



Atividade eletrodérmica na esquizofrenia e doença de Alzheimer. Uma revisão

Eletrodermal activity in Schizophrenia and Alzheimer's disease: A review

Eleomar Ziglia Lopes - Machado

Doutor em Ciências Médicas, Área Saúde Mental – USP e professor na FAI.

Francisco Silveira Guimarães

Professor Associado da Faculdade Medicina Ribeirão Preto – USP.

Francisco de Assis Carvalho do Vale

Professor Assistente Doutor da Faculdade Medicina Ribeirão Preto – USP.

Jaime Eduardo Cecílio Hallad

Professor Assistente Doutor Faculdade Medicina Ribeirão Preto – USP.

Antônio Waldo Zuardi

Professor Titular de Psiquiatria Faculdade de Medicina Ribeirão Preto - USP

Resumo

Fez-se revisão na literatura sobre alterações da atividade eletrodérmica na esquizofrenia e doença de Alzheimer, enfocando, nesta última, também outros aspectos da atividade autonômica. Observaram-se evidências a favor da existência de uma dicotomia neurofuncional autonômica e central entre esquizofrênicos eletrodermicamente **responsivos** e **não responsivos** ou **hipor-responsivos**. Os trabalhos aqui revistos sugerem que: a) no caso da esquizofrenia, o déficit eletrodérmico parece ser projeção periférica de um déficit ou disfunção central e que tal déficit não é específico desta doença, podendo ocorrer especialmente em pacientes depressivos e até em voluntários presumivelmente saudáveis; e b) na doença de Alzheimer parece ocorrer um déficit autonômico geral que incluiria um provável déficit eletrodérmico. Entretanto, poucos pesquisadores têm estudado a hiporresponsividade eletrodérmica na doença de Alzheimer e futuros estudos são aguardados

para melhor elucidar a neurofi-siopatologia autonômica desta última doença.

Palavras-chave

esquizofrenia – doença de Alzheimer – atividade eletrodérmica – resposta galvânica da pele – condutância da pele.

Abstract

Electroderma activity in schizophrenia and Alzheimer' disease (AD) was revised. In AD, other aspect of the autonomic activity was studied. There is experimental evidence pointing to the occurrence of a central and autonomic neurofunctional dichotomy between responsive and no responsive schizophrenics. The studies of this revision suggest: a) the electrodermal deficit in schizophrenics may be a peripheral projection of a central dysfunction. On the other hand, this deficit is not specific to schizophrenia. It may occur in depressive patients and in presumable healthy



volunteers. B) In AD, the works suggest the existence of a general autonomic deficit, including an electrodermal deficit. At the moment, the autonomic neurophysiopathology of AD is obscure, and more studies in this research area are necessary.

Key-words

Schizophrenia - Alzheimer' disease-electrodermal activity – galvanic skin response – skin conductance.

Introdução

O objetivo desta revisão foi estudar a atividade eletrodérmica na esquizofrenia e doença de Alzheimer, doenças que foram um verdadeiro flagelo para a humanidade no século que acaba de findar (e que, certamente, também o foram nos séculos anteriores, embora ainda não descritas). Pantelis, Barnes e Nelson (1992) chamaram a atenção para algumas similaridades existentes entre a síndrome esquizofrênica tipo II de CROW (1980) e certas demências subcorticais (tais similaridades envolvem os aspectos clínicos, os déficits neuropsicológicos, a patologia, a bioquímica e os dados a partir de estudos utilizando técnicas de imagem cerebral). Como se sabe, a doença de Alzheimer, na sua fase inicial, provoca lesões que ficam restritas ao lobo límbico e áreas subcorticais (TOMAZ, 1996). Realmente, além dos déficits cognitivos observados nas demências (como a de Alzheimer) e na esquizofrenia (BREIER, 1999), estas doenças também apresentam outros déficits, incluindo disfunções autonômicas. Assim, tanto na esquizofrenia (ZAHN; FRITH; STEINHAEUER, 1991) como na doença de Alzheimer (WANG et al., 1994) foram encontradas anormalidades, tanto para

o lado do sistema nervoso simpático como do parassimpático. Embora outras variáveis autonômicas, como a frequência cardíaca, volume de sangue digital (dos dedos das mãos) e pupilografia, tenham sido estudadas, especialmente na esquizofrenia (ZAHN; CARPINTER; McGLASHAN, 1981; ZAHN, FRITH; STEINHAEUER, 1991; BERNSTEIN et al., 1981), sem dúvida, a medida mais universalmente usada para medir a atividade simpática do sistema nervoso autônomo em pacientes psiquiátricos é a condutância elétrica da pele. Segundo Dawson et al. (1994) **ela se diferencia das outras medidas autonômicas porque é mediada por processos simpáticos mais do que por uma combinação de processos simpáticos e parassimpáticos.**

A condutância elétrica da pele ou **electrodermal activity** (EDA), descoberta há mais de um século (FÉRRÉ, 1888), foi inicialmente registrada como resistência e, posteriormente, como condutância da pele (sendo a condutância a recíproca da resistência). A EDA representa a atividade secretória ou pré-secretória (LADER, 1975) das glândulas sudoríparas, face à ação periférica de fibras simpáticas colinérgicas (FOWLES, 1986; SHIELDS et al., 1987).

A EDA é comumente agrupada em dois componentes: **tônico e fásico**. Os índices tônicos dizem respeito às medidas não relacionadas ao momento da apresentação de um estímulo e são de dois tipos: o nível basal de condutância (**skin conductance level** ou SCL), que representa a condutância elétrica absoluta da pele; e a frequência das chamadas flutuações espontâneas (**spontaneous fluctuations** ou SF), que são deflexões positivas na condutância cutânea não relacionada à apresentação do estímulo. Estas medidas tônicas podem ser monitorizadas normalmente durante um período de repouso pré-estimulação, como também em outros períodos



de tempo pré-selecionados durante um experimento, por exemplo, durante as apresentações de tons. O componente fásico é representado pela resposta de condutância da pele e consiste de aumentos transitórios na condutância, que ocorrem dentro de períodos de tempo especificados que se seguem à apresentação do estímulo sensorial. Suas principais características incluem **latência, amplitude e meia-vida de recuperação** (tempo que a resposta leva para recuperar 50% da amplitude de pico). A taxa de recuperação pode ser medida determinando a razão constante, numa equação exponencial, que presumivelmente descreve o **braço** de recuperação da resposta (EDEL-BERG, 1970; 1975; VENABLES, 1974). Assim, a resposta de orientação autonômica, da qual a resposta de orientação de condutância da pele ou **skin conductance orienting response** (SCOR) é um componente, reflete a atividade fásica do sistema nervoso simpático, diante de um estímulo sensorial. Acredita-se que a resposta de orientação e sua componente, SCOR, reflitam a capacidade de atenção para o processamento de um estímulo novo, inesperado ou significativo (SOKOLOV, 1963; BERNSTEIN & TAYLOR, 1979; ÖHMAN, 1979).

Uma importante característica da SCOR é sua taxa de habituação. Ela corresponde à rapidez com que a resposta desaparece depois de repetidas apresentações do estímulo. Considera-se que ocorra habituação quando três sucessivas apresentações de estímulo falham em eliciar uma resposta (SIDDLE; STEPHENSON; SPINKS, 1983; DAWSON & NUECHTERLEIN, 1984). Também o declínio da frequência de SFs durante o período de repouso pré-estimulação pode ser interpretado como habituação autonômica a um ambiente estático ou a um estímulo interno (HOLLISTER et al., 1994).

Sobre o controle psicofisiológico da EDA, vários estudos de lesão cerebral e estimulação em animais, como também com pacientes com lesões cerebrais, convergiram para uma série de regiões encefálicas, possivelmente envolvidas no controle da SCOR, desde regiões subcorticais até o neocórtex. Ênfase especial foi dada ao sistema límbico, conforme já havia sido ressaltado por Venables e Christie (1973). Assim, inúmeros trabalhos pesquisaram o substrato neuroanatômico da EDA como sendo: pré-frontal (frontal), parietal e giro cingulado anterior (BAGSHAW; KIMBLE; PRIMBAM, 1965; LURIA; HOMSKAYA, 1970; TRANEL & DAMASIO, 1994; SEQUEI-RA; HAM'RAMED; ROY, 1995; GRUENIN-GER et al., 1965; DAWSON, 1990; CRIT-CHLEY et al., 2000); regiões da ponte (estendendo-se pelo complexo reticular ativador do tronco cerebral), do lobo temporal e da amígdala (BLOCH & BONVALLET, 1960; BAGSHAW; KIMBLE; PRIMBAM, 1965; BAGSHAW & BENZIES, 1968; LANG; TUOVINEN; VAL-LEALA, 1964; DALLAKYAN; LATASH; PO-POVA, 1970; RAINE; REYNOLDS; SHEARD, 1991; HAZLETT et al., 1993); hipotálamo anterior, posterior e medial (WANG, 1964; EDELBERG, 1972; VENABLE & CHRISTIE, 1973; BLOCH & BONVALLET, 1960; SE-QUEIRA & ROY, 1993) e hipocampo (YOKADA; SATO; FUJIMORI, 1963; BAG-SHAW; KIMBLE; PRIMBAM., 1965; KAYE & PEARCE, 1987; HAZLETT et al., 1993).

