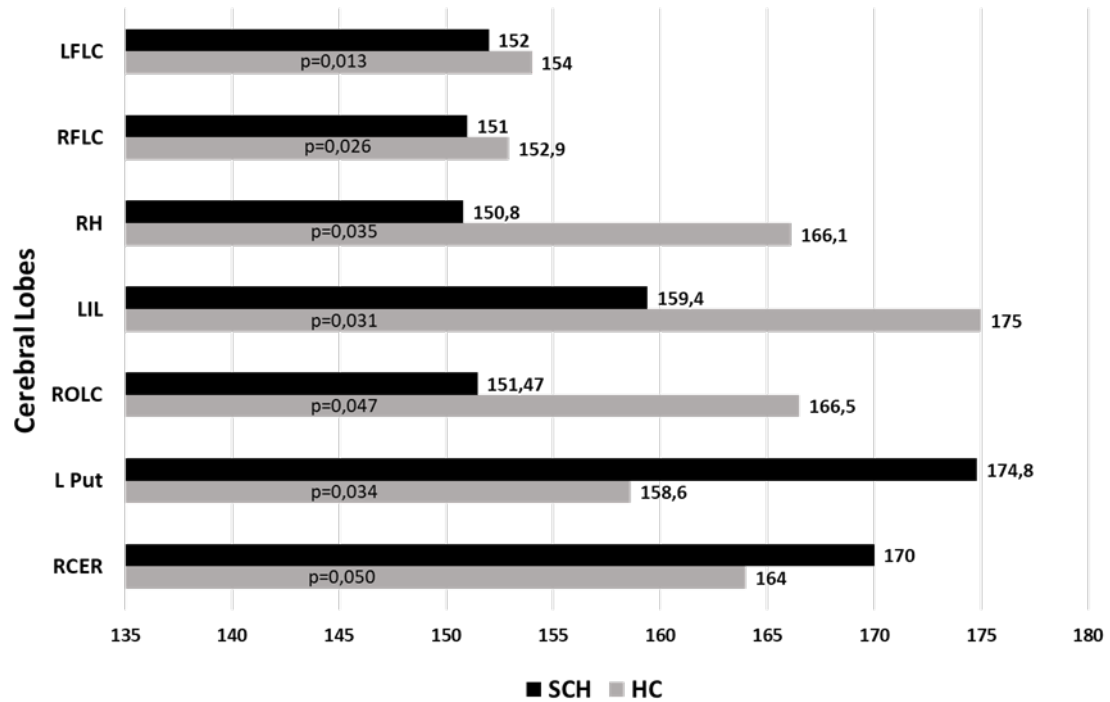
*(p<0.05). RFLC= Right Frontal Lobe Cortex; LFLC= Left Frontal Lobe Cortex; LIL= Left Insula Lobe; LP= Left Putamen ; RCE = Right Cerebellum Hemisphere.

Fig 10: Pixels count x ToM Stories correlation



*(p<0.05). RFLC= Right Frontal Lobe Cortex; LFLC= Left Frontal Lobe Cortex; LCE = Left Cerebellum Hemisphere; RCE = Right Cerebellum Hemisphere.

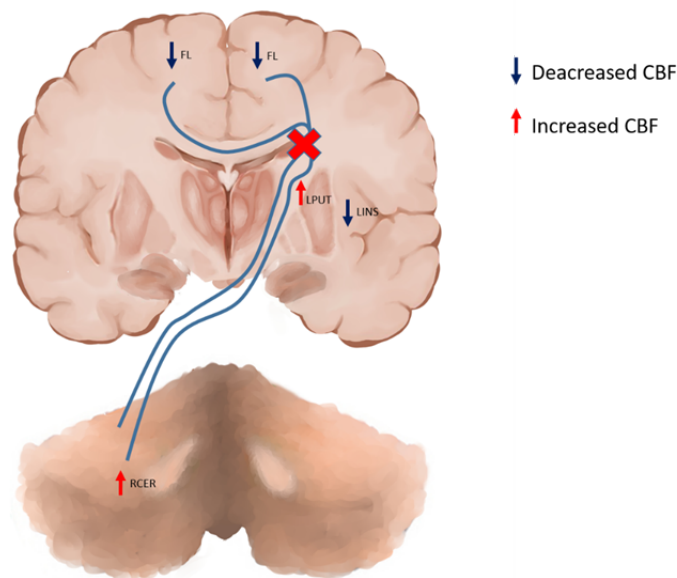
Fig 11 Pixel count and Cerebral Lobes: Statistical Significance



*(p<0.05). LFCL= Left Frontal Lobe Cortex; RFLC= Right Frontal Lobe Cortex; RH=Right Hippocampus, LIL=Left Insula Lobe; ROLC=Right Occipital Lobe Cortex; L Put= Left Putamen; RCER= Right Cerebellum Hemisphere.

Fig 12 CBF on the Working memory test and connections between cerebellum and supratentorial cortex.

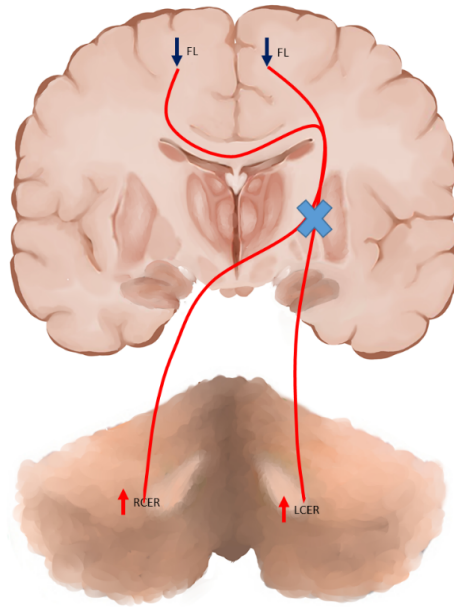
Working Memory



Martina E. De las

Fig 13 CBF on the ToM Stories test and connections between cerebellum and supratentorial cortex

ToM Stories



↓ Decreased CBF
↑ Increased CBF

Martina G. De Bias