



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

# Disfunción de la red neuronal por defecto en primeros episodios psicóticos

TESIS DOCTORAL

**Amalia Guerrero Pedraza**

**Directores:**

Dra. Edith Pomarol-Clotet  
FIDMAG Germanes Hospitalàries  
CIBERSAM

Dr. Peter J. McKenna  
FIDMAG Germanes Hospitalàries  
CIBERSAM

**Tutor:**

Dr. Rafael Torrubia Beltri  
Universitat Autònoma de Barcelona

Programa de Doctorat en Psiquiatria  
Departament de Psiquiatria i Medicina Legal  
Facultat de Medicina  
Universitat Autònoma de Barcelona



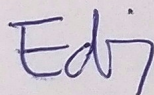




La Dra. Edith Pomarol-Clotet y el Dr. Peter J. McKenna como directores de la tesis,

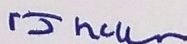
**CERTIFICAN**

que **Amalia Guerrero Pedraza** ha completado la investigación correspondiente a la tesis “**Disfunción de la red neuronal por defecto en primeros episodios psicóticos**”, que se realizó en el **Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal de la *Universitat Autònoma de Barcelona***, para la obtención del título académico de Doctor en Psiquiatría.




**Dra. Edith Pomarol-Clotet**

Directora



**Dr. Peter J McKenna**

Director



**Amalia Guerrero Pedraza**

Doctoranda

**Dr. Rafael Torrubia Beltri**

Tutor del Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal  
Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

2019



A mis padres, a mi hermano, a Pablo, Nicolas y David.





## Agradecimientos

Hace algunos años ya, que una joven investigadora llegó a Benito Menni en Sant Boi de Llobregat, y con un equipo, inicialmente muy pequeño, Jesús y Salva, supo cómo inocular el virus de la investigación en algunos de nosotros. En estos últimos años mientras se han ido prolongando más de lo esperado los estudios que componen esta tesis, la joven investigadora fue creando una unidad de investigación que se ha sido el germen de la fundación FIDMAG. Toda mi gratitud por todos estos años de apoyo para realizar esta tesis y toda mi admiración por tu tenacidad y capacidad de trabajo. Gracias Edith.

Gracias, también a Peter McKenna por sus sabios consejos. Y al Dr. Rafael Torrubia por su paciencia y apoyo. Son muchas las personas que han trabajado en la unidad de investigación y a los que agradezco su ayuda especialmente a los que empezamos juntos Jesús, Bibiana, Jordi, Rai, Ramón, Pilar. A Erick por su inestimable ayuda y valiosos consejos. A Salva por estar hay también en la recta final y a los que vinieron después Benedik, Mar, Àurea, Sílvia, Paola, Aniol. Muchos han buscado otros horizontes y equipos que disfrutaran de su gran talento. Suerte, amigos.

He sido afortunada por haber tenido compañeros de trabajo que se siempre me han echado una mano cuando ha hecho falta, muchas gracias a Salvatore, Noemí, Laura L., Mercè, Gabriel, Alicia, Nelly, Cristina, Carlos, Laura B. y Candi. Un especial agradecimiento para Luisa, mi jefa durante tantos años. Y para Josep por la confianza que depositó en mí.

Quiero agradecer a mis compañeros tutores de residentes Elena, Miguel, Pedro, Marisi, Meritxell, Ferran, Nuria, Antonio, Carolina, Bea y Félix por su apoyo. Creo sinceramente que sois especiales. No puedo nombrar aquí a todos los residentes del Menni con los que he tenido la suerte de compartir sus inicios, pero gracias por vuestro estímulo continuo. Un especial agradecimiento a Lara que está dando continuación a esta tesis. Ánimo.

Muchas gracias a los pacientes, las familias y a los voluntarios que de forma desinteresada han dado su consentimiento y su tiempo de forma tan generosa para participar en los estudios.

Gracias a Francine por tu ayuda, sobre todo en este último verano.

A Jero por tantas cosas. Y a mis padres, sin vosotros no lo hubiese logrado.

Finalmente, gracias a Pablo, Nicolas y David por lo feliz que me hacéis.



En este trabajo se estudia la estructura y la función del cerebro en pacientes con primeros episodios psicóticos no afectivos.

En una primera sección abordamos aspectos generales de la esquizofrenia y las fases iniciales de la enfermedad, incluyendo una revisión de la literatura publicada de las alteraciones estructurales y funcionales descritas en estos pacientes, centrándonos en los estudios de resonancia magnética.

En una segunda parte se presentan dos estudios que componen la aportación principal de este trabajo. Un estudio de neuroimagen estructural y un segundo estudio de neuroimagen funcional. El estudio de neuroimagen funcional fue publicado con el título “***First-Episode Psychosis Is Characterized by Failure of Deactivation but Not by Hypo- or Hyperfrontality***” en la revista *Psychological Medicine* tal como se puede consultar en el anexo final.

Acabamos con un tercer apartado que incluye las conclusiones, limitaciones de los estudios y próximas líneas de investigación para el futuro



# ÍNDICE

---

ÍNDICE.....	13
ABREVIATURAS.....	15
ÍNDICE DE TABLAS.....	17
ÍNDICE DE FIGURAS.....	19
RESUMEN.....	21
ABSTRACT .....	22
INTRODUCCIÓN.....	23
<b>1. ESQUIZOFRENIA.....</b>	<b>25</b>
1.1. REVISIÓN DEL CONCEPTO DE ESQUIZOFRENIA .....	25
1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA.....	29
1.3. ETIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA.....	31
1.4. LOS SÍNTOMAS DE LA ESQUIZOFRENIA.....	40
1.5. EVOLUCIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA .....	43
1.6. TRATAMIENTO .....	51
1.7. PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS.....	55
<b>2. NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL EN ESQUIZOFRENIA .....</b>	<b>59</b>
2.1. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA EN ESQUIZOFRENIA .....	59
2.2. RESONANCIA MAGNÉTICA EN ESQUIZOFRENIA.....	61
2.3. NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS .....	73
<b>3. NEUROIMAGEN FUNCIONAL EN ESQUIZOFRENIA.....</b>	<b>79</b>
3.1. LAS PRIMERAS TEORÍAS: HIPOFRONTALIDAD VS HIPERFRONTALIDAD .....	79
3.2. UNA NUEVA FORMA DE DISFUNCIÓN FRONTAL: FALLO DE DESACTIVACIÓN .....	83
3.3. LA RED NEURONAL POR DEFECTO .....	85
3.4. LA RED NEURONAL POR DEFECTO EN ESQUIZOFRENIA.....	89
3.5. NEUROIMAGEN FUNCIONAL EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS .....	93
<b>4. RELACIÓN DE LOS CAMBIOS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES CON LOS SÍNTOMAS Y LA COGNICIÓN.....</b>	<b>99</b>
4.1. RELACIÓN DE LOS CAMBIOS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES CON LOS SÍNTOMAS .....	99
4.2. RELACIÓN DE CAMBIOS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES CON LA COGNICIÓN .....	101
<b>ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS .....</b>	<b>105</b>

<b>1. ESTUDIO DE NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS .....</b>	<b>107</b>
1.1. OBJETIVOS .....	107
1.2. HIPÓTESIS .....	109
1.3. METODOLOGÍA.....	111
1.4. RESULTADOS.....	115
1.5. DISCUSIÓN .....	121
<b>2. ESTUDIO DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS .....</b>	<b>125</b>
2.1. OBJETIVOS .....	125
2.2. HIPÓTESIS .....	127
2.3. METODOLOGÍA.....	129
2.4. RESULTADOS.....	133
2.5. DISCUSIÓN .....	145
<b>CONCLUSIONES Y LIMITACIONES .....</b>	<b>149</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>151</b>
<b>LIMITACIONES .....</b>	<b>153</b>
<b>FUTURAS INVESTIGACIONES.....</b>	<b>155</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>157</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>190</b>

# ABREVIATURAS

---

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AF	Anisotropía fraccional
APA	American Psychiatric Association
BADS	Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome
CC	Cuerpo calloso
CCA	Córtex cingulado anterior
CCP/Rp	Córtex cingulado posterior/Retroesplenial
CDCV	Common disease-common variant
CEN	Central executive network
CI	Coeficiente intelectual
CMG	Concentración de materia gris
CNV	Copy number variants
CPF	Córtex prefrontal
CPFM	Córtex prefrontal medial
CPFMa	Córtex prefrontal medial anterior
CPFMd	Córtex prefrontal medial dorsal
CPFMv	Córtex prefrontal medial ventral
CPFVL	Córtex prefrontal ventrolateral
CTL	Córtex temporal lateral
DA	Dopamina
DLPFC	Dorsolateral prefrontal cortex
DMN	Default mode network
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTI	Difusión tensor imaging
DUI	Duration of untreated illness
DUP	Duration of untreated psychosis
ESQ	Esquizofrenia
FA	Fascículo arqueado
FFOI	Fascículo frontooccipital inferior
FLI	Fascículo longitudinal inferior
FLS	Fascículo longitudinal superior
GAF	Global assessment of functioning
GLM	General linear model
GTS	Giro temporal superior



GWAS	Genome-wide association studies
HP	Hipocampo
ICA	Independent component analysis
ICD	International classification of diseases
IRM	Imagen por resonancia magnética
IRMf	Imagen por resonancia magnética funcional
IRM-fc	Imagen por resonancia magnética de conectividad funcional
LCE	Líquido cerebroespinal
LPIp	Lóbulo parietal inferior posterior
NMDA	N-metil-D-aspartato
OMS	Organización Mundial de la Salud
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PCP	Fenilciclohexilpiperidina o fenciclidina
PEP	Primeros episodios psicóticos
PET	Tomografía por emisión de positrones
PRS	Polygenic risk score
RDC	Research diagnostic criteria
ROI	Region of interest
RVCD	Rare variants-common disease
SB	Sustancia blanca
SCID	Structured clinical interview for DSM IV disorders
SG	Sustancia gris
SNP	Single nucleotide polymorphisms
SPECT	Tomografía computarizada de fotón único
TAP	Test de Acentuación de Palabras
TC	Tomografía computarizada
TCC	Terapia cognitivo conductual
THC	Tetrahidrocannabinol
TID	Task induced deactivation
VBM	Voxel based morphometry
VMG	Volumen de materia gris
VBR	Ventricular brain ratio
VMG	Volumen de la materia gris
WAIT-III	Wechsler Adult Intelligence Scale-III
WMS-R	Weschler Memory Scale-Revised

# ÍNDICE DE TABLAS

---

Tabla 1	Criterios diagnósticos de Emil Kraepelin (1896) y Eugen Bleuler (1911). .....	43
Tabla 2	Criterios diagnósticos para la investigación en esquizofrenia de Spitzer .....	44
Tabla 3	Criterios diagnósticos DSM-IV. ....	47
Tabla 4	Criterios diagnósticos DSM-5. ....	48
Tabla 5	Criterios diagnósticos CIE-10. ....	49
Tabla 6	Metaanálisis de estudios de IRM que comparan volúmenes en esquizofrenia (2000). ....	63
Tabla 7	Metaanálisis de estudios de IRM que comparan volúmenes en esquizofrenia (2013). ....	66
Tabla 8	Regiones principales asociadas a la red neuronal por defecto .....	85
Tabla 9	Resumen de estudios de IRMf con tareas cognitivas de funciones ejecutivas en pacientes con primeros episodios psicóticos. ....	94
Tabla 10	Variables sociodemográficas y clínicas. ....	115
Tabla 11	Diagnósticos al ingreso y en el seguimiento de los pacientes. ....	116
Tabla 12	Diferencias cerebrales regionales significativas en el volumen de sustancia blanca .....	119
Tabla 13	Variables sociodemográficas y clínicas. ....	133
Tabla 14	Diagnósticos al ingreso y en el seguimiento de los pacientes. ....	134
Tabla 15	Clústeres con diferencias significativas entre primeros episodios psicóticos y controles .....	137



# ÍNDICE DE FIGURAS

---

Figura 1	Riesgo de desarrollar esquizofrenia.....	31
Figura 2	Relación ventrículo lateral-cerebro (VBR).....	60
Figura 3	Metaanálisis de todos los estudios de pacientes con esquizofrenia. ..	64
Figura 4	Metaanálisis de los estudios de VMG de pacientes con esquizofrenia. .....	65
Figura 5	Curva invertida que representa teóricamente la respuesta del DLPFC. .....	81
Figura 6	La sustracción en ambos casos se detectaría como activación aparente. .....	83
Figura 7	Diferencias de volumen de sustancia blanca entre controles y PEP. .....	116
Figura 8	Diferencias de los volúmenes de LCE entre controles y PEP. ....	117
Figura 9	Diferencias significativas de la sustancia blanca entre los PEP y los controles. ....	118
Figura 10	Tarea n-back. ....	131
Figura 11	Imágenes en controles.....	136
Figura 12	Imágenes en PEP.....	136
Figura 13	Diferencias entre las imágenes en PEP y controles.....	137
Figura 14	Boxplot de los niveles medios de activación entre controles y PEP. .....	138
Figura 15	Diferencias entre los PEP y los controles con la realización de la tarea como covariable .....	139
Figura 16	Boxplot de PEP que no cumplen criterios DSM-IV de esquizofrenia vs PEP-ESQ. ....	139

Figura 17	Boxplot de PEP (CRD -) no cumplen criterios vs PEP-ESQ (CRD+) cumplen criterios de Spitzer. ....	140
Figura 18	Boxplot de PEP no ESQ DSM-IV vs PEP-ESQ que sí los cumplen vs controles. ....	140
Figura 19	Boxplot de PEP (CRD -) vs PEP-ESQ (CRD+) según criterios de Spitzer vs controles.....	141
Figura 20	Resultados análisis de conectividad I.....	142
Figura 21	Resultados análisis de conectividad II. ....	142

# RESUMEN

---

Los estudios de neuroimagen han aportado muchos datos sobre la estructura y la función cerebral en la esquizofrenia. Los resultados de los estudios que han analizado la estructura cerebral han informado que existiría un aumento de los ventrículos laterales, acompañado de una reducción del 2% del volumen cerebral, que afectaría a amplias áreas del cerebro. Entre los resultados de los estudios de neuroimagen funcional, destacan las alteraciones sobre todo en forma de hipoactivaciones, que se han descrito durante la realización de tareas ejecutivas y también con otras tareas que activarían el córtex frontal, y que afectarían a regiones frontales laterales, y especialmente, al córtex dorsolateralprefrontal. En los últimos años también se ha demostrado un fallo en la desactivación en la corteza frontal medial, este fallo se ha considerado como un reflejo de la disfunción de la llamada red neuronal por defecto (DMN, del inglés *default mode network*).

El objetivo de esta tesis es estudiar las alteraciones estructurales y funcionales cerebrales que caracterizan a los pacientes con un primer episodio psicótico. En el primer estudio se realiza un análisis de volumetría global y otro de morfometría basada en vóxel (VBM, del inglés *voxel based morphometry*) tanto de la sustancia gris como de la blanca de 60 pacientes que presentaron un primer episodio psicótico no afectivo y se compararon con 60 sujetos sanos. En el segundo estudio se examinó con resonancia magnética funcional (IRMf) a 30 pacientes, también afectados de un primer episodio psicótico no afectivo y se compararon con 28 sujetos sanos mientras realizaban una tarea de memoria de trabajo (n-back).

En el primer estudio de IRM estructural no se encontraron diferencias entre los pacientes y los controles a nivel de sustancia gris, ni en el volumen global ni en ninguna área cerebral en los análisis de VBM. Sin embargo, se encontró una disminución del volumen global de sustancia blanca que afectaba especialmente a áreas adyacentes al córtex frontal medial.

En el segundo estudio, durante la realización de una tarea de n-back, los pacientes presentaron un fallo en la capacidad para desactivar áreas que formarían parte de la DMN, especialmente, en el córtex frontal medial. En contraste, ninguna área mostró reducciones de activación asociadas a la realización de la tarea. Además, el fallo para desactivar esta zona medial frontal fue más significativo en los pacientes en los que se confirmó el diagnóstico de esquizofrenia en el seguimiento.

# ABSTRACT

---

Neuroimaging studies have provided much data on brain structure and function in schizophrenia. The results of studies that have analyzed brain structure reported an increase in lateral ventricles, accompanied by a 2% reduction in brain volume, affecting large areas of the brain. Among the results of the functional neuroimaging studies, the alterations stand out mainly in the form of hypoactivations, during performance of executive and other frontal activating tasks, affecting lateral frontal regions, especially the dorsolateral prefrontal cortex. In recent years, a deactivation failure has also been demonstrated in the medial frontal cortex, which is widely considered to reflect dysfunction of the so-called default neuronal network (DMN).

The objective of this thesis is to further characterise the structural and functional brain alterations of patients with a first a non-affective psychotic episode (FEP). In the first study, an analysis of global volumetry and another of voxel-based morphometry (VBM) of both gray and white matters was performed in 60 patients, compared with 60 healthy subjects. In the second study, 30 patients were compared with 28 healthy subjects, using a functional magnetic resonance imaging (MRI) while performing a work memory task (n-back).

The results of the first structural MRI study showed no differences between patients and healthy subjects at the level of gray matter, neither in the global volume nor in any brain area in the VBM analyzes. However, a decrease in the overall volume of white matter was found, particularly affecting areas adjacent to the medial frontal cortex.

The results of the second functional MRI study, using the n-back task, showed a failure in the ability to deactivate areas that would be part of the DMN, especially the medial frontal cortex, in the patients group. Interestingly, the failure to deactivate this last area was more significant in patients in whom the diagnosis of schizophrenia was confirmed at follow-up. In contrast, no reductions of activation were found in any area, associated with the completion of the task.