Alguns destes trabalhos merecem, pela sua importância, uma melhor descrição. Desta forma, o trabalho de Bagshaw, Kimble e Primbam (1965), mais tarde reproduzido por Bagshaw e Benzies (1968), mostrou que lesões da amígdala em macacos aboliam a SCOR. Por outro lado, estimulação da amígdala em gatos produzia alterações nos níveis de potenciais da pele (LANG; TUOVINEN; VALLEALA,



1964). No homem, a destruição do lobo temporal médio-basal (especialmente a amígdala) resultava em redução da SCOR (DALLAKYAN; LATASH; POPOVA, 1970). No que se refere ao hipocampo, sua estimulação em gatos anestesiados resultava em inibição das SCORs (YOKADA; SATO; FUJIMORI, 1963); já lesões bilaterais do hipocampo em macacos não afetaram as SCORs (BAGSHAW; KIMBLE; PRIMBAM., 1965). Assim, poder-se-ia sugerir um possível papel inibitório do hipocampo sobre a EDA.

Já em relação ao lobo frontal, Bagshaw, Kimble e Primbam (1965) mostraram que a ressecção do córtex frontal lateral em macacos reduzia a SCOR; e lesões pré-frontais dorsolaterais aboliam a SCOR (GRUENINGER et al., 1965). Em humanos, foi observado que pacientes com lesão frontal tinham redução de SCORs (LURIA & HOMSKAIA, 1970). Estes estudos com lobo frontal, já na década de 60, indicavam uma influência excitatória pré-frontal (especialmente da área pré-frontal lateral) sobre a SCOR.

Sequeira, Ham'Ramed e Roy (1995) encontraram evidências, no gato, a favor de um controle da EDA (controle fino **sudomotor**) a partir do córtex somatomotor fronto-parietal, via piramidal e córtico-retículo-espinhal. Porém, a influência direta seria pelo trato piramidal. Um estudo recente, associando a EDA com assimetrias decorrentes de ativação cortical ao EEG, em indivíduos normais, aponta para um controle cortical frontal (dorsolateral e orbital) na modulação da EDA (PAPOUSEK & SCHULTER, 2001).

Tranel e Damásio (1994) publicaram um estudo sobre EDA, utilizando 36 pacientes com variadas lesões cerebrais. Relataram que havia associação entre déficit de EDA e lesões nas regiões frontal ventromedial (bilateralmente),

pré-frontal dorsolateral (bilateralmente), parietal inferior direita e giro cingulado anterior (bilateralmente). Estudo recente, feito por Critchley et al. (2000), usando técnica de neuroimagem com ressonância magnética funcional, veio corroborar este achado: eles observaram associação entre aumento de EDA e ativação do córtex orbitofrontal direito, da área insular anterior direita, giro lingual (ou occipito-temporal medial) esquerdo, giro fusiforme direito, cerebelo esquerdo, córtex pré-frontal medial bilateral e lobo parietal inferior direito. Também associaram atividade na área pré-frontal medial bilateral, córtex orbitofrontal direito e córtices visuais extrastriatais bilaterais com a geração e representação aferente de discretas SCORs. Estes autores sugerem que áreas implicadas na emoção e na atenção estejam diferencialmente envolvidas na geração e representação de respostas periféricas de adaptação, no caso, SCORs.

Assim, há autores, como Sponheim et al. (2001), que consideram as alterações eletrodérmicas como um dos índices biológicos que poderiam contribuir para uma classificação das desordens mentais mais válidas que a obtida pelos sistemas de critérios diagnósticos correntes (p/ ex. DSM-IV).

A Atividade Eletrodérmica na Esquizofrenia.

Gruzelier e Venables (1972), pela primeira vez num mesmo experimento, descreveram que havia duas amostras heterogêneas de esquizofrênicos: os eletrodermicamente **responsivos** e os **não responsivos**. Entre os responsivos, duas anormalidades são freqüentemente relatadas: exacerbação dos níveis de SCL e aumento excessivo das SF (HAZLLET et al., 1997b; IACONO; FICKEN; BEISER, 1999). Outras anormalidades relatadas são: déficit de habituação



(KARNIOL; PIEDRABUENA; SAMANIEGO, 1986; BOUCSEIN, 1992) ou rápida habituação (KIM et al., 1993; DAWSON & HAZLETT, 1991), além de uma rápida recuperação da resposta (ZAHN et al., 1981), inclusive com crianças de alto-risco genético à esquizofrenia (MEDNICK & SCHULSINGER, 1968; MEDNICK, 1966; 1971), embora haja contradição entre os resultados encontrados na literatura (PRENTKY; SALZMAN; KLEIN, 1981; KUGELMASS; MARCUS; SCHMUELI, 1985; ERLLENMEYER-KIMLING et al., 1985). Estas crianças, filhas de mães esquizofrênicas, também apresentavam déficit de habituação da resposta. Para uma revisão sobre alterações da EDA em crianças de alto-risco, ver em Lopes-Machado, Guimarães e Zuardi, 1998. Assim, enquanto os achados sobre hiperresponsividade eletrodérmica na esquizofrenia ainda não foram bem caracterizados (BERNSTEIN, 1987), os achados sobre não-responsividade foram bastante reproduzidos (VENABLES & BERNSTEIN, 1983). Szymansky, Kane e Lieberman (1991) também dão mais ênfase, em sua revisão, à não-responsividade eletrodérmica como um marcador biológico potencial da esquizofrenia, comparativamente à hiperresponsividade (embora tenham concluído que nenhum marcador tivesse sido identificado, até então, que fosse definitivo ou específico para a doença).

Sabe-se que, aproximadamente, 40 a 50% dos pacientes esquizofrênicos são considerados não-responsivos eletrodermicamente, pois não respondem a tons neutros, comparados a somente 5 a 10% da população normal (ÖHMAN, 1981). Entretanto, outros trabalhos têm referido um significativo aumento de incidência de não-responsivos entre os controles normais, atingindo níveis de hiporresponsividade eletrodérmica de mais de 30% (DAWSON; NUECHTERLEIN;

SCHELL, 1992a; LEVINSON, 1991; DAWSON et al., 1994; SCHNUR et al., 1999). Trabalhos recentes continuam encontrando níveis altos de hiporresponsividade em esquizofrênicos, como o de Lim et al., (1999), confirmando os dados anteriores da literatura. Estes autores encontraram, trabalhando com EDA em resposta a estimulação usando curto intervalo inter-estímulo, que o grupo esquizofrênico, comparativamente aos controles, apresentou aumento da proporção de não-responsivos e redução na frequência e amplitude das SCORs. Outro ponto de concordância entre os autores, em várias revisões na literatura, é que as medidas eletrodérmicas tônicas entre os não-responsivos são baixas para moderadas, enquanto que nos responsivos são anormalmente altas (SPOHN & PATTERSON, 1979; ÖHMAN, 1981; BERNSTEIN et al., 1982; DAWSON & NUECHTERLEIN, 1984; HOLZMAN, 1987; CRIPPA et al., 2001). Desta forma, pode-se concluir que os pacientes esquizofrênicos podem ser divididos em dois subgrupos: não-responsivos quanto à condutância elétrica da pele, com baixa para moderada reatividade ambiental e responsivos, com elevada reatividade ambiental. Há algumas discrepâncias na literatura, quanto à incidência de não-responsividade eletrodérmica em esquizofrênicos, talvez por variações metodológicas (**Quadro I**). Tais variações incluem: utilização de pacientes em fases diferentes do distúrbio (aguda ou crônica), diferenças quanto à avaliação diagnóstica, amplitude mínima de resposta (SCOR), número de respostas para satisfazer o critério de não-responsividade e medicação.

Vários grupos de pesquisadores procuraram associar a EDA em esquizofrênicos com variáveis clínicas, anatômicas e funcionais, incluindo testes neuropsicológicos.



Quadro I. Variáveis metodológicas em estudos que verificaram a incidência de esquizofrênicos eletrodermicamente “não responsivos”.

