

Disminución del grosor cortical en polo temporal y la región cingulada anterior izquierda en reos violentos extremos psicópatas

Ana Calzada-Reyes, Mitchell Valdes-Sosa,* Alfredo Alvarez-Amador,* Lídice Galán-García* y Leste Melie-García.*

Departamento de Neurofisiología Clínica, Instituto de Medicina Legal, Avenida Independencia y 26, Plaza, Habana, Cuba. *Departamento de Neurociencias Cognitivas, Centro de Neurociencias de Cuba, Avenida 25 15202, Playa, La Habana, Cuba. anacalz@infomed.sld.cu

Recibido: 4 de enero de 2013. Aceptado: 2 de mayo de 2013.

Palabras clave: psicopatía, RMN, grosor cortical, reos, violentos.

Key words: psychopathy, MRI, thickness cortical, criminals.

RESUMEN. Los factores biológicos y ambientales responsables del desarrollo y mantenimiento de la conducta antisocial y psicópata constituyen el objeto de estudio de numerosas investigaciones. La psicopatía esta conformada por una confluencia de características de la personalidad que incluyen la manipulación, el afecto superficial, la insensibilidad y falta de remordimiento, la irresponsabilidad, la impulsividad, la agresividad y la pérdida de la empatía. El objetivo de esta investigación fue determinar si regiones cerebrales implicadas en el procesamiento emocional y conductual muestran alteraciones estructurales en reos violentos psicópatas. Se utilizó el método iterativo para estimar el grosor cortical (CIVET, Corticometric Iterative Vertex-based Estimation of Thickness) para el procesamiento de imágenes estructurales de Resonancia Magnética Nuclear T1, para detectar la presencia de asociaciones entre el grosor cortical de sustancia gris y el puntaje total de la escala revisada de psicopatía (PCL-R) en un análisis de la totalidad de la corteza, en 97 reos violentos extremos (29 clasificados como psicópatas y 68 clasificados como no psicópatas). Los resultados mostraron que la psicopatía está asociada con una disminución altamente significativa ($FDR = 0,01$) del grosor cortical de sustancia gris en la corteza cingulada dorsal anterior y el polo temporal, ambas regiones cerebrales situadas en el hemisferio izquierdo. Estos hallazgos concuerdan con los reportes de otras investigaciones, que describen anomalías en regiones cerebrales localizadas en los lóbulos frontales y temporales en individuos psicópatas. De igual manera, sustentan la hipótesis que plantea que alteraciones en regiones cingulada anterior y el polo temporal, contribuyen al deficiente procesamiento empático y emocional asociado con la psicopatía.

ABSTRACT. Biological and environmental factors responsible for the development and maintenance of antisocial behaviour and psychopathy constitute the purpose of study of several investigations. Psychopathy is formed by a confluence of personality characteristics including manipulation, shallow affect, callousness and lack of remorse, irresponsibility, impulsivity, aggression and loss of empathy. The aim of this research was to determine whether brain regions involved in emotional processing and behavioral show structural alterations in violent psychopathic criminals. Corticometric Iterative Vertex-based Estimation of Thickness (CIVET) was used for processing Nuclear Magnetic Resonance T1 just structural imaging, to detect associations between thick cortical gray matter and total score psychopathy scale (PCL-R) on a full analysis of the cortex in 97 violent offenders (29 classified as psychopaths and 68 as non psychopaths). It was found that psychopathy is associated with a highly significant cortical thickness decrease ($FDR = 0,01$) in the dorsal anterior cingulate cortex and the temporal pole, both cerebral regions located on the left hemisphere. These results are consistent with other studies showing abnormal functioning of frontal and

temporal regions in psychopathic subjects and support the hypothesis that impairments in anterior cingulate regions and the temporal pole brain regions, could contribute to a poor empathic and emotional processing, associated to psychopathic behavior.

INTRODUCCION

Dentro del grupo de sujetos violentos autores de hechos delictivos son los psicópatas los de mayor significación, por su efecto negativo en el contexto social, dada la severidad y gravedad de sus hechos. Este trastorno integra la confluencia de rasgos afectivos, interpersonales por conducta antisocial^{1,2} que incluyen la manipulación, el mentir de manera patológica, la grandiosidad, emociones superficiales, pérdida de la empatía y el remordimiento, la impulsividad, estilo de vida irresponsable y la persistente violación de las normas.¹⁻³ El instrumento estándar para la evaluación de este trastorno es la Escala Revisada de Psicopatía (PCL-R, siglas en inglés; Psychopathy Checklist Revised).⁴