# INTRODUCCIÓN

---





# 1. ESQUIZOFRENIA

---

## 1.1. REVISIÓN DEL CONCEPTO DE ESQUIZOFRENIA

La referencia clásica al origen del concepto actual que tenemos de la esquizofrenia se atribuye a Emil Kraepelin. Este autor agrupó en una única entidad la "catatonía", descrita por Karl Kahlbaum, la "hebefrenia" descrita por Ewald Hecker, con la "demencia paranoide" descrita por él mismo. A esta nueva entidad la denominó "dementia praecox" (1).

Anteriormente, hasta la primera mitad del siglo XIX, los psiquiatras franceses habían dominado el campo de las definiciones y clasificaciones de las enfermedades mentales. Liderados por ilustres nombres como Philippe Pinel, quien en 1809 realizó la primera clasificación moderna de las enfermedades mentales, o Etienne Esquirol, que, a partir de 1816, diferenció los trastornos delirantes ("monomanía") de la mezcla de trastornos psicóticos (2). Y aunque es cierto que fue Benedict Augustin Morel quien en 1860 fue el primero en usar el término "démence précoce" en su "Traité des maladies mentales" para referirse a algunos casos de jóvenes que presentaban una pérdida de las facultades mentales, su descripción conceptualmente distaba del concepto de enfermedad que posteriormente describió Kraepelin. Los psiquiatras franceses, como Séglas y Serbski criticaron la agrupación en una misma enfermedad de las formas paranoide, con la hebefrenia y la catatonía. Pero Kraepelin defendía que se trataba de "un conjunto de cuadros clínicos que tienen la particularidad común de conducir a estados de un deterioro psíquico característico" (1). Fue a partir de la 6ª edición de su tratado en 1899, que Kraepelin estableció los dos grandes grupos de psicosis endógenas: la psicosis maniaco-depresiva, curable, y la demencia precoz, incurable (3).

La "dementia praecox" se transformó en «esquizofrenia» en el libro publicado por Eugen Bleuler en 1911(4). Este autor en su "Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien" describió como rasgo psicopatológico fundamental: la escisión del yo. Por lo que introdujo el neologismo "esquizofrenia" (literalmente, "mente escindida"). La noción de Bleuler de esquizofrenia se solapó con la teoría psicodinámica. Durante los primeros años del siglo XX la idea de que los síntomas eran «símbolos» de eventos que ocurren más allá de la conciencia (tal cómo teorizaban las corrientes psicoanalíticas) se hizo muy popular. Incluso los síntomas cognitivos y motores de esta nueva enfermedad llegaron a «psicologizarse», por ejemplo las estereotipias y las ecopraxias no fueron consideradas como trastornos del sistema motor sino de la voluntad (3).

Bleuler destacó como síntomas fundamentales de la esquizofrenia (las célebres cuatro A de Bleuler): el trastorno de las asociaciones (los pacientes operan con ideas y conceptos que no tienen relación y pierden su continuidad, produciendo asociaciones “ilógicas” y formalmente incoherentes), los trastornos afectivos (con gran tendencia al retraimiento y aplanamiento emocional o a la aparición de una afectividad incongruente), la ambivalencia (presencia simultánea de pensamientos, sentimientos o actitudes contradictorias) y el autismo (una manifestación particular y característica consistente en el predominio morboso de la vida interior sobre la vida de relación). Además, calificó como “accesorios” a los síntomas como los delirios, alucinaciones, perturbaciones de la memoria o trastornos del lenguaje (4).

Karl Jaspers en 1913 (5) publicó su “Psicopatología General”. Heredero de la escuela alemana y francesa, realizó una brillante descripción de los fenómenos psicopatológicos presentes en la Esquizofrenia. Mantenía los subtipos de hebefrenia, catatonía y formas paranoides. En su esquema diagnóstico en el Grupo II (los tres círculos de las grandes psicosis) incluyó la Epilepsia, la Esquizofrenia y las Enfermedades maniaco-depresivas como tres entidades diferenciadas.

El concepto de esquizofrenia evolucionó posteriormente estrechamente ligado a la jerarquización de los síntomas. Durante la década de 1930, Kurt Schneider, aportó una clasificación de criterios diagnósticos que describió como «empírica» (no teórica). Schneider, que consideraba a Jaspers como su maestro, escribió “Diagnosticar es atender al cómo (la forma) y no al qué (el tema o el contenido)”. Invirtió la jerarquía entre los síntomas fundamentales y accesorios de Bleuler. Tal como formuló en su “Psicopatología clínica” (1950) dividió los síntomas en dos grupos (6):

**Síntomas de primer rango:** Pensamiento sonoro, Voces que discuten, Experiencias de pasividad somática, Influencia, imposición y robo de pensamiento, Transmisión de pensamiento, Percepciones delirantes, Cualquier experiencia que implique voluntad, afectos e impulsos dirigidos.

**Síntomas de segundo rango:** Otros trastornos de la percepción, Ideas delirantes súbitas, Perplejidad, Cambios depresivos o eufóricos, Sentimientos de empobrecimiento emocional, otros.

En la segunda mitad del siglo XX el concepto de esquizofrenia evolucionó de forma diferente a ambos lados del Atlántico. En Estados Unidos la categoría diagnóstica se flexibilizó y se amplió. De manera que el concepto de esquizofrenia, en los años 60, era más amplio para los psiquiatras americanos que diagnosticaban con más frecuencia esquizofrenia que sus colegas del Reino Unido (7).

Estas diferencias en el diagnóstico se irían subsanando con el desarrollo de los criterios diagnósticos consensuados y publicados en las sucesivas ediciones de los manuales diagnósticos de la asociación americana de psiquiatría y de la organización mundial de la salud como veremos en el apartado sobre la evolución del diagnóstico de la esquizofrenia.

Las investigaciones de Strauss, Carpenter y Bartko, en 1974, partiendo de un modelo anatomoclínico de la enfermedad basado en la aceptación implícita de que los síntomas eran las manifestaciones externas de la esquizofrenia y de que dichas manifestaciones servían para identificar los procesos patológicos subyacentes, agruparon las manifestaciones de los trastornos esquizofrénicos en tres grupos de síntomas (8):

**Síntomas positivos:** delirios, alucinaciones, comportamientos catatónicos y algunas formas de trastornos formales del pensamiento, como la distraibilidad, con poco poder predictivo sobre evolución y antecedentes familiares

**Síntomas negativos:** afecto embotado, apatía y algunas formas de trastornos formales del pensamiento, como el bloqueo, que se relacionan con la cronicidad del trastorno

**Trastornos de las relaciones personales,** que se evidenciaría como una dimensión relativamente independiente de las dos anteriores.

Siguiendo esta línea de pensamiento, en 1982, el psiquiatra británico Timothy Crow planteó la hipótesis de la existencia de una fenomenología y neurobiología basada en los conceptos de síntomas positivos y negativos que podrían marcar síndromes separados o procesos de enfermedades. Crow clasificó los trastornos esquizofrénicos de forma dicotómica (9):

**Tipo I:** englobarían los síntomas positivos que corresponderían con los síntomas de primer rango descritos por Schneider.

**Tipo II:** correspondería a los síntomas negativos.

Al mismo tiempo el grupo de Andreasen y Olsen (1982) establecieron la clasificación de la esquizofrenia en tres grandes grupos: esquizofrenia positiva, negativa y mixta (10). Desde esta conceptualización de la esquizofrenia se desarrollaron las escalas para la Evaluación de Síntomas Positivos y la Escala de Evaluación de Síntomas Negativos de la esquizofrenia (11). Y también la escala para la evaluación de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia cuya repercusión en la investigación de la esquizofrenia a nivel mundial ha sido incuestionable (12).

Liddle realizó un análisis factorial en pacientes con esquizofrenia crónica y encontró que tres factores definían la enfermedad: la distorsión de la realidad (delirios y alucinaciones), la

desorganización (trastorno formal del pensamiento y afecto inapropiado) y los síntomas negativos (13). Diversos estudios posteriores han apoyado esta clasificación (14,15).

El paso de una concepción dicotómica de los síntomas positivos y negativos a una trisindrómica ha conllevado, además, al paso de una visión categorial a otra dimensional de la fenomenología en la esquizofrenia. El análisis factorial de las escalas de síntomas esquizofrénicos ha desarrollado modelos multidimensionales bastante más complejos. Aunque la validez tripartita de la división de los síntomas de la esquizofrenia ha sido la más aceptada. El desarrollo de esta visión dimensional de los síntomas de la esquizofrenia llevó a cuestionar las formas clínicas categoriales, clásicamente descritas de la esquizofrenia (paranoide, hebefrénica, catatónica y simple). Hay autores que han considerado que no se ha podido demostrar suficientemente ni su validez ni su estabilidad temporal (16). Aunque otros autores han publicado que se mantiene la validez para tres subtipos (esquizofrenia paranoide, la esquizofrenia simple y un tercer grupo combinado de la esquizofrenia hebefrénica y la catatónica) en pacientes con esquizofrenia crónica (17).

Por tanto, aunque determinados síntomas podrían tener un especial valor diagnóstico, actualmente es un hecho bien establecido que no hay síntomas patognomónicos de la esquizofrenia. El intenso debate sobre qué es la esquizofrenia aún continúa entre las diferentes escuelas y orientaciones en psiquiatría. Parece claro que estaríamos hablando de una entidad heterogénea, y que el establecimiento de unos criterios diagnósticos consensuados ha permitido realizar estudios epidemiológicos e investigaciones en los diferentes campos de las neurociencias en pacientes afectados de esquizofrenia, pero con la validez externa limitada a los criterios diagnósticos utilizados.

## 1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA

Clásicamente se ha informado que la esquizofrenia afecta a poco menos del 1% de la población en algún momento de su vida (18). Aunque los estudios han indicado oscilaciones de la prevalencia en la esquizofrenia, que se sitúa entre el 0,3 y el 2% a lo largo de la vida, con una media entre el 0,7-1% (19).

Durante muchos años se ha considerado que la incidencia de la esquizofrenia era constante tanto geográfica como temporalmente. Pero una revisión sistemática mostró que la incidencia de la esquizofrenia variaba entre 7.7 a 43.0 por 100 000 personas/año (18). De hecho, la incidencia media de la esquizofrenia en un reciente metaanálisis fue de (21 por 100 000 persona/año) (20) y fue mayor que en la última revisión sistemática sobre este tema que era de 15 por 100.000 personas/año (21).

Se ha descrito que los hombres tienen más riesgo de padecer esquizofrenia en una ratio de 1,3-1,4:1(22). Por otro lado, parece bien establecido que los varones tienen peor pronóstico que las mujeres (23).

La esquizofrenia suele aparecer entre los 15 y 45 años (24), pero con un pico de más frecuencia en la adolescencia tardía o en primeros años de la edad adulta (25). Los hombres suelen presentar la enfermedad 5-7 años antes que las mujeres, pero las mujeres suelen presentar un segundo pico de presentación más tarde, después de la menopausia (18).

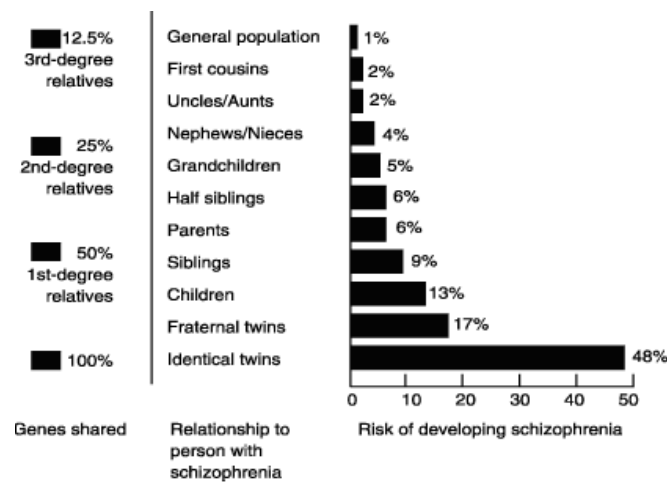
A largo plazo, alrededor del 20% de pacientes con esquizofrenia tienen síntomas crónicos y discapacidad. Además el desempleo es asombrosamente alto, entre un 80–90%, y la esperanza de vida se reduce en 10–20 años (26). Se ha descrito que las personas con esquizofrenia tienen un riesgo de muerte de dos a tres veces mayor (tasa de mortalidad mediana estandarizada de 2.6 para la mortalidad por todas las causas), y esta brecha diferencial en la mortalidad ha aumentado en las últimas décadas (21).



## 1.3 ETIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA

### 1.3.1. Factores genéticos

La predisposición genética es uno de los factores mejor establecidos en la etiopatogenia de la esquizofrenia. En una revisión de los resultados de alrededor de 40 estudios que examinaron el riesgo para padecer esquizofrenia a través de familiares de pacientes con la enfermedad, las conclusiones fueron que existía cerca de un 50% de riesgo entre gemelos monocigóticos. El riesgo era similar para los hijos con ambos padres afectados de esquizofrenia. Aunque el riesgo disminuía al 17 % entre gemelos dicigóticos y al 9% entre hermanos. Cuando los primos o los tíos/tías tenían la enfermedad la probabilidad era del 2-3%. El resumen de los hallazgos del estudio de Gottesman se reproduce en la siguiente figura (27).



*Figura 1* Riesgo de desarrollar esquizofrenia. Familiares de pacientes con esquizofrenia (Gottesman, 1991)

Los estudios basados en gemelos son clásicamente los que se han usado para estimar la contribución relativa de los genes y al ambiente. Se ha considerado que la heredabilidad de la esquizofrenia se sitúa alrededor del 80% (28,29). El hecho de que sea inferior al 100% implica que también existirían factores ambientales en la etiología de la enfermedad (30).

La búsqueda de los genes implicados en la esquizofrenia ha sido, desde hace años, un área de intensas investigaciones. Pero se considera que la esquizofrenia sigue un modelo de variante común/enfermedad común o CDCV (del inglés, *Common Disease-Common Variant*), es decir que estaría causada por la herencia de múltiples variantes genéticas que serían comunes en la población



general. Para identificar los genes implicados se han utilizado dos estrategias principales: los estudios de ligamiento y los estudios de asociación.

Los estudios de ligamiento buscan determinar si un marcador genético y la enfermedad se heredan de forma conjunta. Estos estudios son especialmente útiles en enfermedades monogénicas, pero menos eficaces para detectar las alteraciones genéticas cuando los genes implicados son múltiples.

Los estudios de asociación genética serían una estrategia más adecuada para la identificación de los genes implicados en la esquizofrenia. A través del cálculo de un coeficiente de probabilidad (odds ratio), que indica cuántas veces es más frecuente la esquizofrenia en los portadores de una variante genética, se establece el riesgo de padecer la enfermedad en los portadores de una variante genética respecto a los no portadores. En el caso de la esquizofrenia, al ser una enfermedad con múltiples genes implicados, las odds ratio serían bajas, dado que las variantes genéticas relacionadas con la enfermedad estarían presentes en la población general en una frecuencia elevada. Los tipos de variantes que se suelen estudiar en estos estudios son los cambios en la secuencia de un solo nucleótido o SNP (del inglés, *Single Nucleotide Polymorphisms*) o los INDEL (fragmentos que se insertan o se delecionan de una zona del genoma). Pero también se acepta que en la esquizofrenia pueden estar implicadas variantes raras, siguiendo un modelo de RVCD (del inglés, *Rare Variants-Common Disease*). Estas variantes raras consistirían en una mutación puntual de una o dos bases del genoma, o cambios de fragmentos más grandes, las variantes en el número de copias o CNV (del inglés, *Copy Number Variants*) (30). En un estudio de la International Schizophrenia Consortium, al realizar un análisis genómico de 3391 pacientes con esquizofrenia y en 3181 controles apareados, se encontraron 6753 CNV raras sobrerrepresentadas en la esquizofrenia pero no en los controles (31).

Además, de estos tipos de estudios, una de las aproximaciones para identificar las variantes asociadas a la esquizofrenia ha sido, proponiendo un gen candidato, cuya función se considere relacionada con la fisiopatología de la esquizofrenia. Se han descubierto numerosas asociaciones entre la esquizofrenia y numerosos genes, destacando entre ellos: el NRG1 (gen de la neuroregulina) (32,33), el de la disbindina (33,34), el DISC-1 (implicado en el crecimiento de las neuritas y el desarrollo cortical) (35), el gen de la prolina deshidrogenasa (36), el PIP4K2A (gen de la fosfatidilinositol-5-fosfato-4-cinasa tipo II-alfa), el RGS4 (regulador de la proteína G señalización-4) (37,38), el GRM3 (relacionado con receptores glutamatérgicos), el COMT (metabolizador de la dopamina intersináptica), el DRD2 (receptor de dopamina). Estos genes estarían implicados, como vemos, en funciones tales como la migración neuronal, la plasticidad sináptica, la orientación de axones, la formación de sinapsis, el desarrollo de oligodendrocitos, receptores de neurotransmisores, y un largo etc. que condicionarían tanto el desarrollo cerebral como su funcionamiento.