Autor(es)	% “não-resp.”	N	Fase do Distúrbio	Avaliação Diagnóstica	Amplitude Mínima da resposta	Número de Respostas	Medicação
Bernstein (1970)	30 8 2	54 36 54	Crônicos	1 psiq. 1 psic.	500?	Nenhuma 1°. Tom (60 dB) (75 dB) (90 dB)	FTZ
Bernstein et al (1988)	64	50	N.R.	RDC	0.05µS	N.R.	Várias
Brekke et al. (1997)	53	40	Crônicos	SADS	0.05µS	Nenhuma	Neurolépticos
Dawson et al (1992a)	43	98	Agudos	RDC	0.05µS	Nenhuma 3 1°.s. tons	Várias
Dawson et al (1994)	42-75 32-70	20	Agudos	RDC	0.05µS 0.05µS	Nenhuma 3 1°.s. tons Nenhuma	FTZ
Fritz et al. (1979)	10	41	Agudos	PSE	0.02 µmhos	Nenhuma	Sem/Com FPT
Gruzelier e Venables (1972)	54	80	Crônicos	Diag. Hospit.	0.05 µmhos	Nenhuma	FTZ
Gruzelier e Venables (1975)	50	24	Não especificado	Diag. Hospit.	0.05 µmhos	Nenhuma	FTZ
Hazlett et al. (1993)	50	06	Agudos	DSM-III/PSE	0.05µS	Nenhuma 3 1°.s. tons	Sem
Hazlett et al. (1997a)	69	34	Agudos	RDC	0.02µS	Até 2 respostas	Maioria com FFZ
Hultman et al (1996)	52	48	Maioria crônicos	DSM-III/2 psiq	0.05µS	Nenhuma 2 1°.s. tons	Neurolépticos
Lenz et al. (1996)	73	15	Mais crônicos	DSM-III-R	0.01µS	“poucas”	Neurolépticos
Levinson (1991)	39 40	36	Agudos	RDC/SADS	0.02µS	Nenhuma 1° tom (70dB) (103 dB)	Sem
Lim et al. (1999)	13 3	30	N.R.	DSM-III-R e CID-10	0.05µS 0.005µS	“ausência de resposta	Neurolépticos
Lopes-Machado et al. (1999)	35	20	Mais agudos	DSM-III-R	0.05µS	Nenhuma	Neurolépticos
Patterson (1976)	35 62	31 21	Crônicos	Diag. Hospit.	0.05µS	Nenhuma	FTZ
Perry et al. (1998)	45	31	Mais agudos	DSM-IV	0.05µS	Nenhuma 3 1°.s estímulos	Neurolépticos
Robinson et al. (1977)	11	56	Mais agudos	1 psiq.	400?	Nenhuma	N.R.
Rubens & Lapidus (1978)	55	40	Agudos/ crônicos	DSM-II	0.05µmhos	Até 1 resposta ao 1°. tom	Várias
Schiffer et al (1996)	48	19	Crônicos	DSM-III-R	0.05µS	Nenhuma	Várias
Spohn et al. (1989)	70-80 61-76	64 100	Crônicos	RDC	0.05µS	Nenhuma 3 1°.s tons	Sem
Straube (1979)	38 41	21 29	Mais agudos	2 psiq.	700?	Nenhuma	Sem Várias
Yannitsi et al (1987)	16 48	25	Mais agudos	2 psiq./DSM-III	Log. 0.003 µmhos	Nenhuma 3 1°.s tons	Sem Várias
Zahn (1976)	0-15	118	Mais crônicos	Diag. Hospit. DSM-II/PSE	400?	Nenhuma	Sem
Zahn et al. (1981)	26 50	46 21	Agudos	DSM-II	500?	Nenhuma	Sem
Zahn et al. (1997)	50 35	21	Crianças c/ tendência p/ crônicos	DSM-III-R	0.05µS 0.02µS	Nenhuma 2 1°.s tons	Sem

Agudos= pacientes agudos e sub-crônicos com até 2 anos de duração da doença (seg. DSM-III-R) ou **recent-onset** (Nuechterlein et al., 1991); **Crônicos**= 2 anos ou mais de duração da doença, com deficit cognitivos e funcionais (seg. DSM-III-R); **N.R.**= não referido; **psiq.**= psiquiatra; **psic.**= psicólogo; **RDC**= Research Diagnostic criteria (Spitzer et al., 1978); **SADS**= Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (Spitzer e Endicott, 1978); **PSE**= Present State Examination (Wing et al., 1974); **FTZ**= Fenotiazinas; **FFZ**= Flufenazina; **FPT**= Alfa e beta-Fluphenthixol; **Halo + Tiox.**= haloperidol + tioxantenos



No aspecto sintomatológico, a não-responsividade eletrodérmica foi relacionada à predominância de sintomas negativos, enquanto que os pacientes esquizofrênicos **responsivos** mostravam um predomínio de sintomas positivos (STRAUBE, 1979; BERNSTEIN et al., 1981; DAWSON; NUECHTERLEIN; ADAMS, 1989; CANNON; MEDNICK; PARNAS, 1990; LINDSTRÖM et al., 1992). Achados recentes, entretanto, têm associado apenas sintomas negativos à não-responsividade eletrodérmica (LOPES-MACHADO et al., 2002). Também foi observado um aumento de esquizofrênicos responsivos, em relação à incidência de não-responsivos, na fase aguda da doença, comparativamente a períodos de remissão sintomática (DAWSON et al., 1994). Quanto às medidas tônicas, observou-se um aumento do SCL, semanas antes da recaída ou exacerbação, em dois pacientes testados semanalmente (DAWSON; NUECHTERLEIN; SCHELL, 1992a) e em quatro de cinco pacientes esquizofrênicos observados na fase prodrômica (HAZLETT et al., 1997b). Alguns autores, entretanto, não confirmaram o **modelo bimodal** acima referido, observando predomínio de sintomas positivos com pacientes **responsivos** eletrodermicamente, não obtendo resultados significativos na associação entre **não-responsivos** e sintomas negativos (DAWSON et al., 1992b) ou observando que esquizofrênicos não-responsivos podiam ter tanto sintomas negativos como positivos (GREEN; NUECH-TERLEIN; SATZ, 1989; KIM et al., 1993).

Bernstein et al. (1988) observaram que a não-responsividade eletrodérmica em esquizofrênicos foi associada com alterações da resposta **geral** de orientação, pois os pacientes apresentavam resposta de fluxo sanguíneo digital também reduzida, enquanto que a ausência de resposta de condutância da pele em depressivos foi relacionada a um possível déficit colinérgico, pois este grupo de pacientes depressivos apresentava uma não-responsividade eletrodérmica com fluxo

sangüíneo digital normal. Também foi encontrado alto índice de não-responsividade eletrodérmica tanto em esquizofrênicos como em pacientes psicóticos afetivos (LOPES-MACHADO et al., 2002).

Com o advento de técnicas de neuroimagem cerebral, alguns estudos, utilizando tomografia computadorizada (TC), procuraram associar alterações de EDA com alterações morfológicas cerebrais em esquizofrênicos. Desta forma, Zahn et al. (1982) observaram que oito esquizofrênicos com atrofia cerebral mostravam pequenas SCORs e lentas respostas tipo **tempo de reação (reaction-time)**, quando comparados a vinte controles normais. Estes autores estudaram a largura de sulcos e fissuras cerebrais para avaliar o grau de atrofia. Outro estudo (BARTFAI et al., 1987) distribuiu dezoito esquizofrênicos em três subgrupos: eletrodermicamente não-responsivos (N=6); responsivos **habitadores** (N=7) e responsivos **não-habitadores** (N=5), que continuavam respondendo frente aos estímulos, sendo, portanto, hiperresponsivos. Estes últimos, ao contrário do estudo anterior, é que apresentaram alteração morfológica cerebral (alargamento do III ventrículo). Também Schnur et al. (1999), dividindo os esquizofrênicos estudados em **responsivos** (nove pacientes) e **não-responsivos** (quinze pacientes), observaram que os **responsivos** apresentavam alargamento do III ventrículo. Outros trabalhos, porém, encontraram as seguintes alterações em cérebros de esquizofrênicos não-responsivos quanto à condutância da pele: alargamento do III ventrículo e aumento da relação ventrículo/cérebro (VBR), utilizando TC (KIM et al., 1993) e alterações, também com uso de TC, na largura do III ventrículo (LINDSTRÖM & ÖHLUND, 1994). Outros autores tentaram associar alterações eletrodérmicas com alterações estruturais cerebrais em esquizofrênicos, também utilizando TC, mas não chegaram a resultados significativos (ALM et al., 1984; KATSANIS; IACONO; BEISSER, 1991; KATSANIS & IACONO, 1992). Um



estudo, utilizando trinta e quatro crianças de **alto-risco** para esquizofrenia (filhos de esquizofrênicos), correlacionou alargamento do III ventrículo com reduzida amplitude das SCORs (CANNON et al., 1988). Neste último estudo, de tipo prospectivo, as medidas eletrodérmicas foram feitas quando às crianças tinha 15 anos, em média, enquanto que as tomografias foram feitas quando os sujeitos estavam com 33 anos. Para uma revisão sobre EDA e alterações de neuroimagem cerebral em esquizofrênicos (CRIPPA et al., 2001).