A pesar de existir un número importante de evidencias relacionadas con las bases neurobiológicas de la conducta violenta, la génesis de la psicopatía no ha sido totalmente esclarecida. Solo algunos estudios de neuroimagen han investigado anomalías cerebrales estructurales en individuos con conducta psicopática.⁵⁻⁸ Los estudios realizados reportan una reducción en el volumen de sustancia gris en corteza frontal y temporal,⁹ especialmente, en el giro temporal superior derecho,^{9,10} reducido volumen de la amígdala,¹¹⁻¹³ incremento del volumen del estriado,¹⁴ incremento del volumen del cuerpo caloso,¹⁵ reducción del volumen del hipocampo posterior,¹⁶ volumen normal asociado con una forma anormal del hipocampo,¹⁷ disminución de la sustancia gris en diversas regiones límbicas y paralímbicas,^{18,19} y una reducida integridad del fascículo uncinado.^{20,21}

Resulta importante destacar que no todas las anomalías cerebrales estructurales antes enunciadas, han sido encontradas por todos los grupos de investigadores, e incluso existen discrepancias en algunos de los resultados publicados. Problemas metodológicos pueden estar contribuyendo: muestras heterogéneas, el uso de diferentes puntos de corte de la escala de psicopatía⁴ para definir la psicopatía, la comparación con inadecuados grupos controles y la aplicación de diferentes técnicas estadísticas y técnicas de neuroimagen, que evalúan diferentes aspectos de la anatomía cerebral.

El presente estudio trata de dar solución a muchas de estas dificultades, el grupo de sujetos violentos estudiados fue cuidadosamente evaluado desde el punto de vista psiquiátrico mediante los criterios diagnósticos DSM-IV-R²² con el objetivo de tomar en cuenta cualquier enfermedad asociada y se utilizó la escala de psicopatía (PCL-R) aceptada internacionalmente.

La definición de la psicopatía utilizó el puntaje de corte tradicional de 30 puntos. Además, se estudió una extensa muestra de reos violentos (n = 97). Ciertamente, el número de psicópatas en este grupo fue similar (no mayor) que otras series publicadas (n = 29). Por último, un gran grupo de estructuras cerebrales fue evaluado, mediante el cálculo del grosor cortical.

Los reportes internacionales hacen énfasis en diferentes teorías desarrolladas para explicar este tipo de conducta. Ha sido hipotetizado que disfunciones en regiones fronto-temporales, particularmente dentro de las redes neurales que se extienden desde la corteza orbitofrontal a la corteza cingulada posterior, pueden estar asociadas al empeoramiento del funcionamiento social y pérdida del sentido moral en los psicópatas.²³ Otra relevante teoría sugiere que anomalías prefrontales causan alteraciones en la toma de decisiones, lo cual se refleja en la incapacidad para activar la respuesta autonómica somática, que se vincula a los mecanismos de la recompensa y el castigo.²⁴ Por otro lado, el modelo de inhibición de la violencia enfatiza en el papel de la empatía en la socialización moral y presupone la existencia de una incapacidad para inhibir la conducta ante signos de sufrimiento por parte de la víctima. El equivalente neurobiológico de esta teoría es la amígdala cerebral.²⁵

El objetivo de esta investigación fue determinar si regiones cerebrales implicadas en el procesamiento emocional y conductual, evaluadas mediante resonancia magnética estructural del cerebro, muestran alteraciones en reos violentos psicópatas. Con este estudio se pretende determinar la presencia de diferencias en el grosor cortical de sustancia gris del cerebro, entre reos violentos con y sin psicopatía. Basado en previas investigaciones realizadas con muestras de sujetos psicópatas⁵⁻⁹ los autores hipotetizan que comparado con los reos con bajo puntaje en la escala de psicopatía, prisioneros clasificados como psicópatas, podían mostrar disminución del grosor cortical de sustancia gris en regiones que forman parte de los circuitos neurales fronto-temporales.

MATERIAL y MÉTODOS

Sujetos

Grupo experimental

97 reos del género masculino procedentes de una prisión localizada en La Habana, autores de hechos violentos extremos durante el período de enero de 2004 hasta diciembre de 2005 (media 31,05 años, SD 8,46 años, con edades comprendidas desde 18 hasta los 62 años). Se conformaron dos grupos diferentes de acuerdo con los resultados obtenidos a partir de la aplicación de la Escala de Psicopatía revisada (PCL-R).⁴

a) Grupo de reos psicópatas violentos

veintinueve reos, con edades comprendidas desde 18 hasta 44 años de edad (media 28,8; SD 7,05), cumplieron los criterios de psicopatía (30 o más puntos como puntaje total de la escala PCL-R, media 33,53 puntos, con un valor mínimo de 31 puntos y un valor máximo de 38 puntos).

b) Grupo de reos No Psicópatas violentos

sesenta y ocho reos no cumplieron los criterios diagnósticos de psicopatía (menos de 30 puntos en la escala PCL-R, media 18,38 puntos, valor mínimo 0 puntos, valor máximo 29 puntos), con edades comprendidas desde 19 hasta 62 años (media 32,1 años, SD 8,82 años).