Gracias a los grandes avances técnicos de la secuenciación y análisis genéticos que se han producido en los últimos años se ha desarrollado otra metodología, consistente en el análisis del genoma completo o GWAS (del inglés, *Genome-Wide Association Studies*). Estos estudios permiten analizar un gran número de variantes genéticas sin necesidad de una hipótesis previa (o gen candidato). En 2014 se identificaron 108 locus asociados a la esquizofrenia (39). Algunos de estos genes coincidirían con los identificados en otros estudios previos como los genes DRD2, GRM3, GRIN2A, SRRR relacionados con la neurotransmisión de la dopamina y el glutamato. También se han identificado genes relacionados con los canales de calcio (CACNA1C, CACNB2 y CACNA1) con la respuesta inmunitaria (concretamente, con el complejo mayor de histocompatibilidad). Pero para la mayoría de las variantes identificadas no se conocería una función definida. Mediante estos estudios de análisis de todo el genoma se está intentando establecer el riesgo poligenético o PRS (del inglés, *Polygenic Risk Score*) para la esquizofrenia. De esta forma se podría calcular el PRS de cada sujeto y buscar su relación con rasgos específicos de la presentación de la enfermedad. Por ejemplo, se ha relacionado la asociación del PRS para la esquizofrenia con alteraciones del córtex prefrontal durante la realización de una memoria de trabajo (40), con cortezas frontotemporales más delgadas y menor volumen del hipocampo (41) y con alteraciones de volumen a nivel de sustancia blanca (42,43).

Actualmente se postula que en la heredabilidad de la esquizofrenia la epigenética es la explicación para la elevada heredabilidad esperada y la real. La definición más comúnmente encontrada del término epigenética es “el estudio de cambios heredables en la función génica que se producen sin un cambio en la secuencia del ADN”. Aunque solo dispongamos de 30.000 genes el ser humano puede presentar variaciones de hasta un millón de proteínas, cada una de las cuales es capaz de establecer hasta diez interacciones funcionales específicas diferentes. Existen múltiples mecanismos implicados en la expresión de los genes, y cada vez existe mayor evidencia de que la interacción con factores ambientales modifican el estado epigenético, es decir la expresión o no de genes concretos (44).

### **1.3.2. Factores ambientales**

Como se ha descrito, la heredabilidad de la esquizofrenia se sitúa alrededor del 80% (28,29). Implícitamente a este hecho, habría que considerar que habría factores ambientales implicados en la etiología de la enfermedad.

Se han descrito factores como el estrés materno, las infecciones maternas, deficiencias nutricionales, retraso del crecimiento intrauterino y complicaciones en el embarazo y en el parto

(45–49). También se ha documentado que hay tasas más altas de esquizofrenia en individuos nacidos a finales del invierno o principios de la primavera, en individuos nacidos y/o criados en ciudades, y en individuos en los que el padre era relativamente añoso, pero también se ha encontrado una asociación con padres jóvenes. La asociación con la edad paterna avanzada se ha atribuido al aumento de la tasa de mutaciones *de novo* en su descendencia (26). Algunas de estas asociaciones descritas en personas que desarrollaron esquizofrenia se han usado como evidencias a favor de la hipótesis del neurodesarrollo en la esquizofrenia como veremos más adelante.

También factores socioeconómicos, como adversidad infantil, y antecedentes de inmigrantes de primera y segunda generación se han asociado con la esquizofrenia (26).

Más recientemente, se ha acumulado evidencia que implica el uso de cannabis en la adolescencia, en particular, de compuestos con alto contenido de THC (50).

Además, otros factores como el traumatismo craneal, la epilepsia, las enfermedades autoinmunes y las infecciones graves se han asociado con un mayor riesgo de presentar esquizofrenia (26).

### **1.3.3. Factores del neurodesarrollo y neurodegenerativos**

La teoría del neurodesarrollo ha postulado que, al menos una parte de los pacientes con esquizofrenia, tendrían alteraciones producidas durante el periodo del neurodesarrollo, cuyo origen sería genético, ambiental o más bien por una combinación de ambos. Este modelo consideraría que una predisposición genética más agentes ambientales tempranos produciría alteraciones que llevarían a un control cortical deficiente de la actividad dopaminérgica subcortical en relación al estrés, lo que sensibilizaría este sistema, que ya está funcionando mal, para que en algún momento apareciese un primer episodio psicótico especialmente en la adolescencia o en la juventud (51).

Según esta teoría, las alteraciones biológicas y otras características de la enfermedad estarían presentes mucho antes del inicio de la enfermedad. Son numerosos los estudios que se han dirigido a buscar la presencia de estas alteraciones en personas con esquizofrenia. Destacando entre ellos, el estudio de ciertas anomalías físicas menores, de signos neurológicos menores (52), de alteraciones de los dermatoglifos (53), de ciertos retrasos en los hitos del desarrollo infantil, de un menor funcionamiento social y del nivel de inteligencia general en los niños que posteriormente desarrollaron esquizofrenia (54).

Por otro lado la hipótesis neurodegenerativa (heredera del concepto Kraepeliniano de esquizofrenia) ha postulado que al manifestarse la enfermedad se producirían daños cerebrales que subyacerían a las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia, estos daños evolucionarían con la enfermedad, aunque se ha descrito que serían más intensos en las fases iniciales de la enfermedad (55). A favor de este modelo estarían los hallazgos de deterioro cerebral progresivo observado en los pacientes con esquizofrenia (56–59), se ha descrito que afectaría tanto a la sustancia gris como a la blanca, aunque podría afectar solo en un subgrupo de pacientes (60).

#### **1.3.4. Factores inmunológicos**

Los estudios epidemiológicos han indicado una relación entre enfermedades autoinmunes y la esquizofrenia (61), por lo que se ha propuesto que puede haber disfunciones del sistema autoinmune y de los mecanismos que regulan la inflamación en pacientes con esquizofrenia. Son muy numerosos los estudios que se han dirigido a buscar evidencias en este sentido. Se ha encontrado, por ejemplo, en primeros episodios psicóticos y en episodios psicóticos agudos un aumento de los niveles séricos de citoquinas proinflamatorias, y niveles séricos disminuidos de la citoquina antiinflamatoria, que tienden a normalizarse después de la remisión de los síntomas con tratamiento antipsicótico en varios metaanálisis recientes (62–64). Los niveles séricos de citoquinas se han asociado con la gravedad de la enfermedad, la duración y el tratamiento antipsicótico (62). Sin embargo, no está claro hasta qué punto la inflamación periférica está relacionada con la actividad inflamatoria en el sistema nervioso central, por lo que se necesitarían más estudios.

El GWAS más grande de esquizofrenia hasta la fecha ha demostrado que, además de los genes expresados en el cerebro, la esquizofrenia se ha asociado con genes implicados en la inmunidad adaptativa (linfocitos B) y la región del complejo principal de histocompatibilidad en el cromosoma seis (65).

#### **1.3.5. Factores neuroquímicos**

Se ha hipotetizado que alteraciones de la neuroquímica cerebral darían origen a los síntomas descritos en la esquizofrenia. Especialmente los estudios han implicado a la dopamina, la serotonina, el glutamato y el GABA como los principales protagonistas de la teoría neuroquímica para explicar la etiopatogenia de la esquizofrenia.

## *Dopamina*

La teoría dopaminérgica es la más antigua y ha sido sin duda la más clásicamente citada para explicar los síntomas psicóticos. Los orígenes de la hipótesis sobre la dopamina se encontrarían en dos líneas de evidencia. Primero, los estudios clínicos establecieron que los agonistas dopaminérgicos y los estimulantes podían inducir psicosis en individuos sanos y empeoraban la psicosis en pacientes con esquizofrenia. En segundo lugar, se descubrió que los fármacos antipsicóticos afectaban el sistema de dopamina a partir de descubrir que los antipsicóticos clásicos bloqueaban los receptores dopaminérgicos (principalmente los receptores D2) (66).

Se describió que las principales vías dopaminérgicas (mesolímbica, nigroestriatal, mesocortical y tuberoinfundibular) estaban involucradas en el desarrollo de la esquizofrenia. De forma que se relacionaron los síntomas positivos de la enfermedad con la activación excesiva de los receptores D2 a través de la vía mesolímbica. Mientras que se argumentó que los niveles bajos de dopamina en la vía mesocortical provocarían los síntomas negativos de la enfermedad. Además, el bloqueo de los receptores de dopamina a nivel de la vía nigroestriatal se relacionarían con los síntomas motores (extrapiramidales). Por otro lado, la disminución de la disponibilidad de dopamina en la vía tuberoinfundibular se relacionaría con niveles elevados de prolactina (67).

Con el tiempo han aparecido diferentes versiones de la hipótesis dopaminérgica, y se han buscado alteraciones en casi todos los niveles de la cadena de transmisión de la dopamina. La primera y más antigua apuntaba a que el número de receptores postsinápticos dopaminérgicos D2 estaba aumentado en la enfermedad. Los estudios iniciales que compararon cerebros postmortem de pacientes con esquizofrenia y sin la enfermedad iban a favor de esta hipótesis. Pero esto se podía atribuir al tratamiento neuroléptico, ya que la mayoría de los pacientes habían tomado antipsicóticos a lo largo de su vida (68).

El desarrollo de radiotrazadores específicos en los estudios de neuroimagen con tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía computarizada de fotón único (SPECT) permitió estudiar el sistema dopaminérgico *in vivo*. A partir de los años setenta, la hiperactividad dopaminérgica central fue la principal hipótesis de la fisiopatología de la esquizofrenia (69). Los ganglios basales, y concretamente el estriado, fueron zonas de especial atención para los investigadores. En particular, los estudios que examinaron evidencia de aumento de los receptores de dopamina D2 en el estriado en la esquizofrenia en pacientes que nunca fueron tratados tuvieron resultados mayormente negativos (70). Estudios más recientes sobre la disponibilidad del transportador de dopamina y del transportador de monoamina vesicular en el estriado no mostraban anomalías ni en pacientes crónicos ni en pacientes sin tratamiento previo con fármacos (71,72). En un reciente metaanálisis de 44 estudios sobre la disfunción dopaminérgica en

la esquizofrenia, aunque se ha demostrado que puede haber una pequeña elevación en la disponibilidad del receptor D2/3 de dopamina en la esquizofrenia, no se observó de manera fiable en pacientes sin tratamiento antipsicótico (73).

Otra vía de investigación de la hipótesis dopaminérgica en la esquizofrenia se ha dirigido a estudiar la función dopaminérgica presináptica. Para ello se ha utilizado la l-dihidroxifenilalanina (*l*-dopa) marcada radioactivamente, o también, se han medido los cambios en la unión de este trazador con los receptores D2/3 tras estimular la liberación de dopamina (74). Los resultados del metaanálisis mencionado anteriormente indicaron, en este caso, una elevación significativa de la función dopaminérgica presináptica (73).

Por otro lado, respecto a la hipofunción dopaminérgica prefrontal que, como hemos comentado, se ha relacionado con los síntomas negativos y cognitivos descritos en la esquizofrenia. Recientemente, se ha encontrado que los pacientes con esquizofrenia mostraban una liberación reducida de dopamina a nivel del DLPFC (del inglés, *Dorsolateral Prefrontal Cortex*) tras la toma una anfetamina y se encontró correlación con la activación de esta zona durante una tarea de memoria de trabajo (75).

### *Glutamato*

La neurotransmisión excitadora en el cerebro es principalmente debida al glutamato. La hipótesis del glutamato en la esquizofrenia originalmente se formuló como que había un simple déficit en la neurotransmisión glutamatérgica. Esta teoría ha sido modificada y desarrollada a lo largo de los años y, aunque muchos receptores de glutamato han sido implicados, la hipótesis predominante es la implicación primaria de la disfunción del receptor postsináptico, N-metil-D-aspartato (NMDA) (76).

La hipótesis de disfunción del receptor NMDA de la esquizofrenia surgió inicialmente de la observación de que los antagonistas no competitivos del receptor NMDA, como la fenciclidina (PCP), la dizocilpina (MK-801) y la ketamina, producían efectos psicológicos inmediatos, que se parecían mucho a los síntomas descritos en la esquizofrenia. La fenciclidina se convirtió en una droga de abuso y se observó que muchos consumidores desarrollaban estados psicóticos de forma prolongada con alucinaciones y delirios, así como en ocasiones estupor catatónico. También se describieron fenómenos similares a los síntomas negativos, por ejemplo, abulia, apatía, desinterés en la socialización, así como catatonía y deterioro cognitivo en los consumidores crónicos (77).

Con la ketamina también se describieron experiencias como cambios perceptuales extraños (aunque no alucinaciones), así como delirios de referencia y en algunos pero no en todos los

estudios, trastorno formal del pensamiento (78–80). Se ha postulado que la administración aguda de antagonistas de NMDA podría ser vista como un modelo de psicosis aguda. En contraste, la administración a largo plazo podría tener potencial como modelo para la esquizofrenia crónica (81).

Más de 20 estudios que han investigado los receptores NMDA en los cerebros de los pacientes con esquizofrenia post-mortem no encontraron evidencia consistente acerca de los cambios en el número de receptores NMDA en los cerebros de dichos pacientes; una minoría encontraron una disminución en algunas áreas, pero otros un aumento (82). Los hallazgos también han sido inconsistentes para otras clases de receptores de glutamato (83).

La hipótesis de la disfunción de los receptores NMDA y la dopaminérgica estarían estrechamente relacionadas, ya que se observó que la hipofunción de los receptores NMDA podría ser responsable de una situación hiperdopaminérgica, e inversamente, la administración de antagonistas dopaminérgicos parece influir en la función de los receptores NMDA. Por lo que se ha sugerido que la disfunción de la dopamina descrita en la esquizofrenia podría ser secundaria a una función glutamatérgica alterada. Apoyando esto, los estudios preclínicos han mostrado que los bloqueadores de NMDA como ketamina y PCP cambian los patrones de activación de las neuronas de dopamina y aumentan la liberación de dopamina. Sin embargo, otros grupos han encontrado evidencia de una elevada liberación de dopamina después de la ketamina solo en individuos tratados con anfetaminas previamente, sugiriendo que los efectos de la ketamina pueden ser más marcados cuando el sistema de dopamina está sobreestimulado. Y se ha llegado a teorizar que, en la esquizofrenia, la hipofunción NMDA podría hacer que el sistema dopaminérgico fuese más sensible a los efectos del estrés psicológico (81).

### *Serotonina*

Se ha descrito que la disfunción de la interacción entre la dopamina (DA) y la serotonina (5-HT) estaría presente en varias enfermedades neuropsiquiátricas, entre las que se encontraría la esquizofrenia (84). Inicialmente se describió un aumento del tono serotoninérgico central en los pacientes con esquizofrenia (85,86). Y diversos autores sugirieron que la sintomatología negativa de la esquizofrenia se debería en parte a una hipofunción dopaminérgica en la corteza prefrontal, debida al efecto inhibitorio que tendría la serotonina a ese nivel (87,88). A nivel farmacológico, en estos años, se atribuyó a los fármacos antipsicóticos con mayor capacidad para bloquear receptores serotoninérgicos, la capacidad para mejorar estos síntomas en la esquizofrenia (89).

Más recientemente, hay autores que han llegado a atribuir a la sobrecarga serotoninérgica crónica inducida por estrés en la corteza cerebral, especialmente en la corteza cingulada anterior (CCA) y en el DLPFC, un papel clave en la etiología de la enfermedad (90).

Un reciente metaanálisis de estudios post-mortem encontró una elevación en los receptores prefrontales serotoninérgicos (5-HT<sub>1A</sub>) con un tamaño de efecto moderado-grande y una reducción en los receptores prefrontales (5-HT<sub>2A</sub>) con un gran tamaño del efecto en los pacientes con esquizofrenia. En cambio, la evidencia de alteraciones en la disponibilidad del transportador de serotonina u otros receptores de serotonina ha sido limitada (91).

### *GABA*

El neurotransmisor GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro. La hipótesis gabaérgica ha descrito que una alteración en este sistema de transmisión llevaría a una disminución del control inhibitorio que ejerce el GABA sobre las vías dopaminérgicas (92).

El sistema GABA es increíblemente diverso, por lo que ha sido difícil determinar cuáles serían los efectos de déficits específicos del sistema gabaérgico a nivel de los circuitos sinápticos. Numerosos estudios en pacientes con esquizofrenia han aportado evidencias de defectos específicos en la densidad o distribución de las interneuronas gabaérgicas (93). Además se han descrito alteraciones de este sistema a nivel de la corteza prefrontal (94). Recientes estudios han demostrado alteraciones relacionadas con el GABA tanto en epigenética como a nivel de la transcripción, y también a nivel sináptico (95).

Como el resto de neurotransmisores, pero especialmente en el caso del GABA, es probable que los déficits detectados interactúen a un nivel de redes neuronales, dando lugar a complejos fenotipos de comportamiento. Sin embargo, los estudios se dirigen a estudiar alteraciones de forma aislada (95), por lo que la interpretación de los resultados de los estudios se ha convertido en un campo de interesantes hipótesis para la investigación.



## 1.4. LOS SÍNTOMAS DE LA ESQUIZOFRENIA

Como hemos ya indicado al revisar el concepto de esquizofrenia, la clínica de esta enfermedad se caracteriza por ser heterogénea y sin síntomas patognomónicos. Según las revisiones de Schutz y Andreasen (1999), McKenna (2007) y Tandoon (2009) la clínica se puede dividir en los siguientes tipos:

**Síntomas positivos o psicóticos:** Serían los síntomas más llamativos y que no suelen estar presentes en los sujetos no enfermos. Son herederos de los síntomas de primer rango de Scheneider. Incluyen las ideas delirantes o delirios y las alteraciones sensorio-perceptivas.

**Síntomas Negativos:** Se caracterizan por la ausencia o falta de ciertas funciones que deberían estar presentes. Son herederos de las célebres “A” de Bleuler. Actualmente se dividen en tres principalmente: (a) Falta de voluntad (volición): Abulia; (b) Pobreza del lenguaje: Alogia y (c) Afecto aplanado: Aplanamiento afectivo.

**Trastornos formales del pensamiento:** Estos síntomas afectan a la organización del pensamiento. Los pacientes pueden presentar pérdida del hilo conductor del discurso (descarrilamiento, tangencialidad), pérdida de la lógica, incluso creación de nuevas palabras con atribución de significados propios (neologismos).