Outros estudos trouxeram nova luz à questão, utilizando técnicas de neuroimagem com melhor resolução. Assim, Hazlett et al. (1993), trabalhando com tomografia por emissão de pósitrons (PET), associaram a não-responsividade eletrodérmica em esquizofrênicos com a redução do metabolismo de glicose na região frontal (lateral e medial) e no tálamo (além do hipocampo e da amígdala temporal direita). Lencz, Rain e Shead (1996), utilizando técnica de imagem cerebral com ressonância magnética, observaram redução da área pré-frontal em pacientes esquizofrênicos predominantemente hiporresponsivos, comparativamente com pacientes com distúrbios afetivos e controles normais. Por outro lado, um trabalho recente (ZUARDI et al., 2002) com trinta e cinco pacientes esquizofrênicos e também usando ressonância magnética com um método de segmentação automática, observaram que tanto os pacientes esquizofrênicos não-responsivos como os voluntários normais não-responsivos mostraram redução do volume do tálamo e do lobo frontal, bilateralmente, sugerindo que estas estruturas estão mais relacionadas à responsividade eletrodérmica do que à esquizofrenia. Entretanto, estes autores encontraram importante achado: o grupo de esquizofrênicos **não-responsivos** apresentou volume médio do complexo amígdala-hipocampo, no hemisfério cerebral direito, menor que todos os outros grupos (esquizofrênico **responsivo**, voluntários normais **responsivos** e **não-responsivos**). Em

relação a voluntários saudáveis, recente estudo detectou um aumento da hiporresponsividade eletrodérmica com a idade, chegando a 53,3% aos 55 anos (LOPES-MACHADO; CARVALHO DO VALE; ZUARDI, 2004). Para uma revisão sobre neuroimagem funcional e EDA em humanos normais, analisar Critchley (2002) que referiu, usando ressonância magnética, haver um aumento de atividade nas imediações anteriores da amígdala temporal direita concomitantemente a uma redução do nível da EDA em tarefas de relaxamento por **biofeedback**. Recentemente, outro trabalho, utilizando ressonância magnética funcional em esquizofrênicos paranóides, registrando EDA simultaneamente à apresentação de figuras com expressão facial de medo versus figuras emocionalmente neutras, detectou que os pacientes eletrodermicamente **hiperresponsivos** apresentaram redução da atividade ao nível da amígdala e área pré-frontal medial, enquanto que os **não-responsivos** sem **arousal**, ou seja, sem aumento de vigilância _ apresentaram apenas déficit pré-frontal (WILLIAMS et al., 2004). Este último resultado representa, mais uma vez, evidência a favor da existência de uma dicotomia neurofuncional autonômica central entre esquizofrênicos **responsivos** e **não-responsivos**.

Alguns estudos, que associaram respostas a testes neuropsicológicos com alterações eletrodérmicas na esquizofrenia, detectaram mal desempenho dos pacientes hiporresponsivos, ou não-responsivos, em testes que medem o funcionamento de áreas cerebrais específicas, especialmente lobos frontal e parietal. Entretanto, nem sempre estes resultados foram concordantes. Assim, esquizofrênicos eletrodermicamente hiporresponsivos tiveram mau desempenho em testes que medem a atenção seletiva e o funcionamento do lobo frontal, como o **dichotic listening shadowing task** (STRAUBE, 1979); e em tarefas para atender ou ignorar estímulos, ou para evitar erros, sendo medido o tempo de reação (HAZLETT et al., 1997a; OLBRICH



et al., 2001). No mesmo sentido destas observações, um outro estudo referiu que esquizofrênicos eletrodermicamente hiporresponsivos tiveram mau desempenho no teste de Rorschach, apresentando respostas de perseveração que refletem, presumivelmente, déficit na capacidade para executar tarefas, função esta mediada pelo lobo frontal (PERRY; FELGER; BRAFF, 1998). Também foi observado que esquizofrênicos eletrodermicamente não-responsivos e com predomínio de sintomas negativos, tiveram maior interferência de erros no teste **Stroop color word**, que também mede a atenção seletiva e o funcionamento de áreas pré-frontais (LOPES-MACHADO et al., 2002). Porém, ao contrário, foram esquizofrênicos **responsivos** que tiveram mau desempenho em testes que medem o funcionamento do lobo frontal: no teste de fluência verbal (BREKKE et al., 1997) e no **Wisconsin card sorting task** (SCHIFFER; SIGAL; MINTZ, 1996).

Por outro lado, foi observado que esquizofrênicos não-responsivos quanto à condutância da pele eram deficientes em testes que medem o funcionamento do lobo temporal (KATSANIS & IACONO, 1992). Mas, neste último estudo, o outro grupo de pacientes não-responsivos aos tons neutros, mas que responderam aos tons aversivos, tiveram um bom desempenho aos testes, tendo escores similares ao grupo de **responsivos**, sendo que os dois grupos tiveram escores mais elevados que os não-responsivos aos dois tipos de tons. Brekke et al. (1997) tentaram associar o desempenho de esquizofrênicos responsivos eletrodermicamente ao **Stroop color word test**, não obtendo resultados significativos. Gruzelier (1993) observou que os pacientes esquizofrênicos com maior déficit de habituação da SCOR tinham pior desempenho ao **Stroop test** e em outros testes que medem a função frontal (**Wisconsin**, fluência verbal e **Trail Making**).

Quanto à **assimetria eletrodérmica** (menores SCORs numa das mãos, comparativamente à

outra) na esquizofrenia, muitos estudos têm descrito assimetria, com maior resposta à direita (GRUZELIER, 1973; GRUZELIER & VENA-BLES, 1974; GRUZELIER et al., 1981; GRUZELIER, 1993), embora nem sempre isto tenha sido encontrado (IACOÑO, 1982). Gruzelier et al. (1993) estudaram a correlação entre atividade hemisférica cerebral e atividade eletrodérmica nas duas mãos, em pacientes esquizofrênicos não medicados e avaliados clinicamente para constituírem duas síndromes: **positivo** (ou **active syndrome** - delírios, aceleração cognitiva com tendência a falar, afeto manifesto ou lábil e hiperatividade, não incluindo os sintomas **Schneiderianos** como alucinações auditivas) e **negativo** (ou **withdrawn syndrome** - sintomas negativos). Fizaram análise espectral de potenciais evocados visuais ao EEG, ao nível do córtex occipital, área sensorial primária (O1 e O2) e do córtex temporal (T3 e T4), utilizando **flashes** de cinco diferentes intensidades. Concluíram, quanto à assimetria na lateralização, que havia: 1) atividade hemisférica maior à esquerda, na **síndrome positiva**, com maior atividade eletrodérmica na mão esquerda; e 2) atividade hemisférica cerebral maior no lado direito na **síndrome negativa**, com maior atividade eletrodérmica na mão direita.

Recentemente, foi relatado que esquizofrênicos não-responsivos e responsivos, em registro concomitante EDA/EEG, num paradigma clássico de **oddball**, apresentaram alterações dos potenciais endógenos P300, P200, N100 e N200 - de um modo geral, redução de amplitude de P300, N100 e N200, nos dois grupos, mas com um aumento inesperado de amplitude de P200 no grupo de esquizofrênicos **não-responsivos** e aumento da latência dos P300 nos **responsivos**, não sendo possível associar síndromes esquizofrênicas com alterações de potenciais nos pacientes **não-responsivos** (BAHRAMALI et al., 2001; WILLIAMS et al., 2003).

Déficit Eletrodérmico e Autonômico na Doença de Alzheimer.



No que se refere à EDA, na doença de Alzheimer (DA), somente três trabalhos pesquisaram o assunto. Um deles (WANG et al., 1994) considerou a EDA **normal**, em pacientes com DA, comparativamente aos controles, mas havia déficit parassimpático. Outro trabalho (PARADOWSKI et al., 1999) referiu que a maioria dos pacientes com DA incluídos no estudo eram eletrodermicamente **não-responsivos** ou apresentavam aumento de latência de suas respostas. Por fim, um recente trabalho (HAMMAN; MONARCH; GOLDSTEIN, 2002) utilizou um paradigma de condicionamento clássico para provocar medo condicionado (**fear conditioning**) em dez pacientes com provável demência inicial de Alzheimer. Eles foram pareados demograficamente com catorze idosos saudáveis. Observaram as respostas de condutância da pele frente a dois estímulos: um estímulo condicionado (CS+), representado por um retângulo verde, que havia sido associado a um estímulo aversivo incondicionado (ruído forte); e o outro, um estímulo representado por um retângulo vermelho que nunca havia sido associado com o estímulo aversivo (CS-). Enquanto os controles saudáveis apresentavam robustas respostas eletrodérmicas frente ao estímulo condicionado, comparativamente ao estímulo CS-, os pacientes com DA não mostravam respostas de condutância da pele significativamente diferentes entre os dois estímulos, mostrando, portanto, déficit no condicionamento. Concluíram os autores que o **medo condicionado, uma forma de memória amígdala-dependente**, não consciente, está enfraquecido na DA. Também concluíram que esta falha em adquirir respostas condicionadas não poderia ser atribuída a uma baixa responsividade por parte dos pacientes, comparativamente aos controles, ao estímulo aversivo.