Todos los sujetos fueron evaluados a través de una entrevista clínica estructurada por psiquiatras entrenados. El diagnóstico psiquiátrico fue establecido de acuerdo con criterios reconocidos.²² Ninguno de los reos tenía historia de daño traumático severo o enfermedades neurológicas. Ninguno de los sujetos controles tenían historia de enfermedades psiquiátricas y todos tuvieron inteligencia dentro de rangos normales, medida a través de la escala de Inteligencia de Adultos Revisada (WAIS-R).²⁶

Adicionalmente, a la entrevista clínica, se utilizó como medida para cuantificar la psicopatía, la escala de psicopatía (PCL-R).⁴ Esta escala está conformada por 20 ítems que permiten evaluar los rasgos clínicos que caracterizan a la psicopatía. En este trabajo, los sujetos con un puntaje total de 30 o más fueron considerados como psicópatas. Para la calificación de la escala se tuvo en cuenta la entrevista psiquiátrica y la revisión de los expedientes penitenciarios, los cuales contienen información relevante que permite objetivizar y completar la entrevista.

Los comités de ética del Centro de Neurociencias de Cuba y del Ministerio de Salud Pública aprobaron todos los procedimientos y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los sujetos, una vez que se les explicó toda la información relevante relacionada con la participación en el estudio (los datos de 17 reos adicionales fueron excluidos del análisis final, debido a que ellos decidieron abandonar el estudio, antes de su culminación). Los criterios de exclusión incluyeron la claustrofobia o la presencia de algún implante u otro elemento metálico dentro del cuerpo.

A todos los sujetos del grupo experimental se les realizó una fluoroscopia inmediatamente antes de realizarse la RMN, con el objetivo de asegurarse de que no existía ningún artefacto metálico en sus cuerpos.

Imágenes de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Obtención de las imágenes

Se obtuvo la imagen anatómica 3D de alta resolución T1 en todos los sujetos, mediante un equipo de RMN Siemens Symphony 1,5 T (Erlangen, Alemania). La secuencia de pulso MPRAGE cubrió todo el cerebro con los parámetros siguientes: 160 lascas contiguas de 1 mm de grosor en orientación sagital; en el plano FOV = 256,256 mm² y las dimensiones de la matriz 256 × 256 flexibles con una resolución espacial de 1×1 mm² y tamaño de vóxel de 1×1×1 mm. El tiempo de eco (TE), el tiempo de repetición (TR), y el tiempo de inversión (TI) fue determinado hasta TE/TR/TI, 3,93 msec/3000 msec/1100 msec con un ángulo de inclinación FA = 15°. El informe médico radiológico fue normal.

Procesamiento de las imágenes

Grosor cortical

Las imágenes estructurales de RMN fueron procesadas mediante herramientas del método iterativo para estimar el grosor cortical, CIVET (Corticometric Iterative Vertex-based Estimation of Thickness).^{27,28} Para calcular el grosor cortical, las imágenes nativas de RMN fueron primeramente registradas dentro del espacio estereotáxico (Talairach y Tournoux)²⁹ utilizando un parámetro de transformación lineal de 9.³⁰ Simultáneamente, las imágenes fueron corregidas para eliminar artefactos de no uniformidad utilizando el algoritmo N3.²⁷ Las imágenes registradas y corregidas fueron segmentadas en tres tipos de tejidos, sustancia gris, blanca y líquido cerebroespinal, además de una actividad de base utilizando un clasificador neural avanzado.²⁸ La superficie de sustancia gris interna y externa fue extraída automáticamente desde cada volumen de RMN con el empleo del método automatizado restringido Laplaciano. Posteriormente, su segmentación se realizó a través del algoritmo de Proximidades (CLASP)^{31,32} y el grosor cortical fue medido en el espacio nativo con ayuda de la distancia que relaciona dos superficies en los 40,962 vértices en cada hemisferio a través de toda la corteza.³² La medición en el espacio nativo proporciona una estimación sin ajustar del grosor cortical absoluto como ha sido utilizado por Shaw *et al.*³³ El algoritmo CLASP ha sido validado sobre la base de mediciones manuales,³⁴ en simulaciones^{35,36} y aplicado recientemente en investigaciones en la enfermedad de Alzheimer.^{37,38}

Los mapas de grosor cortical individual fueron divididos mediante las herramientas del IBASPM (disponibles en <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/ext/#IBASPM>)³⁹ a través del registro de las imágenes de RMN de cada sujeto hacia una plantilla volumétrica presegmentada que utiliza deformaciones no lineales. La etiqueta con el nombre correspondiente de la estructura cerebral fue transformada hacia la superficie cortical asignando el valor de la etiqueta del vóxel a cada vértice de la superficie. El grosor cortical para cada región fue medido como la media del grosor de todos los vértices pertenecientes a esa región.