**Síntomas Catatónicos:** Son alteraciones de la función psicomotriz. Se presentan en forma de movimientos repetidos, enlentecimiento, o incluso el negativismo o en forma de obediencia automática. Es frecuente observar de forma concomitante estados de estupor o excitación. Puede afectar al lenguaje en forma de ecolalias (repetición de palabras), aprosodia (discurso con carencia de inflexiones) o mutismo.

Por razones desconocidas las presentaciones de la esquizofrenia predominantemente catatónica en la actualidad son poco comunes. Sin embargo, entre los pacientes con enfermedad crónica y severa, especialmente en pacientes institucionalizados, todavía se pueden observar.

**Falta de insight:** Se trataría de la incapacidad por parte del paciente para identificar los síntomas como parte de un trastorno, con la consecuente negativa a la toma del tratamiento

El concepto de insight clínico ha ido evolucionando a lo largo de los años, desde posiciones más psicologicistas a más biologicistas. Considerándose en la actualidad como una anosognosia, siendo un síntoma típico de la esquizofrenia y no una estrategia de afrontamiento. Sería comparable a la falta de conciencia de los déficits neurológicos posteriores al daño cerebral. Puede estar presente

a lo largo de todo el curso de la enfermedad y es el factor que predice con mayor frecuencia la falta de adherencia al tratamiento, mayores tasas de recaída, mayor número de tratamientos involuntarios, peor funcionamiento psicosocial, agresiones y peor curso de la enfermedad (96).

**Síntomas Cognitivos:** Estos síntomas afectarían a las funciones cognitivas en general, pero con mayor afectación de la memoria verbal, la función atencional y funciones ejecutivas.

Tanto Kraepelin (1) como Bleuler (4), no consideraron que en la esquizofrenia estaban afectadas significativamente las funciones cognitivas. Aunque fue Kraepelin quién utilizó el término “demencia praecox”, se refería principalmente a las esferas emocional y volitiva, y no a las áreas de función cognitiva. Durante más de 50 años, se mantuvo esta visión. Sin embargo, a finales de los años 70 se produjo un importante cambio a este respecto. Se realizaron varios estudios que indicaban que los pacientes con esquizofrenia tenían una media del coeficiente intelectual (CI) por debajo de la media de la población general de 100 (97). En los pacientes diagnosticados de esquizofrenia paranoide la diferencia fue menor (media de CI de 95), que en otros subtipos (media de CI de 83 y de 81 en esquizofrenia catatónica y en esquizofrenia hebefrénica, respectivamente). En tres revisiones de pruebas neuropsicológicas en esquizofrenia se evidenció que los grupos de paciente agudos, mixtos y crónicos hospitalizados eran difíciles de diferenciar de los pacientes con daño cerebral (98–100).

En un metaanálisis en el que se revisaron 204 estudios que comparaban pacientes con esquizofrenia con sujetos sanos, se halló que los pacientes mostraban un déficit cognitivo en todas las áreas de la función cognitiva evaluada. Se observó un tamaño de efecto grande para la memoria verbal y la función atencional y ejecutiva, entre otras diversas áreas. Los autores también destacaron el amplio grado de solapamiento entre los sujetos con esquizofrenia y los controles (entre el 30% y el 70%, dependiendo del área cognitiva), indicando que había una amplia variabilidad en el grado de deterioro entre los pacientes (101). En un meta-análisis posterior se encontraron hallazgos similares (102). Actualmente está aceptado que la mayoría de los pacientes muestran evidencias de un deterioro cognitivo (101,103,104). Y las áreas que han aparecido como más afectadas han sido en atención, memoria y funciones ejecutivas (105–109). Aunque hay autores que consideran que un subgrupo de pacientes con esquizofrenia mantendrían las funciones cognitivas preservadas (103).

La relación entre los déficits neuropsicológicos y otros síntomas presentes en los pacientes con esquizofrenia ha sido un interesante campo para la investigación. Liddle y colaboradores realizaron una interpretación neurofuncional entre síntomas clínicos y síntomas cognitivos, intentando establecer formas sindrómicas de la esquizofrenia: los síntomas negativos compartirían sintomatología con el síndrome “pseudodepresivo” por afectación de la zona dorsolateral del

lóbulo frontal (apatía, enlentecimiento, disminución de la tendencia al inicio de la conversación y afecto aplanado); el síndrome desorganizado se correspondería con el “pseudopsicopático” que se debería a la afectación de la zona orbital del lóbulo frontal (euforia estúpida, habla incoherente) (13). Posteriormente, mediante un análisis de regresión múltiple, se analizó la relación entre cognición y síntomas en una muestra de 283 esquizofrénicos, los resultados indicaron que no existía relación entre ninguna variable cognitiva con las alucinaciones, y los delirios se relacionaron sólo con deterioro del CI. Los síntomas negativos, sí que se asociaron fuertemente con deterioro cognitivo. Dos síntomas positivos que reflejaban comportamiento desorganizado (incoherencia del lenguaje y afecto incongruente) se asociaron también con deterioro cognitivo (110). Aunque existen estudios en contra, la mayoría de los estudios han apuntado a que las disfunciones cognitivas se asociarían con las dimensiones negativa y desorganizada de la esquizofrenia, pero la disfunción cognitiva tiene poca o ninguna relación con la dimensión psicótica positiva (111,112).

## 1.5. EVOLUCIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA

Clásicamente, los criterios diagnósticos de la esquizofrenia fueron definidos por cada autor a en función de los síntomas con los que habían caracterizado la enfermedad y en función de la importancia diagnóstica que daban a éstos.

Los criterios diagnósticos de Emil Kraepelin (1), además, de una serie de síntomas, también consideraba el curso (la evolución hacia el deterioro) como un criterio diagnóstico. Eugen Bleuler puso el énfasis en la distinción entre los síntomas fundamentales y los accesorios para realizar el diagnóstico de esquizofrenia (4).

*Tabla 1 Criterios diagnósticos de Emil Kraepelin (1896) y Eugen Bleuler (1911).*

Criterios diagnósticos de esquizofrenia de Kraepelin	Criterios diagnósticos de esquizofrenia de Bleuler
<p>Criterios sintomatológicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trastornos de la atención y de la comprensión</li> <li>- Alucinaciones, especialmente auditivas</li> <li>- Pensamiento audible</li> <li>- Vivencias de influencia del pensamiento</li> <li>- Trastornos en el curso del pensamiento, fundamentalmente asociaciones laxas</li> <li>- Alteraciones de la función cognitiva y de la capacidad de juicio</li> <li>- Aplanamiento afectivo</li> <li>- Presencia de conductas mórbidas</li> <li>- Disminución del tono vital</li> <li>- Obediencia automática Ecolalia, ecopraxia</li> <li>- Conductas impulsivas</li> <li>- Agitación catatónica Estereotipias</li> <li>- Negativismo Autismo</li> <li>- Alteración del lenguaje</li> </ul> <p>Criterios según el curso de la enfermedad: Evolución hacia la invalidez psíquica</p>	<p>Alteraciones básicas o fundamentales:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trastornos formales del pensamiento</li> <li>- Alteraciones del afecto</li> <li>- Alteraciones de la experiencia subjetiva del yo</li> <li>- Ambivalencia</li> <li>- Autismo</li> </ul> <p>Síntomas accesorios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trastornos perceptivos (alucinaciones)</li> <li>- Delirios Ciertas alteraciones mnémicas</li> <li>- Modificación de la personalidad</li> <li>- Agitación, agresividad, angustia</li> <li>- Cambios en el lenguaje y la escritura</li> <li>- Alteraciones motoras, manierismos, etc.</li> </ul>

Podríamos decir que estos dos grandes referentes, o más bien, padres de la psiquiatría, establecieron las bases de lo que luego ha sido un arduo debate para establecer los criterios diagnósticos de la esquizofrenia. Tanto la jerarquización de los síntomas como la determinación de marcadores de curso han sido áreas que se han intentado delimitar con criterios de consenso operacionales que permitiesen realizar investigaciones contrastables.

Damos un salto en el tiempo, hasta la 2º mitad del siglo XX, los Estados Unidos pasaron a liderar de manera poco discutible las clasificaciones diagnósticas en psiquiatría, y varios autores fueron estableciendo en sus publicaciones los criterios para el diagnóstico de la esquizofrenia.

Feighner y col. elaboraron en los años 70 los denominados criterios de Saint Louis, en los que por primera vez se establecieron criterios operativos estrictos, entre los que se incluían no sólo síntomas clínicos, sino también variables temporales (113).

En 1975, Spitzer, Endicott y Robins publicaron sus criterios diagnósticos para investigación, en los que estableciendo también criterios operativos estrictos, entre los que se incluían tanto síntomas clínicos como variables temporales. Los criterios diagnósticos para la investigación de esquizofrenia (RDC, del inglés *Research Diagnostic Criteria*) de Spitzer revelaban una clara influencia del grupo de Saint Louis, aunque introducían algunas variaciones. Los RDC ofrecían la posibilidad de realizar un diagnóstico probable y un diagnóstico definitivo, para el que se requería una duración de los síntomas de por lo menos 2 semanas, frente a los 6 meses exigidos por los criterios de Feighner (114).

**Tabla 2** Criterios diagnósticos para la investigación en esquizofrenia de Spitzer (Spitzer, Endicott, and Robins 1978).

<b>Criterios diagnósticos para la investigación en esquizofrenia de Spitzer</b>	
1.	Durante una fase activa de la enfermedad (puede o no estar presente actualmente) al menos 2 de los siguientes síntomas han estado/están presentes con seguridad y uno como probable: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Difusión, inserción o robo del pensamiento.</li> <li>b. Delirios de control o influencia, otros delirios bizarros o delirios múltiples.</li> <li>c. Delirios somáticos, megalomaniacos, religiosos, nihilistas u otro tipo de delirios que no sean de persecución o celos que duren al menos una semana.</li> <li>d. Delirios de cualquier tipo si se acompañan de alucinaciones de cualquier tipo al menos durante una semana.</li> <li>e. Alucinaciones auditivas en las que las voces comentan el comportamiento del sujeto o sus pensamientos, o dos o más voces que conversan entre ellas.</li> <li>f. Alucinaciones verbales no afectivas que hablan al sujeto.</li> <li>g. Alucinaciones de cualquier tipo durante todo el día varios días o de forma intermitente durante al menos un mes.</li> <li>h. Presencia de trastornos formales del pensamiento acompañado por afecto aplanado o inapropiado, delirios o alucinaciones de cualquier tipo, o comportamiento desorganizado.</li> </ol>
2.	Los síntomas de enfermedad han durado al menos dos semanas desde el inicio de un cambio notable en el estado habitual del sujeto (los síntomas actuales de la enfermedad pueden no cumplir el criterio A y pueden ser síntomas residuales, como un importante aislamiento social, afecto aplanado o inapropiado, trastornos formales del pensamiento o pensamientos inusuales o alteraciones de la percepción).
3.	Durante el periodo activo de la enfermedad (delirios, alucinaciones, marcada alteración del curso del pensamiento, comportamiento bizarro,) el sujeto no cumple todos los criterios de un probable o definitivo síndrome depresivo ni maniaco.

Los esfuerzos clasificatorios en esta época se dirigieron a intentar clarificar los confusos criterios diagnósticos que, influenciados por la historia de cada país, y por escuelas de pensamiento con

diversas orientaciones tanto psicológicas como médico-biologicistas, no permitían contrastar ni las investigaciones ni los datos epidemiológicos. Fueron dos los sistemas de clasificación, que surgieron para dar respuesta a la demanda de los nuevos tiempos: el de asociación americana de psiquiatría (APA) y el sistema de clasificación de las enfermedades de la organización mundial de la salud (OMS).

### **1.5.1. Clasificación de los Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría**

Es sin duda el sistema de clasificación de las enfermedades mentales que ha llegado a tener más repercusión a nivel mundial tanto para el diagnóstico de la esquizofrenia como para el resto de las enfermedades mentales. Las diferentes ediciones del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM, del inglés, *Diagnostic and Statistical Manual*) han estado influidas tanto por la historia y definiciones precedentes como por el contexto social, dado que los criterios diagnósticos son consensuados por grupos de expertos.

#### DSM-I: 1952

En 1952 se publicó el primer manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. En esta obra existía una importante influencia de la corriente psicoanalítica (2).

#### DSM-II: 1968

La segunda edición de este manual apareció en 1968, se mantenía una arquitectura similar al DSM-I en la clasificación de los principales diagnósticos. La sección de esquizofrenia mantenía varios subtipos (2). Previamente a su publicación, concretamente en 1961, se había detectado que las tasas de esquizofrenia eran más altas en Estados Unidos y las de psicosis afectivas lo eran más en el Reino Unido. Se organizaron equipos de investigación conjunta en Londres y Nueva York en los que se aplicaron sistemas estandarizados de entrevista. Se detectó de forma clara que los psiquiatras americanos diagnosticaban esquizofrenia con mayor frecuencia y los trastornos afectivos con menor frecuencia que los psiquiatras de los hospitales ingleses. Al utilizar una entrevista estructurada para recoger información y usando los mismos criterios de forma normalizada, las diferencias diagnósticas entre los dos países no fueron significativas, registrándose las mismas proporciones aproximadamente en cada ciudad (7).

#### DSM-III: 1980

El grupo de trabajo para la esquizofrenia de esta edición del manual americano estuvo liderado por Robert Spitzer, que como hemos visto, había publicado con su equipo previamente sus criterios. Junto a él había otros colaboradores de prestigio internacional como N. Andreasen, J. Endicott, D.F. Klein, M. Kramer, Th. Millon, H. Pinsky, G. Saslow y R. Woodruff. Los criterios diagnósticos para la esquizofrenia en esta edición representaron la convergencia y el compromiso entre los que habían descrito Kraepelin, Bleuler y Schneider (2).

El sistema RDC y el DSM-III se diferenciaban básicamente en el criterio de duración de los síntomas y en el tratamiento que recibía la superposición de los síndromes afectivos y esquizofrénicos. Algunos pacientes que serían excluidos de la categoría esquizofrenia en los RDC no lo eran con el DSM-III, por ejemplo, los que habían tenido un breve episodio afectivo temporalmente superpuesto con otro más largo de síntomas esquizofrénicos activos. El criterio del DSM-III de que los síntomas de la enfermedad debían estar presentes por lo menos durante 6 meses representaba una concesión a la postura kraepeliniana en cuanto al curso. Los criterios sintomáticos determinantes incluían, junto con los de primer rango de Schneider, manifestaciones delirantes y alucinatorias menos específicas, además de dos síntomas fundamentales de Bleuler: el trastorno del pensamiento en forma de asociaciones laxas o incoherencia y el aplanamiento afectivo. El DSM-III delimitó de manera notable la definición de esquizofrenia, sobre todo para los estándares anteriores de la psiquiatría americana, tendencia que continuó en la versión revisada (DSM-III-R) (2).

#### DSM-III-R: 1984

En esta edición figuraban cambios a destacar respecto a la previa en el capítulo de Esquizofrenia. Esta revisión logró un gran impacto y el uso del DSM se generalizó (2).

#### DSM-IV: 1994

El grupo de trabajo de esta edición lo dirigió Allen Frances en colaboración con muchos grupos internacionales que cuidaron su compatibilidad con el manual diagnóstico de la OMS. Los síntomas característicos del criterio A se conceptualizaron como pertenecientes a dos amplias categorías: los positivos (ideas delirantes, alteraciones de la percepción, del lenguaje, del comportamiento) y los negativos (aplanamiento afectivo, alteración de la fluidez y la productividad del pensamiento y del lenguaje (alogia), y del inicio del comportamiento dirigido a un objetivo (abulia). Cuando las ideas delirantes eran juzgadas como extrañas o las alteraciones

senso perceptivas eran síntomas de primer rango de Schneider solo se necesita un síntoma para cumplir el criterio A. En los demás casos se requerían al menos dos síntomas del criterio A durante al menos un mes (que podía ser de menor duración si se había tratado) para realizar el diagnóstico. Pero la duración total del trastorno debía ser mayor a seis meses. Se distinguían los subtipos de esquizofrenia descritos como: paranoide, desorganizado, catatónico, indiferenciado y residual. Además existían, también especificaciones de curso. Se podía realizar el diagnóstico de trastorno esquizofreniforme cuando se cumplían los síntomas característicos de la esquizofrenia (Criterios A, D y E) durante al menos un mes, pero inferior a 6 meses de evolución (115).

*Tabla 3 Criterios diagnósticos DSM-IV.*

<b>CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DSM-IV</b>
<p>Síntomas característicos: Dos (o más) de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un período de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ideas delirantes</li> <li>- Alucinaciones</li> <li>- Lenguaje desorganizado (p. ej., descarrilamiento frecuente o incoherencia)</li> <li>- Comportamiento catatónico o gravemente desorganizado</li> <li>- Síntomas negativos, por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia o abulia</li> </ul> <p>Nota: Sólo se requiere un síntoma del Criterio A si las ideas delirantes son extrañas, o si las ideas delirantes consisten en una voz que comenta continuamente los pensamientos o el comportamiento del sujeto, o si dos o más voces conversan entre ellas.</p>
<p>Disfunción social/laboral: Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de actividad, como son el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo, están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno (o, cuando el inicio es en la infancia o adolescencia, fracaso en cuanto a alcanzar el nivel esperable de rendimiento interpersonal, académico o laboral).</p>
<p>Duración: Persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este período de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el Criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los períodos de síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por dos o más síntomas de la lista del Criterio A, presentes de forma atenuada (p. ej., creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).</p>
<p>Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo: El trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos se han descartado debido a: 1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maníaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase activa; o 2) si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los períodos activo y residual.</p>
<p>Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica: El trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p. ej., una droga de abuso, un medicamento) o de una enfermedad médica.</p>
<p>Relación con un trastorno generalizado del desarrollo: Si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito).</p>



La última versión de este manual ha aportado cambios respecto al DSM-IV en el diagnóstico de la esquizofrenia, dado que ha exigido que se cumplan dos síntomas del criterio A. Ya no se podría diagnosticar esquizofrenia en caso de que solo se cumpliera un criterio, aunque éste fuese un síntoma de primer rango de Schneider o la presencia de ideas delirantes bizarras, como en la edición anterior. Se ha mantenido el criterio temporal de al menos 6 meses de evolución para realizar el diagnóstico. Y se han mantenido las especificaciones de curso de la enfermedad y la posibilidad de indicar presencia de catatonía y de gravedad. Pero han desaparecido los subtipos de esquizofrenia. También se ha mantenido el diagnóstico de trastorno esquizofreniforme cuando los síntomas se han presentado al menos durante un mes, pero sin llegar a los seis meses. Además, ha permitido especificar características de buen pronóstico en este trastorno. Por tanto, el DSM-5 además de la eliminación de los subtipos clásicos, acaba con la eliminación del tratamiento especial de los "síntomas de primer orden" de Schneider. Por otro lado, ha añadido dimensiones psicopatológicas únicas, ha clarificado los especificadores transversales y del curso longitudinal, y ha realizado una mejor descripción de la relación de la esquizofrenia y la catatonía (116).