Entretanto, outros estudos também encontraram alterações autonômicas em pacientes com Alzheimer. Assim, alguns trabalhos indicam que os doentes apresentam

um déficit na função dos neurônios simpáticos colinérgicos através de medidas de respostas periféricas, face à estimulação intradérmica com substâncias injetadas, como a colina e o carbacol (LAMB; BRADSHAW; SZABADI, 1983). Também foi encontrada uma marcada redução de neurônios noradrenérgicos ao nível central, no **locus coeruleus** (HOOGENDIJK et al., 2001).

Assim, a observação dos resultados destes trabalhos sugere que um provável déficit autonômico geral em pacientes com Alzheimer poderia estar relacionado com um déficit eletrodérmico que merece ser melhor estudado em futuras pesquisas.

Conclusões

No que se refere à atividade eletrodérmica na esquizofrenia e em pacientes com Alzheimer, o que de mais relevante se encontrou nesta revisão foi:

1. a descoberta, nos anos 70, de que havia dois subgrupos de esquizofrênicos: os eletrodermicamente **responsivos** e os **não-responsivos**;
2. a observação de que o subgrupo **não-responsivo** de esquizofrênicos teve mau desempenho em testes neuropsicológicos que medem a atenção seletiva e, presumivelmente, o funcionamento do lobo frontal, como o **dichotic listening shadowing task** e o **Stroop color word test**; além disso, também foi observado que os pacientes não-responsivos tinham predominância de sintomas negativos;
3. que o déficit autonômico aqui estudado (hiporresponsividade eletrodérmica) não é específico para a esquizofrenia, podendo também ocorrer em pacientes com Alzheimer e com psicóticos afetivos (especialmente pacientes depressivos), sendo também mais freqüente do que se pensava em controles normais cuja **não-responsividade** já foi associada a alterações cerebrais. A **não-responsividade** em



esquizofrênicos poderia ser devida a mecanismos neurais diferentes daquela observada em pacientes depressivos (no primeiro caso seria por uma alteração da resposta geral de orientação; no segundo, seria decorrente de um déficit colinérgico);

4. existem discrepâncias entre os resultados dos trabalhos que estudaram a incidência de não-responsividade eletrodérmica na esquizofrenia, talvez por variações metodológicas; isto indica a necessidade de uma maior padronização nas medidas de registro da condutância elétrica da pele, em futuras pesquisas, para possibilitar que os achados sejam reproduzíveis em outros laboratórios;

5. a evidência encontrada, no gato, a favor de um controle da EDA (controle fino **sudomotor**) a partir do córtex fronto-parietal, especialmente pela via piramidal; e em indivíduos normais, com registro simultâneo de EEG e eletrodérmico, apontando também para uma modulação cortical (frontal dorsolateral e orbital) sobre a EDA;

6. o relato de que havia associação entre déficit de EDA e lesões nas regiões: frontal ventromedial, pré-frontal dorsolateral, parietal inferior e giro cingulado anterior, a maioria, bilateralmente;

7. a significativa contribuição de trabalhos com imagem cerebral, desde os que usaram tomografia computadorizada nos anos 80, até os mais recentes com PET e ressonância magnética, associando a hiporresponsividade eletrodérmica em esquizofrênicos com: atrofia cerebral; alargamento do III ventrículo e aumento da relação ventrículo/cérebro (com alguns resultados discordantes); redução do metabolismo de glicose especialmente na região frontal e no tálamo, encontrando-se também redução da área pré-frontal (com alguns achados discordantes); e o achado recente, com uso de ressonância magnética funcional, de que havia correlação entre aumento de EDA e ativação do córtex orbitofrontal

direito, da área insular anterior direita, do córtex pré-frontal medial bilateral e do lobo parietal inferior direito, entre outras áreas cerebrais (sugerindo que áreas implicadas na emoção e na atenção estejam envolvidas na geração e representação de respostas periféricas eletrodérmicas de adaptação em humanos normais); já outro trabalho com esquizofrênicos, ao contrário, associou a hiperresponsividade eletrodérmica com **redução** da atividade ao nível da amígdala e área pré-frontal medial, e não-responsividade com déficit apenas pré-frontal;

8. O relato recente de que esquizofrênicos não-responsivos e responsivos, em registro concomitante EDA/EEG, num paradigma clássico de **oddball**, apresentaram alterações dos potenciais endógenos P300, P200, N100 e N200;

9. o fato de apenas três trabalhos ter estudado a EDA em pacientes com Alzheimer: o primeiro, considerando-a **normal**; o **segundo** observando que a maioria dos pacientes com DA eram **não-responsivos** eletrodermicamente ou apresentavam aumento da latência de suas SCORs; e, ainda, um **terceiro** que observou déficit de respostas eletrodérmicas condicionadas (**medo condicionado**) em pacientes com provável Alzheimer; e

10. o encontro de outros déficits autonômicos em doentes com Alzheimer para o lado de neurônios simpáticos colinérgicos; também foram encontrados déficits envolvendo neurônios noradrenérgicos centrais.

Concluindo, poder-se-ia sugerir, em face dos trabalhos aqui revistos, que: a) no caso da esquizofrenia, o déficit eletrodérmico parece ser projeção periférica de um déficit ou disfunção central e que tal déficit não é específico desta doença, podendo ocorrer especialmente em pacientes depressivos e até em voluntários presumivelmente saudáveis; e b) na doença de Alzheimer, parece ocorrer um déficit autonômico geral que incluiria um



provável déficit eletrodérmico. Entretanto, poucos pesquisadores têm estudado a hiporresponsividade eletrodérmica na doença de Alzheimer e futuros estudos são aguardados para melhor elucidar a neurofisiopatologia autonômica nesta doença. Finalmente, poder-se-ia recomendar que futuras pesquisas sobre déficit autonômico nas duas doenças aqui enfocadas utilizassem, concomitante-mente, tanto registros periféricos eletrodérmicos como centrais (registros eletrofisiológicos ao EEG e neuroimagem funcional).

Referências

- ALM, T.; LINDSTROM, L.H.; OST, L.G.; ÖHMAN, A. Electrodermal nonresponding in schizophrenia: relationship to attentional, clinical, biochemical, computed tomographical and genetic factors. **Int. Journal of Psychophys**, 1: 195-208, 1984.
- BAHRAMALI, H.; LIM, L.C.; RENNIE, C.; MEARES, R.; GORDON, E. ERPs associated with and without an "orienting reflex" in patients with schizophrenia. **J. Neuroscience**, 108: 163-74, 2001.
- BAGSHAW, M.H.; KIMBLE, D.P.; PRIMBAM, K.H. The GRS of monkeys during orienting and habituation and after ablation of the amygdale, hippocampus and inferotemporal cortex. **Neuropsychologia**, 3: 111-19, 1965.
- BAGSHAW, M.H.; BENZIES, S. Multiple measures of the orienting reaction and their dissociation after amygdectomy in monkeys. **Exp. Neurol.**, 20: 175-87, 1968.
- BARTFAI, A.; LEVANDER, S.E.; NYBACK, H.; SCHALLING, D. Skin conductance nonresponding and non-habituation in schizophrenic patients. **Acta Psychiatrica Scand.**, 75: 321-29, 1987.
- BERNSTEIN, A.S.. Phasic electrodermal orienting response in chronic schizophrenics: II. Response to auditory signals of varying intensity. **J. Abnorm. Psychol.**, 75: 146-56, 1970.
- BERNSTEIN, A.S.; TAYLOR, R.W. The interaction of stimulus information and potential stimulus significance in eliciting the skin conductance orienting response. **In: KIMMEL, H; Van OLSTE, E; ORLEBEKE, J. The orienting reflex in humans**, Erlbaum, Hillsdale, New Jersey, p. 499-519, 1979.
- BERNSTEIN, A.S.; TAYLOR, R.W.; STARKEY, P.; JUNI, S.; LUBOWSKY, J.; PALEY, H. Bilateral skin conductance, finger pulse volume, and EEG orienting response to tones of differing intensities in chronic schizophrenics and controls. **J. Nerv. Ment. Dis.**, 169: 513-28, 1981.
- BERNSTEIN, A.S.; FRITH, C.H.; GRUZELIER, J.H.; PATTERSON, T.; STRAUBE, E.; VENABLES, P.H.; ZAHN, T.P. An analysis of the skin conductance orienting response in samples of American, British, and German schizophrenics. **Biological Psychology**, 14: 155-211, 1982.
- BERNSTEIN, A.S. Orienting response research in schizophrenia: Where we have come and where we might go. **Schizophr. Bull.**, 13: 623-41, 1987.
- BERNSTEIN, A.S.; RIEDEL, J.A.; GRAAE, F.; SEIDMAN, D.; STEELE, H.; CONNOLY, J.; LUBOWSKY, J. Schizophrenia is associated with altered orienting activity; depression with electrodermal (cholinergic?) deficit and normal orienting response. **J. Abnorm. Psychol.**, 97: 3-12, 1988.
- BLOCH, J.D.; BONVALLET, M. Le déclenchement des réponses électrodermales a partir du système réticulaire facilitateur. **Journal de Physiol.**, 52: 25-6, 1960.
- BOUCSEIN, W. Electrodermal indices in schizophrenia research. **In: BOUCSEIN, W.**



(Ed.) - **Electrodermal activity**, Plenum Press, New York, p. 320-35, 1992.