Análisis estadístico

Grosor cortical

El análisis estadístico fue realizado con ayuda de herramientas del programa SurfStat (<http://www.math.mcgill.ca/keith/surfstat/>) para Matlab (R2007a, The Mathworks, Natick, MA). Para explorar la asociación entre el grosor cortical y el puntaje total de la escala de psicopatía se realizó un análisis de regresión múltiple utilizando como covariable la edad. En este análisis se

aplicó una corrección por múltiples comparaciones por medio del FDR (False Discovery Rate) con un umbral de $p < 0,01$; para evitar la probabilidad de falsos positivos.⁴⁰

RESULTADOS

Análisis de toda la corteza — correlación entre el grosor cortical y el puntaje total de la escala de psicopatía revisada (PCL-R)

Se encontró un efecto significativo de la psicopatía para el grosor cortical de sustancia gris. El análisis de la totalidad de la corteza mostró inversa correlación (FDR $p < 0,01$), entre el puntaje total de la escala de psicopatía (PCL-R) y el grosor cortical de sustancia gris en corteza cingulada dorsal anterior (CCDA; área de Brodmann's 32) y el polo temporal (área de Brodmann's 38) del hemisferio izquierdo.

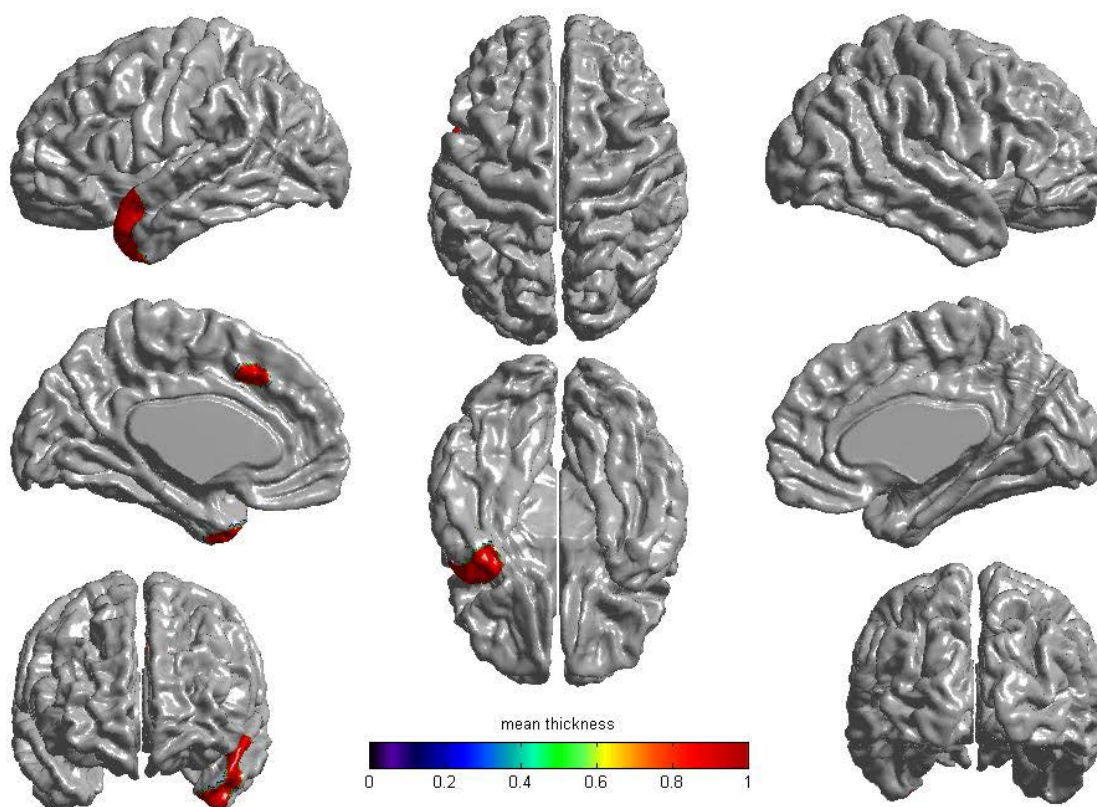


Fig. 1. Áreas cerebrales con disminución de grosor cerebral en los reos violentos psicópatas.

La figura 1 muestra los mapas de los resultados estadísticos para la correlación entre el grosor cortical y el puntaje total de la escala de psicopatía (PCL-R). Correlaciones regionales negativas significativas se muestran en color rojo.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, se investigó si la conducta psicopática de reos violentos tenía asociación con cambios en el grosor cortical de sustancia gris en el cerebro. Se encontró una asociación negativa entre el puntaje total de la escala de psicopatía y el grosor cortical en corteza cingulada dorsal anterior y polo temporal del hemisferio izquierdo.