*Tabla 4 Criterios diagnósticos DSM-5.*

<b>CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DSM-5</b>
<p>Dos o más de los siguientes síntomas, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de tiempo durante un periodo de un mes (o menos si se trató con éxito).</p> <p>Al menos uno de ellos ha de ser (1), (2) o (3):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Delirios</li> <li>- Alucinaciones</li> <li>- Discurso desorganizado (p.ej. disgregación o incoherencia frecuente)</li> <li>- Comportamiento desorganizado o catatónico</li> <li>- Síntomas negativos (es decir, expresión emotiva disminuida o abulia)</li> </ul>
<p>Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio del trastorno, el nivel de funcionamiento en uno o más ámbitos principales, como el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado personal, está muy por debajo del nivel alcanzado antes del inicio (o cuando comienza en la infancia o adolescencia, fracasa la consecución del nivel esperado de funcionamiento interpersonal, académico o laboral)</p>
<p>Los signos continuos del trastorno persisten durante un mínimo de seis meses. Este periodo de seis meses ha de incluir al menos un mes de síntomas (o menos si se trató con éxito) que cumplan el Criterio A (es decir, síntomas de fase activa) y puede incluir periodos de síntomas prodrómicos o residuales. Durante estos periodos prodrómicos o residuales los signos del trastorno se pueden manifestar únicamente por síntomas negativos o por dos o más síntomas enumerados en el Criterio A presentes de forma atenuada (p.ej. creencias extrañas, experiencias perceptivas inhabituales)</p>
<p>Se han descartado el trastorno esquizoafectivo y el trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas porque 1) no se han producido episodios maníacos o depresivos mayores de forma concurrente con los síntomas de fase activa, o 2) si se han producido episodios del estado de ánimo durante los síntomas de fase activa, han estado presentes sólo durante una mínima parte de la duración total de los periodos activo y residual de la enfermedad.</p>
<p>El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p.ej. una droga o medicamento) o a otra afección médica.</p>
<p>Si existen antecedentes de un trastorno del espectro autista o de un retraso de la comunicación de inicio en la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se hace si los delirios o las alucinaciones notables, además de los otros síntomas requeridos para la esquizofrenia, también están presentes durante un mínimo de un mes (o menos si se trató con éxito).</p>

### 1.5.2. Clasificación Internacional de las enfermedades mentales de la organización mundial de la salud

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha descrito en la sección de trastornos mentales a la esquizofrenia en las diversas ediciones de la clasificación internacional de las enfermedades (ICD, del inglés *International Classification of Diseases*) (117). El objetivo ha sido crear un consenso para que sea adoptado por los países y poder realizar estudios epidemiológicos comparables transnacionalmente.

*Tabla 5 Criterios diagnósticos CIE-10.*

<b>CRITERIOS DIAGNÓSTICOS CIE-10</b>
<p>Al menos uno de los síndromes, signos o síntomas listados en el apartado (I) o bien por lo menos dos de los síntomas y signos listados en (II) deben haber estado presentes, la mayor parte del tiempo durante un episodio de enfermedad psicótica por lo menos 1 mes de duración</p> <p>(I) Por lo menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eco, inserción, robo o difusión del pensamiento.</li> <li>- Ideas delirantes de ser controlado, de influencia, o pasividad, referidas claramente al cuerpo, movimientos, pensamientos, acciones, o sensaciones o percepciones delirantes.</li> <li>- Voces alucinatorias que comentan, discuten, u otras voces que provienen de otras partes del cuerpo.</li> <li>- Ideas delirantes persistentes de otro tipo que no son propios de su cultura y que son inverosímiles.</li> </ul> <p>(II) Al menos 2 de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alucinaciones persistentes de cualquier modalidad con ideas delirantes no muy estructuradas y fugaces, sin contenido afectivo claro o ideas sobrevaloradas, o de presentación diaria por un mes.</li> <li>- Neologismos, interceptación o bloqueo del pensamiento que dan lugar a incoherencia o lenguaje circunstancial.</li> <li>- Conducta catatónica.</li> <li>- S. Negativos: Apatía, pobreza mímica, embotamiento, o incongruencia ideo afectiva.</li> </ul>
<p>Criterios de exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si hay criterios de manía o depresión, los síntomas esquizofrénicos deben haberse presentado antes que los síntomas del humor.</li> <li>- El cuadro psicótico no es atribuible a causa orgánica cerebral o a intoxicación, dependencia o abstinencia relacionadas a alcohol u otras drogas.</li> </ul>

En la última revisión realizada de esta clasificación, los criterios ICD-10, aunque en sentido estricto no se han identificado síntomas patognomónicos, sí que ha atribuido a ciertas manifestaciones psicopatológicas una significación especial para el diagnóstico. Exigiendo solo uno de ellos para poder realizar el diagnóstico, como son la existencia de un síntoma de Schneider de primer rango o delirios extraños, o la presencia de al menos dos de los demás síntomas característicos (alucinaciones acompañadas de delirios, trastornos del pensamiento, síntomas catatónicos y síntomas negativos). En cuanto al criterio temporal, el requisito habitual para el diagnóstico de esquizofrenia en la ICD-10 ha sido que los síntomas hayan estado claramente presentes la mayor parte del tiempo durante un período de 1 mes o más. Los cuadros con una duración inferior a 1mes (hayan sido tratados o no), deberían diagnosticarse como episodios

esquizofreniformes. La ICD-10 ha eliminado el criterio evolutivo, reconociendo que algunos casos evolucionarían hacia una recuperación completa o casi completa, y que el curso no es inevitablemente crónico y deteriorante. Esta clasificación ha mantenido los subtipos de esquizofrenia: paranoide, hebefrénica, catatónica, indiferenciada, simple, residual y depresión post-esquizofrénica.

## 1.6. TRATAMIENTO

### 1.6.1. Antipsicóticos

El primer tratamiento efectivo para el tratamiento de los síntomas de la esquizofrenia se descubrió en 1950 por Simone Courvoisier y fue una fenotiacina, la clorpromacina. Además de mejorar los síntomas psicóticos positivos de la esquizofrenia, se observó que producía indiferencia psicomotora (acinesia), que llevó a que se introdujera el término “neuroléptico” para denominar a este tipo de fármacos. Posteriormente el químico belga Paul Janssen obtuvo el haloperidol, en el año 1958, con una potencia 50 a 100 veces superior a la clorpromacina. El haloperidol se demostró muy eficaz en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia, a pesar de dar lugar a efectos extrapiramidales (neuroleptizantes) muy significativos. En el mismo periodo se demostró que los antipsicóticos ejercían sus efectos terapéuticos a través de bloquear los receptores de dopamina D2, dando pie como hemos señalado anteriormente al desarrollo de la teoría dopaminérgica sobre la etiología de la esquizofrenia (68).

Pero posteriormente, el descubrimiento de la clozapina, un antipsicótico con un perfil receptorial diferente, hizo replantearse el bloqueo de los receptores de dopamina D2 como el objetivo príncipes del tratamiento en la esquizofrenia. La clozapina se ha considerado como el primer antipsicótico atípico, con menos efectos extrapiramidales (por su baja afinidad por receptores D2), pero con otros variados síntomas secundarios debido a su acción sobre otros receptores. La superioridad de la eficacia de la clozapina sobre los neurolépticos convencionales para el tratamiento de la esquizofrenia fue establecida en el ya clásico estudio de Kane y col. (118).

Diversos fármacos fueron posteriormente desarrollados, inspirados en cierta medida por la clozapina, y por la teoría del antagonismo serotonina-dopamina (5-HT<sub>2A</sub>/D2) promulgada por Meltzer y col. (89). Estos autores sugerían que una mayor proporción de la afinidad de un medicamento para el receptor de la serotonina (5-HT<sub>2A</sub>) respecto al receptor de la dopamina D2 predecía la 'atipicidad' de los tratamientos antipsicóticos. Se desarrollaron nuevos fármacos con esta nueva denominación antipsicóticos “atípicos” o “de segunda generación”, entre ellos han destacado risperidona, olanzapina, quetiapina, sertindol, zotepina y ziprasidona, cada uno con diferentes coeficientes de afinidad por los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos (119). Se ha descrito que estos antipsicóticos, producirían menos efectos secundarios neurológicos, aunque algunos de ellos se han asociado a un aumento de peso sustancial y elevaciones en los lípidos, así como resistencia a la insulina (120). Otros antipsicóticos atípicos, con un perfil de efectos secundarios a nivel metabólico más favorable, se han distinguido por una afinidad selectiva sobre

receptores de dopamina como el amisulpiride o por ser agonistas parciales de los receptores de dopamina como aripiprazol. En esta línea recientemente otras moléculas, como la caripracina y el bexiprazol, también agonistas parciales de receptores de dopamina, se han desarrollado (121,122).

El descubrimiento de los antipsicóticos de segunda generación abrió grandes expectativas para el tratamiento no solo de los síntomas positivos de la esquizofrenia, sino también para tratar los síntomas negativos y aspectos cognitivos de la enfermedad, actualmente este es un campo de intenso debate, incluyendo, aspectos sobre la eficacia y efectos secundarios de estos fármacos (123). Una revisión reciente de la literatura ha seguido presentando la clozapina como el antipsicótico más eficaz (124). Incluso se ha considerado a la clozapina como una "tercera clase" independiente de antipsicótico, dado que es el único medicamento antipsicótico que ha demostrado ser efectivo en la esquizofrenia resistente al tratamiento (120).

## **1.6.2. Otros tratamientos farmacológicos**

### ***Glutamatérgicos***

La hipótesis glutaminérgica condujo a la iniciativa de buscar drogas agonistas para el glutamato que debieran ser efectivas terapéuticamente. El grupo de drogas que ha sido más investigado son los agonistas de los receptores postsinápticos NMDA. Los ensayos iniciales para este tipo de drogas terapéuticas hallaron evidencia para un efecto terapéutico en los síntomas negativos, pero no para los positivos (125). Sin embargo, dos amplios estudios posteriores doble-ciego obtuvieron resultados negativos en todas las clases de síntomas (126).

### ***Antiinflamatorios***

Se ha propuesto que los tratamientos antiinflamatorios podrían ser efectivos para el tratamiento de la esquizofrenia, especialmente en aquellos pacientes con evidencias de inflamación (127), pero todavía es un área que requiere mayor investigación.

### ***Intervenciones psicosociales y psicoterapéuticas***

Estas estrategias en la esquizofrenia solo se recomiendan en la actualidad junto al tratamiento psicofarmacológico. Son numerosas las intervenciones de este tipo que se han ensayado en pacientes con esquizofrenia desde diferentes aproximaciones teóricas.

Las intervenciones psicosociales que han demostrado ser más eficaces y que se han recomendado son: el tratamiento asertivo en la comunidad, empleos protegidos, intervenciones para mejorar economía, servicios orientados a la familia, entrenamiento en habilidades cotidianas, intervenciones dirigidas a evitar los trastornos por consumo de alcohol y sustancias, y también intervenciones para el control del peso (128).

Por otro lado, la terapia cognitiva conductual (TCC), ha emergido con especial fuerza entre las intervenciones psicoterapéuticas, dado que se describió como eficaz tanto para tratar síntomas positivos como síntomas negativos de la esquizofrenia y también demostró eficacia en la prevención de recaídas (129). La efectividad de este tratamiento fue respaldada por más de un metaanálisis (130,131). Sin embargo, otros autores han argumentado que los tamaños del efecto de los metaanálisis eran pequeños, y en su mayoría no significativos cuando examinaron solo los estudios que utilizaron evaluaciones ciegas, por lo que han cuestionado que la TCC en la esquizofrenia resulte específica para en el tratamiento de los síntomas. Tampoco encontraron que se redujesen las tasas de recaída, al menos no más, que con otras intervenciones de soporte/seguimiento (132), ni que mejorase significativamente otros aspectos del trastorno, como la calidad de vida de los pacientes con esquizofrenia después de la intervención (133).



## 1.7. PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS

Las descripciones de autores clásicos ya recogían cambios importantes antes de la aparición de los primeros síntomas psicóticos. Wilhelm Griesinger, ya en 1861 había descrito una serie de cambios melancólicos que precedían al establecimiento de la psicosis. Klaus Conrad en 1958 publicó el libro “La esquizofrenia incipiente”, describiendo cuatro fases en el brote esquizofrénico: trema (estado pre-psicótico), apofanía y anástrofe (desarrollo de las ideas delirantes), apocalipsis (presencia de catatonía y otros síntomas), consolidación y residuo (134). Henri Ey en su tratado de psiquiatría también hablaba de las distintas formas de comienzo posibles de la esquizofrenia. Describía el comienzo como polimorfo y sin síntomas patognomónicos (135).

“Podemos decir que llegado el momento en el que el delirio aparece, la psicosis es ya antigua. El delirio no es más que una elaboración (*superstructure*)”.

De Clérambault (1942)

Esta frase clásica hace referencia a lo que se denominó estado predelirante e incluía cambios a nivel de las cogniciones, el estado de ánimo, la volición y los actos motores (y sus combinaciones derivadas). Pero estos cambios con frecuencia resultaban elusivos y oscuros para su descripción, por no decir inefables e indiferenciados, según autores clásicos (136).

A partir del siglo XX se han realizado importantes esfuerzos para conceptualizar los estados predelirantes, tanto sus características como sus fases o etapas. Los estudios se han dirigido tanto a buscar evidencia de alteraciones en las fases previas como en las posteriores a la eclosión de los primeros síntomas psicóticos.

Especialmente a partir de los años 90 han ido surgiendo diferentes modelos para describir las características clínicas y las etapas evolutivas de las fases iniciales de la esquizofrenia (137):

- **Premórbida:** previa al inicio de las manifestaciones clínicas, se considera indicador del pronóstico.
- **Prodrómica:** período que fluctúa entre los cambios premórbidos hasta la aparición de una clínica psicótica franca. Se trataría de síntomas inespecíficos, de lenta instauración y que incluyen cambios subjetivos y funcionales; cambios afectivos, dificultades cognitivas, cambios en la percepción de sí mismo, de otros y del mundo, en general.



- **Psicótica:** aparición de síntomas psicóticos claros. Luego de un primer episodio psicótico se puede distinguir una fase aguda, una fase de estabilización y una fase de estabilidad. Se describe la posibilidad de una evolución hacia la remisión, con existencia de recaídas o la tendencia hacia un estado residual.

Se han establecido “puntos temporales” que delimitarían estas etapas iniciales y permitirían definir los siguientes segmentos temporales (137):

- **DUP** (del inglés, *Duration of Untreated Psychosis*): periodo de tiempo que transcurre desde la aparición del primer síntoma psicótico positivo con una repercusión relevante hasta que se inicia el tratamiento antipsicótico.
- **DUI** (del inglés, *Duration of Untreated Illness*): periodo de tiempo de síntomas prodrómicos más el tiempo de la DUP.

En un estudio de Häfner y col. evaluaron mediante una entrevista retrospectiva a un amplio grupo de pacientes hospitalizados por un primer episodio de esquizofrenia. Encontraron que un 73% de los pacientes habían presentado una fase prodrómica con síntomas negativos o no específicos, mientras que el 27% restante presentaron un episodio agudo con síntomas positivos (7%), o positivos y negativos (20%) en el plazo de un mes. La fase prodrómica en el primer grupo tenía una media de cinco años, con una fase pre-psicótica de un año (138).

En una revisión posterior sobre el valor pronóstico de la DUP y la DUI, concluyeron que, ninguna de las dos medidas pudo predecir de manera significativa la frecuencia y la duración de las recaídas psicóticas ni la duración de los intervalos entre las mismas. Pero una DUI prolongada se caracterizaba principalmente por síntomas negativos, mientras que una DUP breve lo era principalmente por la presencia de síntomas positivos (139), en consonancia con los datos aportados por el estudio de Häfner y col. (138).

En las últimas décadas se han desarrollado programas específicos dirigidos al abordaje integral de los pacientes con primeros episodios en diferentes países, presuponiendo que existiría un “efecto tóxico” de la psicosis no tratada. Por lo que la detección e intervención precoz de estos pacientes podría moderar la evolución de la enfermedad.