BREIER, A. Cognitive deficit in schizophrenia and its neurochemical basis. **Br. J. Psychiatry**, 174: 16-8, 1999.

BREKKE, J.S.; RAINE, A.; ANSEL, M.; LENCZ, T.; BIRD, L. Neuropsychological and psychophysiological correlates of psychosocial functioning in schizophrenia. **Schizophr. Bull.**, 23: 19-28, 1997.

CANNON, T.D.; FUHRMANN, M.; MEDNICK, S.A.; MACHON, RA; PARNAS, J; SCHULSINGER, F. Third ventricle enlargement and reduced electrodermal responsiveness. **Psychophysiology** . 25: 153-56, 1988.

CANNON, T.D; MEDNICK, S.A.; PARNAS, J. Antecedents of predominantly negative - and predominantly positive symptoms schizophrenia in a high-risk population. **Arch. Gen. Psychiatry**, 47: 622-32, 1990.

CRIPPA, J.C.S.; HALLAK, J.E.C.; SANCHES, R.F.; LOPES-MACHADO, E.Z.; GUIMARÃES, F.S.; HETEM, L.A.; ZUARDI, A.W.. Alterações eletrodérmicas na esquizofrenia. **J. Bras. Psiquiatr.**, 50 (7-8): 255-64, 2001.

CROW, T.J. Molecular pathology of schizophrenia: More than one disease process? **Brit. Med. J.**, 280: 66-8, 1980.

CRITCHLEY, H.D.; ELLIOT, R.; MATHIAS, C.J.; DOLAN, R.J. Neural activity relating to generation and representation of galvanic skin conductance responses: a functional magnetic resonance imaging study. **J. Neurosci.**, 20 (8): 3033-40, 2000.

CRITCHLEY, H.D. Electrodermal responses: What happens in the brain. **The Neuroscientist**, 8 (2): 132-42, 2002.

DALLAKYAN, I.G.; LATASH, L.P.; POPOVA, L.T. Certain regular relationships between the expressivity of the galvanic skin response and changes of the EEG in local lesions of the limbic (rhinencephalic) structures of the human brain. **Dokl. Akad. Nauk.**, 190: 991-99, 1970.

DAWSON, M.E.; NUECHTERLEIN, K.H. Electrodermal anomalies in recent-onset schizophrenia: relationship to symptoms and prognosis. **Schizophrenia Bull**, 18: 295-311, 1984.

DAWSON, M.E.; NUECHTERLEIN, K.H.; ADAMS, R.M. Schizophrenic disorders. In: TURPIM, G. (Ed.) - **Handbook of clinical psychophysiology**, Wiley, New York, p. 393-418, 1989.

DAWSON, M.E. Psychophysiology at the interface of clinical science, cognitive science, and neuroscience. **Psychophysiology**, 27: 243-55, 1990.

DAWSON, M.E.; HAZLETT, E.A. Heterogeneity, orienting and habituation in schizophrenia. **Behavioral and Brain Sciences**, 14: 24-5, 1991.

DAWSON, M.E.; NUECHTERLEIN, K.H.; SCHELL, A.M. Electrodermal anomalies in recent-onset schizophrenia: relationships to symptoms and prognosis. **Schizophrenia Bull.**, 18: 295-311, 1992a.

DAWSON, M.E.; NUECHTERLEIN, K.H.; SCHELL, A.M.; MINTZ, J. Current and predictive electrodermal correlates of symptomatology in recent-onset schizophrenics patients. **J. Abnorm. Psychol.**, 101: 153-64, 1992b.

DAWSON, M.E.; NUECHTERLEIN, K.H.; SCHELL, A.M.; GITLIN, M.; VENTURA, J. Autonomic abnormalities in schizophrenia - State or trait indicators? **Arch. Gen. Psychiatry**, 51: 813-24, 1994.



EDELBERG, R. The information content of the recovery limb of the electrodermal response. **Psychophysiology**, 6: 527-39, 1970.

EDELBERG, R. Electrical activity of the skin: its measurement and uses in psychophysiology. In: GREENFIELD, N.S.; STERNBACH, R.A. (Eds.) - **Handbook of Psychophysiology**, Holt, Rienhart and Winston, New York, 1972.

EDELBERG, R. Assessment of membrane and sweat components in electrodermal recovery limb measurement. **Annual Meeting of the Society for Psychophysiological Research**, Toronto, Canadá, outubro, 1975.

ERLENMEYER-KIMLING, L.; FRIEDMAN, D.; CORNBATT, B.A.; JACOBSEN, R. Electrodermal recovery data on children of schizophrenic parents. **Psychiatry Res.**, 14: 149-161, 1985.

FÉRÉ, C. Note sur des modifications de la résistance électrique sur l'influence des excitations sensorielles et des émotions. **Comptes Rendues des Séances de la Société de Biologie** - Séries 9,5: 217-19, 1888.

FOWES, D.C. The eccrine system and electrodermal activity. In: COLES, M.G.H.; DONCHIN, E.; PORGES, S.W. (Eds.) - **Psychophysiology: Systems, processes, and applications**. The Guilford Press, New York, p. 508-610, 1986.

FRITZ, C.D.; STEVENS, M.; JOHNSTONE, E.C.; CROW, T.J.. Skin conductance responsivity during acute episodes of schizophrenia as a predictor of symptomatic improvement. **Psychol. Med.**, 9: 101-06, 1979.

GREEN, M.F.; NUECHTERLEIN, K.H.; SATZ, P. The relationship of symptomatology and medication to electrodermal activity in schizophrenia. **Psychophysiology**, 26: 148-57, 1989.

GRUENINGER, W.E.; KIMBLE, D.P.;

GRUENINGER, J.; LEVINE, S. GRS and corticosteroid response in monkeys with frontal ablations. **Neuropsychologia**, 3: 205-16, 1965.

GRUZELIER, J.H.; VENABLES, P.H. Skin conductance orienting activity in a heterogeneous sample of schizophrenics. **J. Nerv. Ment. Dis.**, 155: 277-87, 1972.

GRUZELIER, J.H. Bilateral asymmetry of skin conductance, orienting activity and levels in schizophrenics. **J. Biol. Psychol.**, 1: 21-41, 1973.

GRUZELIER, J.H.; VENABLES, P.H. Bimodality and lateral asymmetry of skin conductance orienting activity in schizophrenics: replication and evidence of lateral asymmetry in patients with depression and disorder of personality. **Biol. Psychiat.**, 8: 55-73, 1974.

GRUZELIER, J.H.; VENABLES, P.H. Relations between two-flash discrimination and electrodermal activity reexamined in schizophrenics and normals. **J. Psychiatr. Res.**, 12: 73-85, 1975.

GRUZELIER, J.H.; EVES, F.F.; CONNOLY, J.F.; HIRSCH, S.R. Orienting, habituation, sensitisation, and dishabituation in the electrodermal system of consecutive, drug-free, admissions for schizophrenia. **Biol. Psychol.**, 12: 187-209, 1981.

GRUZELIER, J.H. The laterality of electrodermal response: a new perspective on individual differences in personality and psychopathology. In: ROY, J.C; BOUCSEIN, W; FOWLES, D.C.; GRUZELIER, J.H (Eds.) - **Progress in Electrodermal Research**, Plenum Press, New York, p.257-70, 1993.

GRUZELIER, J.H; JUTAI, J.W; CONNOLY, J.F.; HIRSCH, S.R. Cerebral asymmetries and stimulus intensity relationships in EEG spectra of VEPs in unmedicated schizophrenic patients: relationships with Active and Withdraw