Estos hallazgos están en correspondencia con evidencias procedentes de otros estudios de neuroimágenes de tipo estructural, que muestran anomalías volumétricas en estas estructuras

en adultos psicópatas.^{10,18,41,42} Recientemente, Ermer *et al.*¹⁹ reportaron reducción de la sustancia gris regional en un número de áreas límbicas y paralímbicas, incluidas regiones parahipocampales bilaterales, amígdala, hipocampo, polo temporal de ambos hemisferios, corteza cingulada posterior y orbitofrontal en individuos con psicopatía. En general, estas regiones están asociadas con funciones intelectuales superiores y conductas dirigidas a un objetivo, así como con los mecanismos que median las emociones e inhiben la conducta. Diversas investigaciones han demostrado que alteraciones funcionales de regiones cerebrales límbicas y paralímbicas pudieran estar asociadas con empeoramiento en la integración de la información emocional dentro de los procesos cognitivos de orden superior.⁴³

La disminución de grosor en la región CCDA izquierda, coincide con un estudio recientemente desarrollado por Ly *et al.*,⁴⁴ que describe una disminución del grosor cortical en CCDA e ínsula del hemisferio izquierdo, giro precentral y corteza temporal de ambos hemisferios y giro frontal inferior derecho en psicópatas. Otra investigación realizada por Glenn *et al.*⁴⁵ no encontró diferencias volumétricas en la región cingulada anterior o sus subregiones en una muestra de sujetos psicópatas. El presente estudio posee un número de diferencias metodológicas que pudieran explicar las discrepancias con esta investigación, se utilizó el punto de corte de 30 puntos en la escala PCL-R para definir la psicopatía, en concordancia con las recomendaciones realizadas para muestras de Norteamérica⁴⁶ mientras que Glenn *et al.*⁴⁵ utilizaron 23 puntos como punto de corte. Además, los reos que conformaron ambos grupos con conducta violenta (psicópatas y no psicópatas), fueron seleccionados en una institución correccional de máxima seguridad, a diferencia de estos investigadores cuya muestra fue seleccionada de una agencia empleadora.

El tipo de técnica para evaluar los volúmenes cerebrales fue diferente, en este estudio se calculó el grosor cortical, Glenn *et al.*⁴⁵ utilizaron mediciones manuales de estructuras cerebrales las cuales dependen extraordinariamente de la experticia del sujeto que las realiza, por tanto, están sujetas a errores generados por este factor. Diversas investigaciones con Resonancia Magnética Funcional han reportado consistentemente, activación anormal en la corteza cingulada anterior en psicópatas.⁴⁷⁻⁵⁰ La parte dorsal de la corteza cingulada anterior, está primariamente involucrada en el control cognitivo de la conducta y forma parte del sistema emocional que participa en la modulación de las emociones en relación con demandas adaptativas del ser humano.⁵⁰ La corteza cingulada anterior está cerradamente conectada con la amígdala e involucrada en el procesamiento emocional. Una capacidad alterada para el control cognitivo de las emociones, puede predisponer al desarrollo de trastornos disruptivos del comportamiento. Las anomalías estructurales dentro de la corteza cingulada dorsal anterior, pudieran estar relacionadas con el déficit en el procesamiento emocional y la empatía, que distingue a los adultos con psicopatía.^{51,52}

El puntaje total de la escala de psicopatía correlacionó negativamente con el grosor cortical de sustancia gris en el polo temporal izquierdo. Esta región desempeña un papel significativo en la formación de juicios morales. Esto ha sido validado por estudios realizados con sujetos normales, en los que se ha encontrado activación de esta estructura, durante el procesamiento de situaciones sociales que implican el establecimiento de juicios morales y no morales desagradables.⁵³ Este resultado es particularmente interesante en el contexto de este estudio, debido a que la violación de las normas morales en individuos psicópatas se encuentra bien establecida.⁵⁴⁻⁵⁶

El polo temporal es parte de los circuitos neurales involucrados en el procesamiento de la empatía cognitiva — una habilidad para entender los sentimientos, intenciones y creencias de otras personas.⁵⁷⁻⁶³

La empatía cognitiva permite predecir en los individuos, como será el comportamiento de otras personas y planificar sus conductas de manera adecuada. Los psicópatas son descritos como sujetos insensibles e indiferentes^{2,3} y se ha encontrado déficit en el procesamiento de sus

emociones y en el desempeño cognitivo. Si esta área no funciona apropiadamente, la persona pudiera actuar con pérdida de la simpatía o compasión, rasgos que caracterizan a los psicópatas. Estos resultados pueden ser explicados en el contexto de la hipótesis paralímbica de Kiehl,²³ la cual argumenta que anomalías a través de los principales componentes del sistema paralímbico (polo temporal, cíngulo anterior, corteza frontal orbital, ínsula, región parahipocámpica y la amígdala) dan lugar a alteraciones en el procesamiento afectivo, social y emocional y a una conducta sociopática. Diferentes hallazgos han puntualizado el papel del lóbulo temporal anterior en la estabilidad emocional. Anomalías dentro de la corteza cíngula anterior y regiones cerebrales conectadas pueden parcialmente explicar en el procesamiento de estímulos aversivos y en el reconocimiento de expresiones emocionales que indican sufrimiento en otros individuos.^{25,63,65} Este estudio sustenta la hipótesis que plantea que alteraciones estructurales dentro de las cortezas frontales y temporales desempeña un importante papel en la génesis de la psicopatía.