En una reciente revisión, una DUP más larga se asoció con un peor pronóstico en la esquizofrenia tanto a corto como a largo plazo en varios dominios: gravedad de los síntomas, tasas de remisión, riesgo de recaída, funcionamiento global y calidad de vida. Su papel en el resultado funcional parecería estar mediado en gran medida por los síntomas negativos. Un metaanálisis reciente ha demostrado que una DUP más corta se asociaría con síntomas negativos menos graves en el seguimiento a corto y largo plazo, especialmente cuando la DUP es inferior a 9 meses (140). En

otra reciente revisión sobre el tema se ha especificado que tanto la DUI y como la DUP serían construcciones multidimensionales que implicarían factores intrínsecos, relacionados con la enfermedad (por ejemplo, síntomas de inicio sutil) y factores extrínsecos (por ejemplo, acceso a servicios de salud mental). Esta revisión también ha aportado evidencia a favor de que los síntomas negativos estarían relacionados prominentemente con una DUP más larga (141).

Por otro lado, en un reciente metaanálisis de PEP sobre la relación entre la DUP y la neurocognición, no se encontró relación significativa, en general, entre la DUP y las habilidades cognitivas, con la excepción de una relación débil con un solo dominio cognitivo (asociación muy pequeña pero significativa entre un DUP más largo y un rendimiento reducido en la capacidad de planificación/resolución de problemas) (142).



## 2. NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL EN ESQUIZOFRENIA

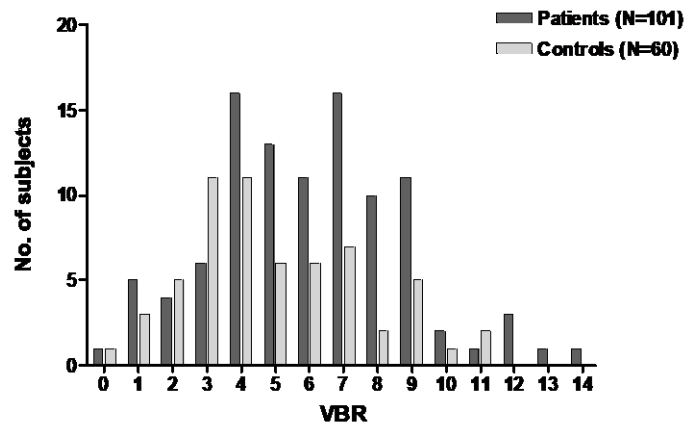
---

### 2.1. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA EN ESQUIZOFRENIA

El primer estudio de imagen estructural en la esquizofrenia se llevó a cabo en 1976, utilizando la técnica de Tomografía Computarizada (TC). Johnstone y col. (143) describieron, en una muestra de trece pacientes con esquizofrenia crónica, un aumento de los ventrículos laterales respecto a un grupo control de ocho controles sanos. Este hallazgo se replicó en la mayor parte de los estudios realizados posteriormente (144).

Sin embargo, el grado de agrandamiento ventricular en la esquizofrenia se ha considerado pequeño. De hecho, Weinberger y col. (145) encontraron que el 60% de un grupo de 58 pacientes esquizofrénicos crónicos tenían los ventrículos laterales dentro del rango de los controles. Sólo en el 17% de los casos dos radiólogos coincidían en la detección de agrandamiento ventricular clínicamente significativo, y generalmente se consideró como límite o leve.

Andreasen y col. (144), en los años 90, se podría decir, que cerraron algunas de las cuestiones que habían abierto por los hallazgos descritos con la TC en la esquizofrenia. En su estudio compararon 108 pacientes que cumplían los criterios del DSM III para la esquizofrenia con 75 controles sanos. En contraste con algunos estudios anteriores, los autores prestaron especial atención al emparejamiento con los controles, y fueron excluidos si tenían algún antecedente de trastorno médico significativo. Se encontró que la relación ventrículo-cerebro (VBR, del inglés *Ventricular Brain Ratio*), la medida de tamaño ventricular lateral habitualmente utilizada en los estudios de TC, era significativamente mayor en el grupo esquizofrénico que en los controles (6,6 frente a 5,7;  $p < 0,04$ ). Sin embargo, la magnitud de la diferencia fue pequeña: sólo el 6% de los pacientes presentaron ventrículos que tenían más de dos desviaciones estándar por encima de la media del grupo control. La diferencia estadísticamente significativa se debió principalmente a los pacientes varones. Cuando sólo se consideraron los pacientes menores de 50 años, el grado de agrandamiento se hizo mayor ( $p = 0,01$ ). El tamaño ventricular lateral normalmente aumentaba de manera constante a partir de la mediana edad, lo que podría haber oscurecido las diferencias entre los grupos. Sin embargo, como se muestra en la Figura 2, todavía había un grado sustancial de superposición entre los dos grupos.



*Figura 2 Relación ventrículo lateral-cerebro (VBR).  
Pacientes con esquizofrenia y controles menores de 50 años (Andreasen, 1990)*

## 2.2. RESONANCIA MAGNÉTICA EN ESQUIZOFRENIA

### 2.2.1. Morfometría basada en vóxel

El estudio de la estructura cerebral dió un gran avance con el descubrimiento de la imagen por resonancia magnética (IRM o en inglés MRI, por *Magnetic Resonance Imaging*). Esta técnica de imágenes produce imágenes de alta calidad del interior del cuerpo humano. La IRM se basa en los principios de resonancia magnética nuclear.

La formación de imágenes de resonancia magnética se logra a través de un experimento que involucra campos magnéticos, el espín de los núcleos de hidrógeno en los tejidos y el principio de inducción electromagnética de Faraday. Existen varias secuencias o modalidades de IRM que permiten estudiar diferentes propiedades morfológicas y funcionales de los tejidos, con aplicación tanto en la detección clínica radiológica como en investigación. Entre estas se encuentran la IRM ponderada en los tiempos de relajación T1 y T2 (también conocidas por IRM estructural), la IRM por difusión molecular del agua, por perfusión, de espectroscopia basada en metabolitos vinculados al funcionamiento del sistema nervioso central, la IRM funcional basada en el consumo de oxígeno, etc.

La IRM estructural permite obtener imágenes tridimensionales del cerebro humano, lo que posibilita el estudio de la anatomía cerebral y sus propiedades microestructurales, mediante el análisis de los tejidos de sustancia gris y blanca. En los primeros estudios de neuroimagen estructural era habitual la búsqueda de regiones de interés (ROI del inglés, *Región Of Interest*) para identificar las posibles alteraciones estructurales (146). La delineación manual de estas regiones limitaba los estudios a un número pequeño de estructuras fácilmente identificables, a expensas de otras áreas neocorticales donde la variabilidad intersujeto hacía más complicada su medición.

Afortunadamente, el desarrollo de nuevas técnicas de análisis ha hecho posible estudiar todas las regiones del cerebro a una alta resolución espacial. Por ejemplo, la morfometría basada en vóxel (VBM del inglés *Voxel Based Morphometry*) permite comparar todos los vóxeles (unidad más pequeña de una imagen digital tridimensional) de los cerebros entre dos grupos de sujetos. En particular, esta técnica compara el volumen o densidad de los tejidos de sustancia blanca y gris. El procedimiento implica la segmentación de las imágenes de sustancia blanca y gris de todos los sujetos estudiados a partir de las IRM estructurales. Posteriormente, estas imágenes se normalizan espacialmente (se alinean, escalan y deforman) a un mismo espacio estandarizado. Finalmente, se realizan pruebas estadísticas a nivel de voxel para comparar las imágenes segmentadas y

normalizadas (147). La VBM tiene la ventaja de que puede identificar diferencias entre grupos de sujetos de una manera más imparcial, sin necesidad de preseleccionar regiones de interés. Para una ver algunos ejemplos de su aplicación u una descripción técnica más detallada vea (59,148), respectivamente.

### **2.2.2. Estudios con IRM en pacientes con esquizofrenia: sustancia gris**

A finales de los años noventa una exhaustiva revisión de McCarley y col. (146) de estudios de IRM, analizaron los resultados de estas investigaciones por cada área cerebral estudiada. Observaron que, si bien 33 de cada 43 estudios indicaron aumentos significativos en el volumen ventricular, sólo 5 de los 31 estudios encontraron diferencias de volumen total del cerebro. De éstos, cuatro informaron de una disminución y uno de un aumento. Sin embargo, encontraron que había una evidencia más fuerte para la reducción en el volumen de la sustancia gris, con diferencias significativas en 6 de los 7 estudios. Es importante destacar que las áreas que se describieron como particularmente afectadas fueron el giro temporal superior y el temporal medial.

El grupo de Wright y col. (149), en el año 2000, realizaron un metaanálisis de 58 de estudios, incluyeron 1.588 pacientes con esquizofrenia. En contraste con la revisión de McCarley y col. (146), encontraron que el volumen total del cerebro se redujo significativamente (a -0,25 en 31 estudios), aunque el tamaño del efecto era pequeño y correspondía a sólo una diferencia del 2%. Este metaanálisis dejó abierta la cuestión de si las diferencias se debían a reducciones del volumen de la sustancia gris o de la sustancia blanca: la primera mostró una reducción combinada del 4% y la segunda del 2%, pero los intervalos de confianza fueron muy similares en ambos. También informaron de reducciones de volumen a nivel de los lóbulos frontales y temporales (afectando a la amígdala, hipocampo, parahipocampo y el giro temporal superior anterior). Los hallazgos de este estudio se resumen en la Tabla 6.

*Tabla 6 Metaanálisis de estudios de IRM que compararan volúmenes en esquizofrenia (2000)*  
(Wright y col. 2000)

<b>Estructura cerebral</b>	<b>N.º de estudios</b>	<b>N total</b>	<b>Tamaño efecto (d)</b>	<b>% de volumen normal (intervalo de confianza)</b>
Ventrículo lat. Izquierdo	18	1053	0.51	130 (120-141)
Ventrículo lat. Derecho	18	1053	0.39	120 (113-128)
Ventrículo total	30	1896	0.49	126 (120-132)
Cerebro total	31	1867	-0.25	98 (97-99)
S. Gris	6	246	-0.31	96 (94-99)
S Blanca	5	281	-0.19	98 (95-100)
L. frontal izquierdo	13	762	-0.34	95 (92-98)
L. frontal derecho	13	762	-0.36	95 (93-97)
L. temporal izquierdo	25	1362	-0.18	98 (96-99)
L. temporal derecho	25	1362	-0.24	97 (96-98)
Hipocampo-amígdala izquierdos	15	731	-0.24	95 (92-99)
hipocampo-amígdala derechos	15	731	-0.28	94 (92-97)
Hipocampo izquierdo	24	1298	-0.42	93 (90-97)
Hipocampo derecho	24	1298	-0.38	94 (91-96)
Amígdala izquierda	7	283	-0.72	91 (87-94)
Amígdala derecha	7	283	-0.69	91 (87-95)

Al año siguiente Shenton y col. (150) efectuaron una exhaustiva revisión de los estudios de IRM realizados en pacientes con esquizofrenia. Se revisaron más de 193 estudios publicados entre los años 1988 y 2000. Las conclusiones fueron que un 22% informó de un volumen cerebral menor en pacientes con esquizofrenia. Un 80% comunicó un ensanchamiento de los ventrículos laterales más prominente en el lado izquierdo, y específicamente más documentado en las astas temporales de los ventrículos laterales. Además, encontraron que en el 73% de los estudios se evidenciaba un ensanchamiento del tercer ventrículo.

En el año 2005, Honea y col. (151) revisaron 15 estudios con VBM realizados en pacientes con esquizofrenia publicados entre 2003 y 2004. En conjunto, encontraron reducciones de volumen en 50 regiones cerebrales. Haciéndose eco de la revisión de McCarley y col. (146) de estudios convencionales de resonancia magnética, los hallazgos descritos con mayor frecuencia fueron en partes de la corteza del lóbulo temporal, incluida la circunvolución temporal superior y el lóbulo temporal medial (reducciones en más del 50% de los 15 artículos revisados), seguidos por el córtex medial y el frontal lateral izquierdo y el hipocampo.

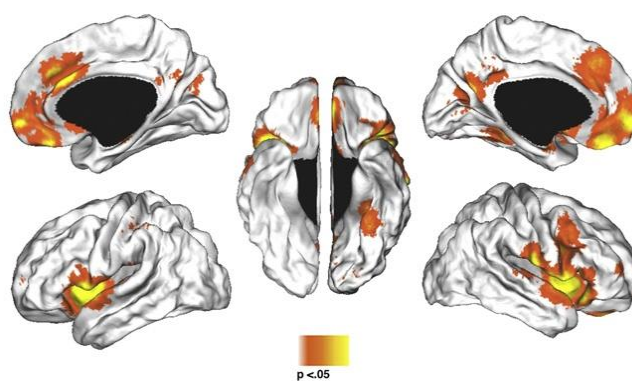
En un metaanálisis posterior, del año 2008, Glahn y col. (152) de estos estudios y otros estudios más recientes, también de VBM (31 estudios revisados, con un total de 1195 pacientes con esquizofrenia y 1262 voluntarios sanos). Identificaron disminución de volumen en áreas del lóbulo temporal superior e inferior, de predominio izquierdo, el giro parahipocampal afectando a amígdala, la ínsula bilateral y el tálamo. Además, encontraron un menor volumen del córtex cingulado anterior (dorsal, ventral y subgenual), en giro frontal medial izquierdo y giro potscentral,



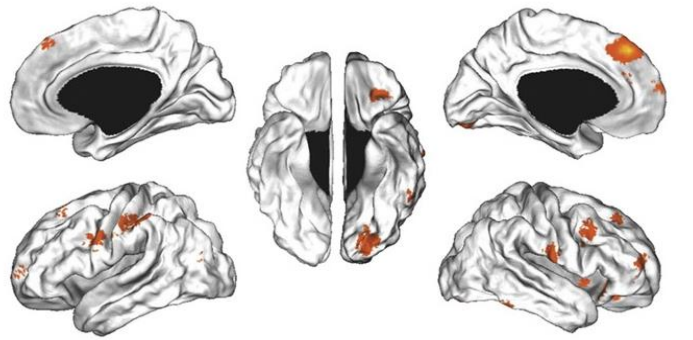
también lado izquierdo. En otro metaanálisis de estudios con VBM del grupo de Ellison-Wright del mismo año (153), tras el análisis de 27 artículos concluyeron que las áreas con menor volumen eran el tálamo, la ínsula, el CCA, el córtex frontal inferior y medial izquierdos, el giro fusiforme temporal, el giro temporal medial y superior, la amígdala y el hipocampo. Además, encontraron un aumento de volumen del núcleo putamen.

Posteriormente, el grupo de Fornito y col. (154) en el año 2009 publicaron un metaanálisis en el que diferenciaron dos formas para analizar la composición de los tejidos. Mediante la concentración de materia gris (CMG) o mediante el volumen de la materia gris (VMG). La CMG refleja la proporción de sustancia gris dentro de cada vóxel; es una métrica que se relaciona a la densidad del tejido. El VMG refleja una estimación del volumen absoluto de la sustancia gris y se calcula "modulando" o corrigiendo la CMG por las deformaciones introducidas durante el procedimiento de normalización espacial.

En este metaanálisis (154) se analizaron 37 estudios de pacientes con esquizofrenia (1646 pacientes y 1690 controles). Con los análisis de VMG las reducciones fueron más frecuentes en la corteza frontal dorso-medial y lateral y áreas frontoorbitales (los resultados se ilustran en la figura 4). Las reducciones de las imágenes no moduladas (CMG) fueron en general más extensas y consistentes que las reducciones de VMG. Los análisis con CMG describieron como más frecuentemente afectadas las regiones de la ínsula, córtex prefrontal medial, temporal medial y regiones estriales. El análisis de todos los estudios combinados indicó reducciones de la sustancia gris en regiones frontales, temporales, talámicas y estriales (los resultados se ilustran en la figura 3).



**Figura 3** *Metaanálisis de todos los estudios de pacientes con esquizofrenia. Todos los estudios. Se muestran regiones identificadas con reducciones significativas de sustancia gris (Fornito y col. 2009).*



**Figura 4** *Metaanálisis de los estudios VMG de pacientes con esquizofrenia.*  
*Se muestran regiones identificadas con reducciones significativas de sustancia gris: Estudios de volumen de sustancia gris (VMG) (Fornito y col. 2009).*

En 2011, Bora y col. (58) realizaron un metaanálisis de 79 estudios de VBM, analizaron tanto las alteraciones de la sustancia gris como las de sustancia blanca. Para el análisis de la sustancia gris seleccionan 49 estudios con un total de 1999 pacientes de esquizofrenia y 2180 controles. Encontraron disminución de volumen de sustancia gris en cinco clústeres, pero especialmente en dos amplios clústeres, uno que se extendía desde la ínsula al córtex frontal inferior, incluyendo el giro temporal superior. El otro clúster afectaba al tálamo bilateral y se extendía a zonas mediales cerebrales. También describieron dos clústeres que afectaban al CCA/CPFM dorsal y rostral.

En el mismo año, Chan y col. (155) realizaron una comparación de metaanálisis de estudios de VBM de pacientes con esquizofrenia (19 estudios) con pacientes con primeros episodios (14 estudios). Los pacientes con esquizofrenia comparados con los controles presentaron menor volumen a nivel del lóbulo temporal (parahipocampo derecho y amígdala izquierda), áreas frontales (BA 9, 11, 8, 32), ínsula izquierda, tálamo y giro cingulado posterior izquierdo. En los pacientes con esquizofrenia, cuando comparaban con los primeros episodios encontraron una disminución mayor de la SG del CCA e ínsula derecha.

Al siguiente año se publicó una meta-revisión realizada por el grupo de Shepherd y col. (156) de 11 metaanálisis de IRM, que incluían estudios con ROI, 10 metaanálisis IRM-VBM y 11 revisiones de estudios que analizaban las alteraciones estructurales en la esquizofrenia, esta meta-revisión apuntó, también a favor de una reducción del volumen de SG, afectando principalmente áreas del lóbulo frontal, el córtex cingulado (especialmente medial e inferior), el giro postcentral, la ínsula, el tálamo, y regiones temporales mediales. Así, como un aumento del volumen de los ventrículos y del septum.