- syndromes. **Int. J. Psychophysiol.** 15: 239-46, 1993.
- HAMANN, S.; MONARCH, E.S.; GOLDSTEIN, F.C. Impaired fear conditioning in Alzheimer's disease. **Neuropsychologia**, 40 (8): 1187-95, 2002.
- HAZLETT, E.A.; DAWSON, M.E.; BUCHSBAUM, M.S.; NUECHTERLEIN, K.H. Reduced regional brain glucose metabolism assessed by PET in electrodermal nonresponder schizophrenics: a pilot study. **J. Abnorm. Psychol.**, 102: 39-46, 1993.
- HAZLETT, E.A.; DAWSON, M.E.; FILION, D.L.; SCHELL, A.M.; NUECHTERLEIN, K.H. Autonomic orienting and the allocation of processing resources in schizophrenia patients and putatively at-risk individuals. **J. Abnorm. Psychol.**, 106: 171-81, 1997a.
- HAZLETT, E.A.; DAWSON, M.E.; SCHELL, A.M.; NUECHTERLEIN, K.H. Electrodermal activity as a prodromal sign in schizophrenia. **Biol. Psychiatry**, 41: 111-13, 1997b.
- HOLLISTER, J.M.; MEDNICK, S.A.; BERNAN, P.; CANNON, T.D. Impaired autonomic nervous system habituation in those at genetic risk for schizophrenia. **Arch. Gen. Psychiatry**, 51: 552-58, 1994.
- HOOGENDIJK, W.J.; MEYNEN, G.; FEENSTRA, M.G.; EIKELENBOOM, P.; KAMPHORST, W. e SWAAB, D.F. Increased activity of stress-regulating systems in Alzheimer disease. **Tijdschr. Gerontol. Geriatr.**, 32(1): 17-23, 2001.
- HOLZMAN, P.S. Recent studies psychophysiology in schizophrenia. **Schizophrenia Bull.**, 13: 49-75, 1987.
- HULTMAN, C.M.; ÖLUND, L.S.; WIESELGREN, I.M.; LINDSTRÖM, L.H.; ÖHMAN, A.; ÖST, L.G. Electrodermal activity and social network as predictors of outcome of episodes in schizophrenia. **J. Abnorm. Psychol.**, 105: 626-36, 1996.
- IACONO, W. Bilateral electrodermal habituation-dishabituation and resting EEG in remitted schizophrenics. **J. Nerv. Ment. Dis.**, 170: 91-101, 1982.
- IACONO, W.G.; FICKEN, J.W.; BEISER, M. Electrodermal activation in first-episode psychotic patients and their first-degree relatives. **Psychiatry Res.**, 88 (1): 25-39, 1999.
- KARNIOL, I.G.; PIEDRABUENA, A.E.; SAMANIEGO, M.P. Medidas psicofisiológicas em pacientes psicóticos. **Acta Psiquiatr. Psicol. Am. Lat.**, 32 (3): 193-202, 1986.
- KATSANIS, J.; IACONO, W.; BEISSER, M. Relationship of lateral ventricular size to psychophysiological measures and short-term outcome. **Psychiatry Res.**, 37: 115-29, 1991.
- KATSANIS, J.; IACONO, W. Temporal lobe dysfunction and electrodermal nonresponding in schizophrenia. **Biol. Psychiatry**, 31: 159-70, 1992.
- KAYE, H.; PEARCE, J.M. Hippocampal lesions attenuate latent inhibition and the decline of the orienting response in rats. **Q.J. Exp. Psychol.**, 39B:107-26, 1987.
- KIM, D.K.; SHIN, Y.M.; KIM, C.E; CHO, H.S.; KIM, Y.S. Electrodermal responsiveness, clinical variables, and brain imaging in male chronic schizophrenics. **Biol. Psychiatry**, 33: 786-93, 1993.
- KUGELMASS, S; MARCUS, J.; SCHMUELI, J. Psychophysiological reactivity in high-risk children. **Schizophr. Bull.**, 11: 66-73, 1995.
- LADER, M.H. Psychophysiological methods in clinical psychiatry. In: SAINSBURY, P.; KREITMAN, N (Orgs.). **Methods of Psychiatric Research - An Introduction for Clinical Psychiatrists**, 2^a ed., Oxford



University Press, Londres, 1975.

LAMB, K.; BRADSHAW, C.M.; SZABADI, E. The responsiveness of human eccrine sweat glands to coline and carbacol. Application to the study of peripheral cholinergic functioning in Alzheimer-type dementia. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, 24 (1): 55-62, 1983.

LANG, H.; TUOVINEN, T.; VALLEALA, P. Amygdaloid after-charge and galvanic skin response. **Electroenceph. Clin. Neurophys.**, 16: 366-74, 1964.

LENCZ, T.; RAIN, A.; SHEAD, C. Neuroanatomical bases of electrodermal hypo-respondering: a cluster analytic study. **Int. J. Psychophysiology**, 22: 141-53, 1996.

LEVINSON, D.F. Skin conductance orienting response in unmedicated RDC schizophrenic, schizoaffective, depressed, and control subjects. **Biol. Psychiatry**, 30: 663-83, 1991.

LIM, C.L.; GORDON, E.; HARRIS, A.; BAHRAMALI, H.; LI, W.M.; MANOR, B.; RENNIE, C. Electrodermal activity in schizophrenia: a quantitative study using a short interstimulus paradigm. **Biol. Psychiatry**, 45: 127-35, 1999.

LINDSTRÖM, E.M.; ÖHLUND, L.S.; LINDSTRÖM, L.H.; ÖHMAN, A. Symptomatology and electrodermal activity as predictors of neuroleptic response in young male schizophrenic inpatients. **Psychiatry Res.**, 42: 145-58, 1992.

LINDSTRÖM, E.M.; ÖHLUND, L.S. Further evidence for an association between electrodermal unresponsiveness and structural brain abnormalities. **Biol. Psychiatry**, 36: 780-81, 1994.

LOPES-MACHADO, E.Z.; GUIMARÃES, F.S.; ZUARDI, A.W. Alterações eletrodérmicas em crianças de "alto-risco" genético à esquizofrenia: uma revisão. **In:** ZUARDI,

A.W.; MARTURANO, E.M.; FIGUEIREDO, M.A.C.; LOUREIRO, S.R. (Orgs.) - **Estudos em Saúde Mental 1998**. Comissão de Pós-Graduação em Saúde Mental da FMRP-USP, Ribeirão Preto, p. 193-213, 1998.

LOPES-MACHADO, E.Z.; CRIPPA, J.A.S.; HALLAK, J.E.C.; GUIMARÃES, F.S.; ZUARDI, A.W. Schizophrenic patients response to the Stroop test: influence of electrodermic responsiveness. **J. Psychopharmacol.**, 13: A14, 1999.

LOPES-MACHADO, E.Z.; CRIPPA, J.A.S.; HALLAK, J.E.C.; GUIMARÃES, F.S.; ZUARDI, A.W. Electrodermally nonresponsive schizophrenia patients make more errors in the Stroop Color Word Test, indicating selective attention deficit. **Schizophr. Bull.**, 28 (3): 459-66, 2002.

LOPES-MACHADO, E.Z.; CARVALHO DO VALE, F.A.; ZUARDI, A.W. Psychophysiological and neuropsychological performances in middle age normal people. **Arq. Neuropsiquiatr.**, 62 (Supl. 2): 106, 2004.

LURIA, A.R.; HOMSKAYA, E.D. Frontal lobe and regulation of arousal processes. **In:** Mostofsky, D (Ed.), Appleton Century Crofts, New York, 1970.

MEDNICK, S.A. A longitudinal study of children with a high risk for schizophrenia. **Mental Hygiene**, 50: 522-35, 1966.

MEDNICK, S.A.; SCHULSINGER, F. Some premorbid characteristics related to breakdown in children with schizophrenic mothers. **J. Psychiatric Res.**, 6: 267-291, 1968.

MEDNICK, S.A. Birth defects and schizophrenia. **Psychology today**, 74: 48-50, 1971.

NUECHTERLEIN, K. H.; DAWSON, M.E.; VENTURA, J.; FOGELSON, D.; GITLIN, M.; MINTZ, J. Testing vulnerability models:



Stability of potential vulnerability indicators across clinical state. **In:** HAFNER, H.; GATTAZ, W.F. (Eds.) - **Search for the Causes of Schizophrenia**. Vol. II. Springer-Verlag, Heidelberg, p. 177-191, 1991.

ÖHMAN, A. The orienting response, attention and learning: an information processing perspective. **In:** KIMMEL, H; Van OLSTE; ORLEBEKE, J. (Eds.) - **The orienting reflex in humans**. Erlbaum, Hillsdale, New Jersey, p. 443-71, 1979.

ÖHMAN, A. Electrodermal activity and vulnerability to schizophrenia: a review. **Biological Psychology**, 12: 87-145, 1981.

OLBRICH, R.; KIRSCH, P.; PFEIFFER, H.; MUSSGAY, L. Patterns of recovery of autonomic dysfunctions and neurocognitive deficits in schizophrenics after acute psychotic episodes. **J. Abnorm. Psychol.**, 110 (1): 142-50, 2001.

PANTELIS, C; BARNES, T.R.; NELSON, H.E. Is the concept of frontal-subcortical dementia relevant to schizophrenia? **Br. J. Psychiatry**, 160: 442-60, 1992.

PAPOUSEK, I.; SCHULTER, G. Associations between EEG asymmetries and electrodermal lability in low vs. high depressive and anxious normal individuals. **Int. J. Psychophysiol.**, 41 (2): 105-17, 2001.

PARADOWSKI, B; BILINSKA, M; KOSZEWICS, M; POKRYSTO, A. Evaluation of cardiovascular and sudomotor functions in Alzheimer's disease. **Pol. Merkuriusz Lek.**, 7 (40): 180-84, 1999.

PATTERSON, T. Skin conductance responding/nonresponding and pupillometrics in chronic schizophrenia: A confirmation of Gruzelier and Venables. **J. Nerv. Ment. Dis.**, 163: 200-09, 1976.