Existen algunas evidencias que sugieren que la psicopatía puede estar asociada con un desbalance interhemisférico.⁶⁶ Estos estudios revelan que el hemisferio cerebral izquierdo está relacionado con la impulsividad, agresión, búsqueda de sensaciones y el desarrollo de conductas riesgosas – conductas que no son controladas y se expresan ampliamente en individuos psicópatas.⁶⁵ En esta investigación se muestra una disminución de la sustancia gris en dos regiones cerebrales del hemisferio izquierdo en el grupo de psicópatas. Cope¹⁸ demostró una correlación negativa entre la concentración de sustancia gris en la región cíngula posterior izquierda y el puntaje total de la escala de psicopatía. Ermer *et al.*,¹⁹ encontraron correlaciones negativas entre la concentración de sustancia gris y el factor 2 de la escala PCL-R en las regiones orbitofrontal/prefrontal ventromedial izquierdas. La lateralización manifiesta de anomalías estructurales pudiera estar contribuyendo a las respuestas emocionales anormales, el pobre control conductual y la incapacidad para el desarrollo de conductas prosociales en este subgrupo de reos psicópatas. En concordancia con estos resultados, resulta recomendable en investigaciones futuras la evaluación de la lateralidad hemisférica a través del uso de métodos no invasivos, con el objetivo de demostrar la primacía de acción de un hemisferio cerebral con respecto al otro y su correlación con determinadas conductas.

CONCLUSIONES

Los hallazgos del presente trabajo adicionan nuevas evidencias de alteraciones estructurales en áreas límbicas y paralímbicas en reos violentos psicópatas y respaldan el papel de las regiones cíngula dorsal anterior y del polo temporal izquierdo, en las bases neurobiológicas de la conducta psicopática. La disminución del grosor cortical en ambas regiones cerebrales pudiera estar relacionada con el déficit en el procesamiento emocional en los individuos psicópatas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cleckley HM. The mask of sanity. Vol. I, Chapter 1, St Louis, Mo. First edition. Mosby Co; 1941:p. 337-364.
2. Hare R D, Neumann CS. Psychopathy: Assessment and forensic implications. *Can J Psychiatry* .2009; 54(12):791-802:
3. Hare RD, Clark D, Grann M, Thornton D. Psychopathy and the predictive validity of the PCL-R: an international perspective. *Behav Sci Law*. 2000; 18:623-645.
4. Hare RD. The psychopathy checklist–revised (PCL-R). Toronto, Canada: Multi-Health Systems; 1991.
5. Glenn AL, Raine A. The neurobiology of psychopathy. *Psychiatr Clin North Am*. 2008; 31: 463-475.

6. Weber S, Habel U, Amunts K, Schneider F. Structural brain abnormalities in Psychopaths-a review. *Behav Sci Law*. 2008;26:7-28.
7. Gao Y, Glenn AL, Schug RA, Yang Y, Raine A. The Neurobiology of Psychopathy: A Neurodevelopmental Perspective. *Can J Psychiatry*. 2009; 54(12):813-823.
8. Koenigs M, Baskin-Sommers A, Zeier J, Newman JP. Investigating the neural correlates of psychopathy:a critical review. *Mol Psychiat*. 2010;1-8.
9. Yang Y, Raine A, Colletti P, Toga AW, Narr KL. Abnormal temporal and prefrontal cortical gray matter thinning in psychopaths. *Mol Psychiat*. 2009; 14:561-562.
10. Müller JL, Gänßbauer S, Sommer M, Döhnel K, Weber T, Schmidt-Wilcked T, Hajak G. Gray matter changes in right superior temporal gyrus in criminal psychopaths. Evidence from voxel-based morphometry. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2008; 163:213-222.
11. Tiihonen J, Rossi R, Laakso MP, Hodgins S, Testa C, Perez J, et al. Brain anatomy of persistent violent offenders: More rather than less. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2008; 163: 201-212.
12. Yang Y, Raine A, Katherine L, Narr KL, Colletti P, Toga AW. Localization of deformations within the amygdala in individuals with psychopathy. *Arch Gen Psychiatry*. 2009; 66(9):986-994.
13. Yang Y, Raine A, Colletti P, Toga AW, Narr KL. Morphological alterations in the prefrontal cortex and the amygdala in unsuccessful psychopaths. *J Abn Psychol* 2010; 119(3):546-554.
14. Glenn AL, Raine A, Yaralian PS, Yang Y. Increased volume of the striatum in psychopathic individuals. *Biol Psychiatry*. 2010a; 67:52-58.
15. Raine A, Lencz T, Taylor K, Hellige JB, Bihle S, Lacasse L, Lee M, Ishikawa S, Colletti P. Corpus callosum abnormalities in psychopathic antisocial individuals. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:1134-1142.
16. Laakso MP, Vaurio O, Koivisto E, Savolainen Li, Eronen M, Aronen HJ, Hakola, P, Repo E, Soininen H, Tiihonen J. Psychopathy and the posterior hippocampus. *Behav Brain Res* . 2001;118:187-193.
17. Boccardi M, Ganzola R, Rossi R, Sabattoli F, Laakso MP, Repo-Tiihonen E, *et al*. Abnormal hippocampal shape in offenders with psychopathy. *Hum Brain Mapp*. 2009; 31:438-447.
18. Cope LM. Paralimbic structural abnormalities in psychopathy: A voxel based morphometry study. Thesis (degree of Master of Science Psychology). The University of New Mexico, Albuquerque, New Mexico. 2009.
19. Ermer E, Cope LM, Nyalakanti PK, Calhoun VD, Kiehl KA. Aberrant paralimbic gray matter in criminal psychopathy. *J Abn Psychol*. 2012; 121(3):649-658
20. Craig MC, Catani M, Deeley Q, Latham R, Daly E, Kanaan R, *et al*. Altered connections on the road to psychopathy. *Mol Psychiatry*. 2009;1-8.
21. Motzkin JC, Newman JP, Kiehl KA, Koenigs M. Reduced prefrontal connectivity in psychopathy. *J Neurosci Neurosci*. 2011; 31(48):17348-17357.
22. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders - Text revision. Fourth edition. Washington, DC, American Psychiatric Association. 2000.
23. Kiehl KA. A cognitive neuroscience perspective on psychopathy: evidence for paralimbic system dysfunction. *Psychiatry Res*. 2006; 142: 107-128.
24. Damasio AR. *Descartes Error: Emotion, reason, and the human brain*. Vol. I, Chapter 7. First Edition. New York NY: Grosset/Putnam; 1994:p.70-71.
25. Blair RJR. Applying a cognitive neuroscience perspective to the disorder of psychopathy. 2005a; 17:865-891.