Más recientemente, el grupo de Haijma y col. (59) en 2013, reactualizaron los datos existentes en la literatura sobre el volumen cerebral. Para ello realizaron un metaanálisis de 317 estudios publicados entre 1998 y 2012 que incluían más de 9000 pacientes, incluidos 33 estudios de pacientes sin tratamiento previo con antipsicóticos. En la muestra de pacientes con esquizofrenia tratados (n=8327), el volumen cerebral intracraneal y total disminuyó significativamente en un 2% (tamaño del efecto  $d = -0.17$ ) y 2.6% ( $d = -0.30$ ), respectivamente. Se observaron tamaños de efecto más grandes para estructuras de sustancia gris, con tamaños de efecto que iban desde -0.22 a -0.58 (como se puede ver en la tabla 7). La pérdida de sustancia gris fue menos extensa en los pacientes libres de tratamiento que en los que tomaban antipsicóticos. La reducción de la materia gris se asoció con una mayor duración de la enfermedad y una mayor dosis de medicación antipsicótica al momento del escaneo.

*Tabla 7 Metaanálisis de estudios de IRM que compraran volúmenes en esquizofrenia (2013) (Haijma, 2013)*

Área cerebral	N.º de estudios	N.º Total de pacientes	Tamaño de efecto (d)
Ventrículo lateral	46 (34)	7.003	0.45 (0.37 a 0.54)
Volumen total cerebral	119 (95)	3.936	-0.30 (-0.36 a -0.25)
Volumen intracraneal	108(91)	7.003	-0.17 (-0.23 a -0.12)
M. Gris total (MG)	63 (50)	4.326	-0.49 (-0.57 a -0.41)
M. Blanca total (MB)	61 (49)	4.170	-0.17 (-0.25 a -0.10)
Lóbulo frontal (MG)	17 (13)	1.288	-0.49 (-0.64 a -0.34)
Lóbulo frontal (MB)	15 (11)	1.052	-0.13 (-0.30 a 0.04)
Prefrontal (MG)	16(14)	1263	-0.44 (-0.58 a -0.31)
Prefrontal (MB)	12(11)	965	-0.29 (-0.42 a -0.16)
Cingulado anterior	29 (33)	1.911	-0.34 (-0.46 a -0.22)
Cingulado posterior	10 (7)	635	-0.32 (-0.56 a -0.09)
Giro frontal superior	12 (9)	874	-0.29 (-0.43 a -0.16)
Giro frontal medial	11 (9)	677	-0.32 (-0.48 a -0.17)
Giro frontal inferior	10 (8)	657	-0.41 (-0.56 a -0.25)
Córtex orbitofrontal	19 (15)	1.141	-0.21 (-0.37 a -0.05)
Lóbulo temporal (MG)	19 (17)	1.443	-0.43 (-0,60 a -0.26)
Lóbulo temporal (MB)	14(22)	1.008	-0.04 (-0.25 a 0.17)
Giro temporal Superior Total	14 (22)	800	-0.27 (-0.55 a 0.01)
Giro temporal superior (MG)	16 (14)	1.181	-0.58 (-0.75 a -0.41)
Hipocampo	87(68)	5.141	-0.52 (-0.60 a -0.44)
Amígdala	40 (34)	2.205	-0.31 (-0.43 a -0.19)

A continuación, se describen los resultados de los principales estudios y metaanálisis que han informado de alteraciones en las diferentes estructuras cerebrales.

### *Lóbulo frontal*

En la revisión de McCarley y col. (146) de 33 estudios que estudiaron las medidas del volumen del lóbulo frontal, se encontró que aproximadamente la mitad de los estudios indicaban reducciones significativas y el resto no informaron de cambios (18 vs 15). Por el contrario, en el metaanálisis de Wright y col. (149) de 15 estudios, el tamaño del efecto agrupado fue significativo a  $-0,34$  (izquierdo) y  $-0,36$  (derecho) correspondiente a una reducción del volumen del 5%. Esto fue mayor que el tamaño del efecto para la reducción de volumen en todo el cerebro del 2%, aunque debe tenerse en cuenta que esta cifra se basó en muchos menos estudios que en el metaanálisis de todo el cerebro (13 estudios/31 estudios). En la revisión de Shenton y col. (150) también hubo evidencia moderada de anomalías en el lóbulo frontal (59% de los estudios revisados), en particular de la sustancia gris prefrontal y las regiones orbitofrontales. En la revisión de Honea y col. (151) de 15 estudios encontraron que la mitad de ellos informaban también de alteraciones a nivel de giro frontal inferior y medial izquierdos. En el metaanálisis de Glahn y col. (152) de 31 estudios, como ya hemos comentado, describieron reducciones del córtex cingulado anterior (dorsal, ventral y subgenual), en giro frontal medial izquierdo y el giro postcentral, también lado izquierdo. El metaanálisis de Fornito y col. (154) informaba de reducciones de volumen de la materia gris (VMG) en la corteza frontal dorso-medial, frontal lateral así como en áreas orbitales. En el metaanálisis de Bora y col. (58) también se indicó reducción de los volúmenes del cingulado anterior/córtex medial frontal y áreas inferiores frontales. El grupo de Chan y col. (155) también coincidió en describir afectación del CCA. En el metaanálisis de Hajima y col. (59) describieron tamaños de efecto mayores para la sustancia gris a nivel del lóbulo frontal, del cingulado anterior y posterior, el giro frontal superior, medial, inferior y el córtex orbitofrontal, tal como se describe en la tabla 7.

### *Lóbulo temporal:*

De los 37 estudios del volumen del lóbulo temporal, de la revisión de McCarley y col. (146) encontraron que la mayoría (23 vs 14) mostraron una reducción significativa. En los estudios de las estructuras del lóbulo temporal medial, como el hipocampo, amígdala y/o corteza entorrinal se encontraron todavía más estudios a favor de reducciones significativas (24 vs 7 estudios). Y también para los estudios del giro temporal superior (13 vs 3 estudios). El metaanálisis de Nelson y col. (157), que realizaron específicamente sobre el volumen del hipocampo, indicó tamaños de efecto promedio de  $0,37$  ( $P < .001$ ) para el hipocampo izquierdo y  $0,39$  ( $P < .001$ ) para el derecho, lo que correspondía a una reducción bilateral del 4%. Un segundo metaanálisis indicó que la inclusión de la amígdala en la región de interés aumentó significativamente el tamaño del efecto

entre los estudios (tamaño del efecto para el hipocampo izquierdo y amígdala 0,67 y para el derecho 0,72).

Por otro lado, los datos combinados de 25 estudios del metaanálisis de Wright y col. (149) proporcionaron menor evidencia a la reducción de volumen en los lóbulos temporales, 2% en el izquierdo, 3% en el derecho, aunque la reducción observada en el volumen total del cerebro fue del 2%. Esto también se aplicó al giro temporal superior (reducción del volumen del 3%). Sin embargo, las reducciones de volumen que encontraron en la amígdala (9%, 7 estudios) y el hipocampo (6-7%, 24 estudios) fueron las más grandes encontradas en el cerebro.

En la revisión de Shenton y col. (150) también se volvió a encontrar evidencia a favor de diferencias, ya descritas anteriormente, en las estructuras del lóbulo temporal medial (74% de los estudios revisados), que incluían la amígdala, el hipocampo y el giro parahipocampal y las regiones del lóbulo temporal neocortical (giro temporal superior) (100% de los estudios revisados). Cuando la materia gris y blanca del giro temporal superior se combinó, el 67% de los estudios informaron de anomalías.

En la revisión de Honea y col. (151) de 15 estudios los hallazgos más frecuentemente descritos fueron alteraciones en el giro temporal superior izquierdo (8 de 15 estudios) y en el lóbulo temporal medial izquierdo (9 de 15 estudios), en el caso del lóbulo temporal medial derecho y el giro parahipocampal se describían reducciones en la mitad de los estudios analizados. En el metaanálisis de Glahn y col. (152) describieron, también, reducciones del volumen de sustancia gris a nivel de la ínsula, el giro superior temporal, el giro parahipocampal izquierdo y la amígdala.

En el metaanálisis de Fornito y col. (154) fueron los análisis con CMG los que fueron más sensibles para detectar diferencias en la ínsula, córtex temporal medial y regiones estriales. Los resultados del metaanálisis de Bora y col. (58) fueron en la línea de hallazgos anteriores con reducciones de volumen del giro temporal superior, la ínsula, el giro precentral y el claustró, además de la amígdala izquierda. El grupo de Chan y col. (155) también coincidió en describir afectación temporal (parahipocampo derecho y amígdala izquierda).

En el metaanálisis de Haijma y col. (59) encontraron también reducciones de volumen de los lóbulos temporales, hipocampo, amígdala, giro parahipocampal e ínsula, entre otras regiones temporales como se puede ver en la tabla 7. Al igual que para el lóbulo frontal en este metaanálisis encontraron que los tamaños del efecto eran mayores para la materia gris que para la blanca, en el lóbulo temporal.

#### *Otras áreas corticales: parietal y occipital*

Los lóbulos parietal y occipital no han sido estudiados en la misma medida que los lóbulos frontal y temporal. McCarley y col. (146) encontraron que 3 de los 9 estudios describían diferencias significativas del volumen del lóbulo parietal en la esquizofrenia. En el lóbulo occipital, 3 de los 7 estudios encontraron reducciones. En la revisión de Shenton y col. (150) hubo evidencia moderada de anomalías en el lóbulo parietal (60% de los estudios revisados), particularmente del lóbulo parietal inferior que incluía el giro supramarginal y angular. En el metaanálisis de Honea y col. (151) los estudios que informaron de alteraciones a nivel de los lóbulos parietal y occipital eran inferiores al 50%. En el metaanálisis de Haijma y col. (59) de 9 estudios, describieron reducciones de volumen a nivel del lóbulo parietal con un tamaño del efecto de -0.31 y del lóbulo occipital ( $d=-0.22$ ).

#### *Otras estructuras cerebrales:*

*Cerebelo:* En la revisión de McCarley y col. (146) se informó que el cerebelo era normal en la esquizofrenia en 4 estudios y se redujo significativamente el volumen en 2. En la revisión de Shenton y col. (150) se encontraron anomalías cerebelosas en 31% de los estudios revisados. En el metaanálisis de Honea y col. (151) los estudios que describían alteraciones a nivel del cerebelo eran inferiores al 50%. En el metaanálisis de Haijma (59) se describió reducción del volumen del cerebelo ( $d=-0.15$ ).

*Tálamo:* En la revisión de McCarley y col. (146) los resultados para el tálamo estaban divididos, con evidencia de reducción de volumen en 3 de los 5 estudios. Estudios posteriores del tálamo han documentado diferencias en relación a los controles (158,159). En la revisión de Shenton y col. (150) de 12 estudios encontraron reducciones de volumen en 5 de los estudios (42%). En el metaanálisis de Honea y col. (151) los estudios que describían alteraciones a nivel del tálamo eran inferiores al 50%. En el metaanálisis de Glahn y col. (152) y en el de Bora y col. (58) sí que informaron de reducciones de volumen a nivel del tálamo de forma bilateral. Y también en el metaanálisis de Haijma y col. (59) describieron reducción de volumen del tálamo ( $d: -0.31$ ) en relación a los controles.

*Ganglios basales:* McCarley y col. (146) encontraron que había tanto resultados positivos ( $n=11$ ) como negativos ( $n=6$ ). Sin embargo, los hallazgos positivos incluyeron varios estudios que informaron de aumento, en lugar de disminución en el volumen, sugiriendo que esta ampliación estaba relacionada con el tratamiento con fármacos antipsicóticos. Los hallazgos en pacientes crónicos tratados con fármacos tendieron a estar en la dirección del aumento de volumen (el

núcleo caudado aumentó en 8 vs 9 estudios, el putamen aumentó en 9 vs 2 estudios, el globo pálido aumentó en 5 vs 2 estudios). Algunos, pero no todos de los 11 estudios longitudinales examinados, encontraron evidencia de aumento de volumen después del tratamiento con neurolépticos típicos, pero no con antipsicóticos atípicos. En el metaanálisis de Haijma y col. (59) en los pacientes tratados con antipsicóticos no se encontraron diferencias del núcleo putamen ni del globo pálido ni del caudado. En el grupo de pacientes no tratados con antipsicóticos encontraron un aumento del núcleo caudado asociado solo a la dosis de antipsicóticos atípicos en el momento del escaneo.

### **2.2.3. Estudios con IRM en pacientes con esquizofrenia: sustancia blanca**

Los cambios estructurales en la esquizofrenia no afectan solo a la sustancia gris, también afectan a la sustancia blanca como ya describieron Friston y Frith col. (160) formulando la hipótesis de la desconexión en la esquizofrenia.

Wright y col. (149), como ya se ha mencionado, informaron de una disminución de volumen de SB en los pacientes con esquizofrenia del 2%, (5 estudios analizados) como se puede ver en la tabla 6. En el metaanálisis del grupo de Haijma y col. (59) encontraron un menor volumen de la SB total con un tamaño de efecto de -0.17 menor del que presentaba la SG total ( $d=-0.49$ ), como hemos visto anteriormente. No se encontraron diferencias significativas de la SB en el lóbulo frontal total, ni en el temporal, pero sí en el área prefrontal ( $d=-0.29$ ), tal como se puede consultar en la tabla 7. Cabe destacar que, en este metaanálisis (59) no se encontraron diferencias del volumen de sustancia blanca asociadas a las dosis de antipsicóticos en el momento de realizar el examen. La reducción del volumen total de SB en los pacientes tratados ( $d=-0.18$ ) no presentaron diferencias significativas respecto a los no tratados ( $d=-0.17$ ).

La imagen de tensor de difusión (DTI, del inglés, *Diffusion Tensor Imaging*) había venido siendo la técnica más utilizada para el estudio la sustancia blanca. A grandes rasgos, la DTI mide la anisotropía de las moléculas de agua en los tejidos, es decir, el desplazamiento de dichas moléculas en el espacio intra y extracelular. En el caso del cerebro las fibras nerviosas actúan como vías por las que se desplazan las moléculas de agua. Con esta técnica se evalúan dos parámetros principales: la anisotropía fraccional (AF) y la difusividad media. Ambas medidas son sensibles para evaluar daño ultraestructural en SB (161).

Los estudios de DTI han aportado evidencias a favor de la presencia de alteraciones de la SB en pacientes con esquizofrenia. Aunque estudios iniciales describieron alteraciones en el cuerpo

calloso (CC), el tracto cingulado y otras áreas frontales (162,163). Estudios posteriores han descrito alteraciones en amplias áreas de los lóbulos frontales y temporales (164,165). Los mismos investigadores reconocieron en varias revisiones posteriores que los hallazgos eran poco consistentes (163,164,166). En un metaanálisis, posterior, también de estudios de DTI del 2009, el grupo de Ellison-Wright y Bullmore (167) tuvieron resultados que fueron más localizados. Afectando a dos regiones principales: frontales y temporales izquierdas. La primera región afectaba a áreas profundas de la SB del lóbulo frontal izquierdo cerca de la rodilla del CC y al tracto cingulado. Otra área afectaba correspondía a la zona del lóbulo temporal izquierdo. Para avanzar en la identificación de las áreas de SB que estarían afectadas en la esquizofrenia se ha realizado recientemente un metaanálisis multicéntrico de 1963 pacientes (29 estudios) que ha analizado 25 regiones cerebrales. Las áreas con mayor tamaño de efecto fueron la corona radiata y el cuerpo y la rodilla del cuerpo calloso, aunque se encontraron diferencias significativas de la AF en 20 de las 25 regiones estudiadas (168).

Son numerosos los estudios de VBM que, también han descrito alteraciones de la SB en pacientes con esquizofrenia, aunque con resultados heterogéneos (169,170). Se han publicado varios metaanálisis de estos estudios. En un metaanálisis del año 2009 de 17 estudios de VBM, Di y col. (171) describieron disminución de volumen de SB a nivel de regiones frontales y de la cápsula interna bilateral. En 2011. El grupo de Bora y col. (58) realizó un metaanálisis multimodal de estudios de VBM y de DTI. Encontraron una reducción de volumen en un amplio clúster que abarcaba el brazo anterior de la capsula interna, siendo la radiación talámico anterior la vía principal que atraviesa esta área. Otro clúster afectado era el área temporal derecha, incluyendo fibras del fascículo frontooccipital inferior y del fascículo longitudinal inferior derechos. Además, se describió otro clúster afectado, pero con un aumento del volumen respecto a los controles en la zona frontoparietal que incluía fibras del fascículo longitudinal superior. En este metaanálisis los estudios de DTI parecieron más sensibles para detectar diferencias que los de VBM, con resultados más extensos. Informaron de disminuciones de AF en la rodilla del CC, el córtex medial frontal/CCA, brazo anterior de la capsula interna y en la capsula externa derecha/corona radiata. También se detectó un clúster con menor FA a nivel temporal izquierdo, afectando a la cápsula interna retrolenticular, la cápsula externa, incluyendo fibras del fascículo orbitofrontal inferior izquierdo. Otro clúster afectó al temporal derecho y el fascículo orbitofrontal inferior derecho y el fascículo longitudinal inferior.