PERRY, W.; FELGER, T.; BRAFF, D. The

relationship between skin conductance hyporesponsivity and perseverations in schizophrenia patients. **Biol. Psychiatry**, 44: 459-65, 1998.

PRENTKY, R.A.; SALZMAN, L.F.; Klein, R.H. Habituation and conditioning of skin conductance responses in children at risk. **Schizophrenic Bull.**, 07: 281-91, 1981.

RAINE, A.; REYNOLDS, G.P.; SHEARD, C. Neuroanatomical correlates of skin conductance orienting in normal humans: a magnetic resonance study. **Sychophysiology**, 28: 548-558, 1991.

ROBINSON, T.N.; ROSENTHAL, D.; VESTBERG RASMUSSEN, P. Spectrum diagnosis and ego strength functioning as related to electrodermal activity in a conditioning paradigm. **J. Psychiatric. Res.**, 13: 257-72, 1977.

RUBENS, R.L., LAPIDUS, L.B. Schizophrenic patterns of arousal and stimulus barrier functioning. **J. Abnorm. Psychol.**, 87: 199-211, 1978.

SCHIFFER, R.A.; SIGAL, M.; MINTZ, M. Delayed habituation of the skin conductance orienting response correlates with impaired performance on the Wisconsin Card Sorting Task in schizophrenia. **Psychiatry Res.**, 65: 107-112, 1996.

SCHNUR, D.B.; SMITH, S.; SMITH, A.; MARTE, V.; HORWITZ, E.; SACKEIM, H.A., MUKHERJEE, S.; BERNSTEIN, A.S. The orienting response in schizophrenia and mania. **Psychiatry Res.** 88 (1): 41-54, 1999.

SEQUEIRA, H.; ROY, J.C. Cortical and hypothalamo-limbic control of electrodermal responses. **In:** ROY, J.C.; BOUCSEIN, W.; FOWLES, D.C.; GRUZELIER, J (Eds.) - **Electrodermal Activity: From Physiology to Psychology**. Plenum, New York, 1993.



- SEQUEIRA, H.; HAM'RAMED, S.; ROY, J.C. Frontoparietal control of electrodermal activity in the cat. **Journal of the Autonomic Nervous System**, 53: 103-14, 1995.
- SHILDS, S.A.; MacDOWEL, K.A.; FAIRCHID, S.B.; CAMPBELL, M.L. Is mediation of sweating cholinergic, adrenergic or both? A comment on the literature. **Psychophysiology**, 24: 318-21, 1987.
- SIDDLE, D.; STEPHENSON, P.; SPINKS, J.A. Elicitation and habituation of the orienting response. In: Siddle, D (Ed.) - **Orienting and habituation: perspectives in human research**. Wiley, New York, p. 476-504, 1983.
- SOKOLOV, E. **Perception and conditioned reflex**. Pergamon Press, New York, 1963.
- SPITZER, R.L.; ENDICOTT, J. **Schedule for affective disorders and schizophrenia**. 3^a ed., New York: New York State Psychiatric Institute, 1978.
- SPITZER, R.L.; ENDICOTT, J.; ROBINS, E. Research diagnostic criteria: Rationale and reliability. **Arch. Gen. Psychiatry**, 35: 773-82, 1978.
- SPONHEIM, S.R.; IACOMO, W.G.; THURAS, P.D.; BEISER, M. Using biological indices to classify schizophrenia and other psychotic patients. **Schizophr. Res.**, 50 (3): 139-50, 2001.
- SPOHN, H.E.; PATTERSON, T. Recent studies of psychophysiology in schizophrenia. **Schizophr. Bull.**, 5: 581-611, 1979.
- SPOHN, H.E.; COYNE, L.; WILSON, J.K.; HAYES, K. Skin conductance orienting response in chronic schizophrenics: the role of neuroleptics. **J. Abnorm. Psychol.**, 98: 478-86, 1989.
- STRAUBE, E.R. On the meaning of electrodermal nonresponding in schizophrenia. **J. Nerv. Ment. Dis.**, 167: 601-11, 1979.
- SZIMANSKY, S.; KANE, J.M.; LIEBERMAN, J.A. A selective review of biological markers in schizophrenia. **Schizophr. Bull.**, 17: 99-101, 1991.
- TOMAZ, C.A.B. Demência. In: GRAEFF, F.G.; BRANDÃO, M.L.; TOMAZ, C.A.B.; GUIMARÃES, F.S. (Eds.) - **Neurobiologia das doenças mentais**. 3^a ed., São Paulo: Lemos Editorial, p. 161-174, 1996.
- TRANEL, D.; DAMASIO, H. Neuroanatomical correlates of electrodermal skin conductance responses. **Psychophysiology**, 31: 427-38, 1994.
- VENABLES, P.H.; CHRISTIE, M.J. Mechanisms, instrumentation, recording techniques, and quantification of responses. In: Prokasy, WF e Raskin, DC (Eds.) - **Electrodermal activity in psychological research**. Academic Press, New York, p. 1-24, 1973.
- VENABLES, P.H. The recovery limb of the skin conductance response in high-risk research. In: Mednick, SA; Schulsinger, F; Higgins, J e Bell, B (Eds.) - **Genetics, environment and psychopathology**, North Holland, Amsterdam, p. 117-33, 1974.
- VENABLES, P.H.; BERNSTEIN, A. The orienting response and psychopathology: schizophrenia. In: Siddle, D (Ed.) - **Orienting and habituation: perspectives in human research**. John Wiley and Sons, New York, p. 475-504, 1983.
- WANG, G.W. **The neural control of sweating**. University of Wisconsin Press, Madison, 1964.
- WANG, S.J.; LIAO, K.K.; FUH, J.L.; KIN, K.N.; WU, Z.A.; LIU, C.Y.; LIU, H.C.. Cardiovascular autonomic functions in Alzheimer's disease. **Age and Ageing**, 23: 400-04, 1994.



- WILLIAMS, L.M.; BAHRAMALI, H.; HEMSLEY, D.R.; HARRIS, A.W.; BROWN, K.; GORDON, E. Electrodermal responsivity distinguishes ERP activity and symptoms profile in schizophrenia. **Schizophr. Res.**, 59 (2-3): 115-25, 2003.
- WILLIAMS, L.M.; DAS, P.; HARRIS, A.W.; LIDDLE, B.B.; BRAMMER, M.J.; OLIVIERI, G.; SKERRET, D.; PHILLIPS, M.L.; DAVID, A.S.; PEDUTO, A.; GORDON, E. Dysregulation of arousal and amygdala-prefrontal systems in the paranoid schizophrenia. **Am. J. Psychiatry**, 161 (3): 480-89, 2004.
- WING, J.K.; COOPER, J.E.; SARTORIUS, N. **Measurement and classifications of psychiatric symptoms**. Cambridge: Cambridge University Press, 1974.
- YANNITSI, S; LIAKOS, A; PAPAKOSTAS, Y. Electrodermal responding and chlorpromazine treatment in schizophrenia. **Br. J. Psychiatry**, 150: 850-853, 1987.
- YOKADA, T; SATO, A.; FUJIMORI, B. Inhibition of sympathetic activity by stimulation of the limbic system. **Japanese J. Physiol.**, 13: 137-43, 1963.
- ZAHN, T.P. On the bimodality of the distribution of electrodermal orienting responses in schizophrenics patients. **J. Nerv. Ment. Dis.**, 162: 195-99, 1976.
- ZAHN, T.P.; CARPINTER, W.T.; McGLASHAN, T.H. Autonomic Nervous System Activity in Acute Schizophrenia. II. Relationship to short-term prognosis and clinical state. **Arch. Gen. Psychiatry**, 38: 260-66, 1981.
- ZAHN, T.P.; VanKAMMER, D.P.; SCHOOLER, C.; MANN, L.S. Autonomic activity in schizophrenia: relationships to cortical atrophy and symptomatology. **Psychophys.**, 19: 593, 1982.
- ZAHN, T.P.; FRITH, C.D.; STEINHAEUER, S.R. Autonomic functioning in schizophrenia: Electrodermal activity, heart rate, pupillography. In: STEINHAEUER, S.R.; GRUZELIER, J.H.; ZUBIN, J (Eds.) - **Handbook of Schizophrenia: Neuropsychology, Psychophysiology, and Information Processing**. v.5. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, The Netherlands, p. 185-224, 1991.
- ZAHN T.P.; JACOBSEN, L.K.; GORDON, C.T.; McKENNA, K; FRAZEIR, J.A.; RAPOPORT, J.L. Autonomic nervous system markers of psychopathology in childhood-onset schizophrenia. **Arch. Gen. Psychiatry**, 54: 904-12, 1997.
- ZUARDI, A.; CRIPPA, J.; SANCHES, R.; HALLAK, J.; SANTOS, A.C.; ARAUJO, D.; GUIMARÃES, F.; MONTAGNAT, J. The relationships of electrodermal responsiveness, selective attention deficits and MRI brain imaging in schizophrenics. **European Neuropsychopharmacology**, 12/3 (Suppl.): S259-S260, 2002.