26. Wechsler D. Wechsler adult intelligence scale-revised manual. Second edition. New York: Psychological Corporation. 1981.
27. Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Trans Med. Imaging.* 1998; 17:87-97.
28. Zijdenbos AP, Forghani R, Evans AC. Automatic “pipeline” analysis of 3-D MRI data for clinical trials: application to multiple sclerosis. *IEEE Trans. Med. Imaging.* 2002; 21:1280-1291.
29. Talairach J, Tournoux P. Principe et technique des études anatomiques. In *Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging.* Vol. I, Chapter. 1, Georg Thieme Medical Publishers. First edition. Stuttgart, New York: 1988;p.3-9.
30. Collins DL, Neelin P, Peters TM, Evans AC. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr.* 1994; 18:192-205.
31. Kim JS, Singh V, Lee JK, Lerch J, Ad-Dab'bagh Y, Mac Donald D, *et al.* Automated 3-D extraction and evaluation of the inner and outer cortical surfaces using a Laplacian map and partial volume effect classification. *Neuroimage.* 2005; 27:210-221.
32. Mac Donald D, Kabani N, Avis D, Evans AC. Automated 3-D extraction of inner and outer surfaces of Cerebral Cortex from MRI. *Neuroimage.* 2000; 12:340-356.
33. Shaw P, Greenstein D, Lerch J, Clasen L, Lenroot R, Gogtay N, *et al.* Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. *Nature.* 2006; 440.p.676-679.
34. Kabani N, Le Goualher G, Mac Donald D, Evans AC. Measurement of cortical thickness using an automated 3-D algorithm: a validation study. *Neuroimage.* 2001; 13:375-380.
35. Lee JK, Lee JM, Kim JS, Kim IY, Evans AC, Kim SI. A novel quantitative cross-validation of different cortical surface reconstruction algorithms using MRI phantom. *Neuroimage.* 2006; 31:572-584.
36. Lerch JP, Evans AC. Cortical thickness analysis examined through power analysis and a population simulation. *Neuroimage.* 2005; 24:163-173.
37. Lerch JP, Pruessner JC, Zijdenbos A, Hampel H, Teipel SJ, Evans AC. Focal decline of cortical thickness in Alzheimer's disease identified by computational neuroanatomy. *Cereb Cortex.* 2005; 15:995-1001.
38. Singh V, Chertkow H, Lerch JP, Evans AC, Dorr AE, Kabani NJ. Spatial patterns of cortical thinning in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain.* 2006; 129:2885-2893.
39. Aleman YG, Melie LG, Valdés PH. IBASPM: Toolbox for automatic parcellation of brain structures. Presented at the 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, June 11-15, Florence, Italy. Available on CD-Rom in NeuroImage. 2006; 27:1.
40. Schwartzman A, Dougherty RF, Lee J, Ghahremani D, Taylor JE. Empirical null and false discovery rate analysis in neuroimaging. *Neuroimage.* 2009; 44:71-82.
41. Yang Y, Raine A, Lencz T, Bihle S, LaCasse L, Colletti P. Volume reduction in prefrontal gray matter in unsuccessful criminal psychopaths. *Biol Psychiatry.* 2005; 57,1103-1108.
42. De Oliveira-Souza R, Hare RD, Bramati IE, Bramati IE, Garrido GJ, Ignácio FA, Tovar-Moll F, *et al.* Psychopathy as a disorder of the moral brain: fronto-temporo-limbic grey matter reductions demonstrated by voxel-based morphometry. *Neuroimage.* 2008; 40:1202-1213.
43. Anderson NE, Kiehl KA. The psychopath magnetized: insights from brain imaging. *Trends Cogn Sci.* 2012;16 (1):52-60.

44. Ly M, Motzkin JC, Philippi CL, Kirk GR, Newman JP, Kiehl KA, et al. Cortical thinning in psychopathy. *Am J Psychiatry*. 2012; 169(7):743-9.
45. Glenn AL, Yang Y, Raine A, Colletti P. No volumetric differences in the anterior cingulate of psychopathic individuals. *Psych Res Neuroimaging*. 2010b; 183: 140-143.
46. Hare RD. *The Hare Psychopathy checklist-revised*, 2nd Edition. Toronto, Canada: Multi-Health Systems, Inc., 2003.
47. Kiehl KA, Smith AM, Hare RD, Mendrek A, Forster BB, Brink J, Liddle PF. Limbic abnormalities in affective processing by criminal psychopaths as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Biol. Psychiatry*. 2001; 50:677-684.
48. Veit R, Flor H, Erb M, Hermann C, Lotze M, Grodd W, Birbaumer N. Brain circuits involved in emotional learning in antisocial behaviour and social phobia in humans. *Neurosci. Lett*. 2002;328:233-236.
49. Birbaumer N, Veit R, Lotze M, Erb M, Hermann C, Grodd W, Flor H. Deficient fear conditioning in psychopathy: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62:799-805.
50. Rilling JK, Glenn AL, Jairam MR, Pagnoni G, Goldsmith DR, Elfenbein HA, *et al*. Neural Correlates of Social Cooperation and Non-Cooperation as a function of psychopathy. *Biol Psychiatry*. 2007; 61:1260-1271.
51. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry*. 2003; 54(5):504-514.
52. Blair RJR. The emergence of psychopathy: Implications for the neuropsychological approach to developmental disorders. *Cognition*. 2006; 101: 414-442.
53. Patrick CJ. Back to the future: Cleckley as a guide to the next generation of psychopathy research. In *Handbook of Psychopathy*. Vol. I, Chapter 31, C.J. Patrick. First edition. New York, NY: Guilford Press; 2006: p.605 -617.
54. Moll J, Eslinger PJ, Oliveira-Souza R. Frontopolar and anterior temporal cortex activation in a moral judgment task: preliminary functional MRI results in normal subjects. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001; 59(3-B):657-64.
55. Blair RJ, Jones L, Clark F, Smith M. The psychopathic individual: a lack of responsiveness to distress cues. *Psychophysiology*. 1997; 34:192-8.
56. Blair RJ, Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Dolan RJ. Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain*. 1999; 122:883-93.
57. Raine A. Biosocial studies of antisocial and violent behavior in children and adults: A Review. *J Abnorm Child Psychol*. 2002; 30 (4):311-326.
58. Carr L, Iacoboni M, Dubeau MC, Mazziotta JC, Lenzi GL. Neural mechanisms of empathy in humans: A relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100 (9):5497-5502.
59. Amodio DM, Frith CD. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat. Rev. Neurosci*. 2006; 7:268-77.
60. Decety J, Moriguchi Y. The empathic brain and its dysfunction in psychiatric populations: Implications for intervention across different clinical conditions. *Biopsychosoc Med*. 2007; 1:22-65.
61. Lieberman MD. Social cognitive neuroscience: a review of core processes. *Annu Rev Psychol*. 2007; 58:259-89.
62. Mitchell JP, Banaji MR, Macrae CN. General and specific contributions of the medial prefrontal cortex to knowledge about mental states. *Neuroimage*. 2005; 28:757-62.
63. Singer T, Seymour B, O'Doherty J, Stephan KE, Dolan RJ, Frith CD. Empathic neural responses are modulated by the perceived fairness of others. *Nature*. 2006; 439:466-69.

64. Blair J, Mitchell D, Blair K. The psychopath: Emotion and the brain. Vol. I, Chapter 7, Oxford. First edition. UK: Blackwell Publishing; 2005b;p.96-110.
65. Davidson RJ, Putnam KM, Larson CL. Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation -A possible prelude to violence. *Science*. 2000; 289:591-594.
66. Hecht D. An inter-hemispheric imbalance in the psychopath's brain. *Pers Individ Dif*. 2011; 51: 3-10.