En un reciente metaanálisis del 2017, Vitolo y col. (172) analizaron, también, tanto estudios de VBM (25 estudios) como estudios con DTI (34 estudios) publicados entre 2001 y 2016. El análisis de los estudios de VBM mostraron reducciones de la SB en la comisura anterior, el CC, el fórnix, el cíngulo bilateral, el fascículo arqueado (FA), la cápsula interna, fascículo longitudinal superior



(FLS), el fascículo longitudinal inferior (FLI) bilateral, el fascículo fronto-occipital inferior (FFOI) bilateral, el tracto corticoespinal bilateral, el péndulo cerebeloso inferior bilateral, la radiación óptica bilateral, el tracto cortico-ponto-cerebeloso izquierdo y el fascículo uncinado bilateral. Al comparar los resultados de VBM con los de DTI no se encontraron los mismos clústeres afectados por lo que los resultados apuntarían a que estas técnicas pueden detectar diferentes aspectos de las alteraciones de la sustancia blanca (aspectos volumétricos más macroestructurales y aspectos de difusión más microestructurales). En todo caso, cuando se incluyeron los datos que aportaban los estudios de DTI. Los haces que más coincidían en los dos tipos de estudios fueron las fibras de proyección larga, las fibras callosas y comisurales, la parte de las fibras descendentes motoras y las vías fronto-temporales-límbicas. Este metaanálisis coincide con metaanálisis previos (173), evidenciando una alteración de los circuitos frontales, temporales y límbicos, pero además también del circuito cortico-cerebelo-talámico-cortical, y las vías comisurales.

## **2.3. NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS**

### **2.3.1. Estudios con Tomografía Computarizada en primeros episodios psicóticos**

Aunque Johnstone y col. (143) sugirieron que la ampliación ventricular lateral podría representar un proceso causado por el deterioro de la esquizofrenia, estudios posteriores de tomografía computarizada (TC) en primeros episodios demostraron que el agrandamiento ventricular lateral estaba presente en pacientes en fases iniciales de la enfermedad (144,174–176). En un estudio más reciente de Malla y col. (177) de 114 pacientes con un primer episodio de esquizofrenia o con trastorno esquizofreniforme mediante TC se replicó el aumento ventricular, aunque la variación era modesta.

### **2.3.2. Estudios con IRM en primeros episodios: sustancia gris**

En los años 90 se empezó a documentar mediante estudios de IRM alteraciones en la estructura cerebral en las fases iniciales de la esquizofrenia. Un estudio de Lieberman (178), del año 2001, de 107 pacientes con un primer episodio de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo ya informaron tanto de una ampliación ventricular como de una reducción del volumen del hipocampo anterior.

Aunque, en la revisión de Shenton y col. (150), del 2001, que incluía primeros episodios psicóticos, no encontraron evidencias a favor de una reducción del volumen cerebral total, sí que informaron al igual que en los pacientes crónicos de un aumento de los ventrículos laterales de forma contundente (15 vs 4 estudios). En esta revisión no encontraron evidencia de disminución del lóbulo temporal (6 vs 5), aunque la revisión de los estudios que solo examinaban estructuras temporales mediales sí arrojaban datos positivos (5 vs 1), encontrando mayor evidencia de afectación del hipocampo, pero no de la amígdala. En un metaanálisis del 2006, de Steen y col. (179), se analizaron un total de 16 estudios que incluyeron 1424 pacientes con un primer episodio de esquizofrenia. Este metaanálisis indicó una reducción del volumen de todo el cerebro, del hipocampo y un aumento del volumen ventricular. En otro metaanálisis del mismo año, Vita y col. (180), en línea con estudios previos, describieron un aumento de volumen del sistema ventricular y una reducción de volumen cerebral total, aunque no del volumen intracraneal total. Encontraron, además, una reducción del hipocampo, pero no del lóbulo temporal ni de la amígdala.

Un metaanálisis, más reciente de estudios del grupo de De Peri y col. (181) del año 2012, también, aportó evidencia a favor de un aumento de volumen de los ventrículos laterales en los primeros episodios de esquizofrenia, y reportó una reducción del volumen intracraneal y del volumen total cerebral, además de disminución del volumen de la sustancia gris total.

Por tanto el aumento de los ventrículos laterales en primeros episodios psicóticos ha quedado documentado en la mayoría de revisiones y metaanálisis (150,179–181); respecto a volumen cerebral total la mayoría de estudios han reportado una disminución (179–181) pero en una revisión de estudios no encontraron diferencias (150). Los resultados sobre el volumen intracraneal total han sido más heterogéneos (180,181).

En un metaanálisis del 2008, del grupo de Ellison-Wright y col. (153) analizaron 27 estudios realizados con VBM de pacientes de menos de 1,5 años de evolución. Los pacientes presentaron una disminución de la sustancia gris en áreas corticales, incluida la ínsula, el giro cingulado anterior y el giro frontal inferior; en estructuras subcorticales: la cabeza del caudado y el tálamo (región del núcleo dorsal medial). También en la sustancia gris límbica disminuía, afectando al uncus/amígdala y además informaron de reducción del cerebelo. Por otro lado, encontraron un aumento del núcleo putamen izquierdo.

Al año siguiente, el grupo de Chan y col. (155) examinaron 14 estudios de VBM en primeros episodios psicóticos. Sus resultados indicaron una reducción del volumen del cingulado anterior, la ínsula, el córtex prefrontal lateral izquierdo, el giro postcentral derecho, áreas del lóbulo temporal, cerebelo derecho y el núcleo caudado derecho. En este metaanálisis al comparar con los pacientes crónicos (19 estudios) los primeros episodios presentaron menor volumen del giro postcentral derecho.

En el metaanálisis de Bora y col. (58), del que hemos hablado con anterioridad, cuando analizaban los estudios de VBM en primeros episodios psicóticos, encontraban que los pacientes presentaban reducción de volumen a nivel de dos clústeres principales: la ínsula posterior derecha/giro superior temporal y a nivel del córtex cingulado anterior dorsal derecho.

Las evidencia apuntaba a favor de que existían alteraciones en la estructura cerebral ya en las fases iniciales de la esquizofrenia, pero para responder a la cuestión de si estos hallazgos estaban influenciados por el tratamiento, el grupo de Fusar-Poli (182), en 2012, realizó un metaanálisis de 9 estudios de VBM con pacientes no tratados con antipsicóticos (183–189). Encontraron reducciones significativas de sustancia gris en comparación con los controles en una amplia área que se extendería desde la circunvolución temporal superior derecha hasta la ínsula derecha, afectando además al cingulado anterior, la ínsula izquierda y el cerebelo izquierdos. No se

encontraron incrementos significativos de sustancia gris en los primeros episodios en comparación con los controles.

El grupo de Brugger y col. (74) publicaron, en 2017, un metaanálisis en el que examinaban las diferencias en la variabilidad de la estructura cerebral entre pacientes con un primer episodio de esquizofrenia y controles sanos. Se seleccionaron 108 estudios de volumetría que incluían 3901 pacientes y 4040 controles, se extrajeron la media y la desviación estándar de las medidas volumétricas para los pacientes y los controles. Las estructuras cerebrales se incluyeron en este análisis si al menos diez estudios cumplían con los criterios de inclusión, por lo que solo se pudo estudiar el lóbulo temporal, frontal, córtex cingulado anterior, hipocampo, tálamo, amígdala, núcleo caudado y putamen. Este metaanálisis encontró que la variabilidad del putamen ( $VR = 1.13, p = .01$ ), del lóbulo temporal ( $VR = 1.12, p = .004$ ), del tálamo ( $VR = 1.16, p < .001$ ) y de los volúmenes del tercer ventrículo ( $VR = 1.43, p < 1 \times 10^{-5}$ ) fueron significativamente mayores en pacientes, mientras que la variabilidad del volumen de la corteza cingulada anterior fue menor ( $VR = 0.89, p = 0.02$ ). Los volúmenes medios del ventrículo lateral y tercer ventrículo fueron mayores, mientras que los volúmenes medios de amígdala, córtex cingulado anterior, lóbulo frontal, hipocampo, el lóbulo temporal y el tálamo fueron más bajos en los pacientes. No hubo evidencia de volumen medio alterado de núcleo caudado o putamen. Por tanto, los pacientes afectados de un primer episodio de esquizofrenia presentaban una variabilidad significativamente mayor de la corteza temporal, el tálamo, los volúmenes del putamen y del tercer ventrículo, consistentes con la heterogeneidad biológica en estas regiones, pero con menor variabilidad del volumen de la corteza cingulada anterior. Estos autores concluyeron que la evidencia indicaba que un menor volumen del cingulado anterior y una menor variabilidad en esta región, avalarían a que es una de las áreas más claramente afectada en la esquizofrenia.

### **2.3.3. Estudios con IRM en primeros episodios psicóticos: sustancia blanca**

En la revisión de Shenton y col. (150) informaron de una disminución de volumen del cuerpo calloso en 3 de los 4 estudios revisados. En cambio, en el metaanálisis de De Peri y col. (181) no encontraron diferencias a nivel del volumen total de sustancia blanca.

Los resultados de la mayoría de estudios revisados han apuntado a que existirían alteraciones de la SB en las fases iniciales de la esquizofrenia, tanto con los estudios de DTI (58,190) como con los de VBM (189–193). Al igual que en pacientes con esquizofrenia se han descrito, amplias áreas afectadas que implican a los circuitos frontales y temporales (58), así como áreas que forman parte del circuito cortico-cerebelo-talámico-cortical (191). En algunos estudios de VBM las zonas

afectadas han sido más delimitadas (189,190,193). Aunque, se han descrito alteraciones en muchas de las principales vías de comunicación del cerebro; como los fascículos fronto-occipitales, (189), concretamente el FFOI (190), los fórnices (190,191), el fascículo longitudinal superior (190), el fascículo longitudinal inferior (190,191), el cuerpo caloso (192), el tracto cingulado (58,191); así como áreas de SB: áreas frontales superiores y mediales (191,192) y zonas de la capsula interna (189,193),

Cabe destacar que se han descrito alteraciones del CC en estudios multimodales (150,192), especialmente en la parte anterior del CC que conecta las áreas mediales frontales/CCA bilaterales, en las que también se han descrito alteraciones de la SG en primeros episodios psicóticos (182). Los tractos frontales mediales de SB conectan la ínsula anterior con áreas mediales frontales, que se han descrito alteradas tanto en esquizofrenia como en primeros episodios psicóticos (58). Además los fascículos longitudinales y los tractos fronto-occipitales, en los que también se han descrito alteraciones (190,191) conectan zonas anteriores y posteriores del cerebro. El fascículo longitudinal superior transcurre desde el lóbulo frontal por encima del núcleo lentiforme y la ínsula hasta el lóbulo occipital y el lóbulo temporal. El fascículo longitudinal inferior conecta la corteza frontal inferior y dorsolateral y la temporal posterior y occipital, pasando a través de la zona anterior de la capsula externa, el fascículo frontooccipital inferior cursa medialmente en el lóbulo temporal y envía radiaciones mediales e inferiores desde la circunvolución temporal, y el lóbulo occipital. Observamos que estos fascículos conectan áreas de SG que se han descrito como alteradas en los metaanálisis revisados con anterioridad (58,153,155,182).

El primer estudio que examinó el volumen de sustancia blanca con VBM en pacientes sin tratamiento previo fue en el año 2007 por Chua y col. (189). Estudiaron 23 pacientes con primeros episodios (DSM-IV esquizofrenia) y 38 controles. Los pacientes tenían significativamente menor volumen de materia blanca en proporción al volumen del cerebro completo en un 2.9%. Además, estos autores encontraron diferencias significativas de menor volumen de sustancia blanca los fascículos frontooccipitales bilaterales, en la extremidad anterior derecha de la cápsula interna y los fórnices.

Un año después, Witthaus y col. (191) realizaron un estudio de VBM, comparando 23 pacientes con un primer episodio de esquizofrenia con 29 controles. Encontraron un volumen menor de SB en un clúster que se extendía desde el tálamo derecho al medio y a la circunvolución temporal superior, incluidas las partes cercanas a la radiación talámica posterior, el fórnix, la estría terminal, el fascículo longitudinal inferior y superior, y el fascículo fronto-occipital inferior. Además, se encontraron menor volumen de SB en un área cercana al cíngulo izquierdo, y en la sustancia blanca de áreas adyacentes a la circunvolución frontal superior bilateral, el giro medio y frontal

izquierdo, circunvolución temporal bilateral, y la postcentral izquierda, además de la circunvolución occipital inferior.

En un estudio posterior del grupo de Chan y col. (190) de 39 pacientes con un primer episodio de esquizofrenia y 64 controles sanos estudiaron la integridad de la sustancia blanca, tanto con DTI como con VBM. Los análisis de VBM revelaron que los pacientes con un primer episodio tuvieron un volumen disminuido de sustancia blanca en la región temporal y occipital derecha, correspondiente al fascículo longitudinal inferior. Los análisis de DTI también informaron de alteraciones en esta región (temporo-occipital derecha).

En 2010, Watson y col. (192), en un estudio también con VBM describieron disminuciones de volumen de la SB en estructuras límbicas, el cuerpo caloso y en regiones de los lóbulos frontal, parietal, temporal y parietal. Las regiones de sustancia blanca cortical con una reducción de volumen más significativa fueron: el giro parahipocámpico derecho, el tallo cerebral y el CC, siendo más pronunciados en el hemisferio izquierdo.

En el metaanálisis de Bora y col. (58), en el grupo de primeros episodios psicóticos, encontraron reducciones de volumen en regiones temporales bilaterales, pero además se describió un aumento de volumen en la región frontoparietal derecha y cingulado, y en menor medida en la misma zona del lado izquierdo. En los estudios de DTI de este metaánalisis encontraron una reducción de FA a nivel temporal izquierdo y del brazo posterior de la capsula interna derecha.

En un estudio de Yao y col. (193) en el que se estudiaron 64 pacientes con PEP sin tratamiento y 64 controles con imágenes de IRM con VBM. Los resultados indicaron que los pacientes mostraron volúmenes significativamente disminuidos en la extremidad posterior bilateral de la cápsula interna y de la sustancia blanca frontal subgyral derecha.



## 3. NEUROIMAGEN FUNCIONAL EN ESQUIZOFRENIA

---

### 3.1. LAS PRIMERAS TEORÍAS: HIPOFRONTALIDAD VS HIPERFRONTALIDAD

El primer estudio que documentó una menor activación de áreas prefrontales de los pacientes con esquizofrenia en relación con controles data de 1974. Invarg y Franzen fueron los primeros en acuñar el término hipofrontalidad para referirse a estos resultados, para ello usaron la técnica de neuroimagen mediante tomografía por emisión de positrones (PET) con Xenon 133 (194). Estos resultados serían coherentes con los datos que apuntaban a la existencia de déficits neuropsicológicos en la esquizofrenia. Existía una amplia bibliografía que había descrito que los pacientes con esquizofrenia obtenían puntuaciones más bajas en las pruebas que evaluaban atención, funciones ejecutivas y memoria (105–109). Específicamente, los déficits de las funciones ejecutivas se relacionaron con una disfunción del córtex prefrontal (CPF). El CPF es una región del lóbulo frontal compleja neuroanatómica y funcionalmente correspondería a las áreas 9, 10, 11 y 12 de Brodmann, incluyendo el córtex dorsolateral prefrontal, el córtex orbitofrontal, el córtex medial prefrontal y el córtex cingulado anterior (195). Es la región de mayor tamaño del cerebro humano y constituye el 30% de todo el córtex cerebral. Se ha descrito como un área de asociación masiva con múltiples interconexiones. Tiene aferencias y eferencias con todas las otras regiones neocorticales (parietal, temporal y occipital), con estructuras límbicas como el cíngulo y el hipocampo, así como con los ganglios de la base (196).

En los siguientes años, se publicaron otros estudios, que informaron de una menor activación de áreas prefrontales en la esquizofrenia. Específicamente, Weinberger y col (105) encontraron un menor incremento del flujo sanguíneo cerebral en el córtex prefrontal dorsolateral durante la realización de una tarea de memoria ejecutiva (Wisconsin card sorting test). En una revisión publicada posteriormente, se detectó que los estudios en estado de reposo eran menos concluyentes respecto a evidenciar una hipofunción de las áreas prefrontales que los estudios que usaban paradigmas de activación del lóbulo frontal, por lo que se atribuyó, la mayor significación de las diferencias encontradas, a este motivo (197). En los años posteriores se abrió un intenso debate que cuestionaba la teoría de la hipofrontalidad en la esquizofrenia, como quedó reflejado en el crítico editorial “Hipofrontalidad en esquizofrenia: RIP” (198).



Un metaanálisis posterior de Hill y col. (199), tanto de estudios de neuroimagen que usaban paradigmas cognitivos de activación cerebral como estudios que analizaban las imágenes en estado de reposo, vino a reavivar la teoría de la hipofrontalidad en la esquizofrenia. Tras analizar los estudios publicados hasta la fecha en estado de reposo (“resting”) prevalecían los hallazgos a favor de la presencia de hipofrontalidad en los pacientes. Y en el análisis de 14 estudios que usaban tareas de activación (se incluyeron seis estudios que usaban tareas de memoria de trabajo, siete de memoria, y uno de vigilancia, con una muestra total de 319 pacientes), también se encontró evidencia a favor de la hipofrontalidad (199).

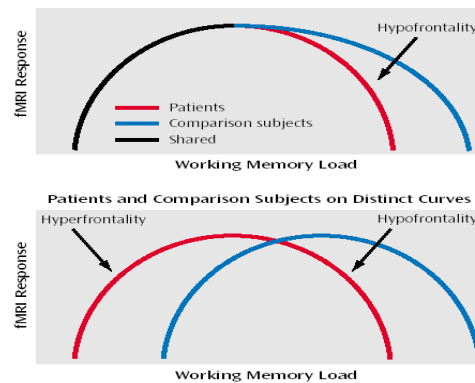
En otro metaanálisis de Glahn y col. (200) en el que se analizaban 12 estudios que usaban tareas de memoria de trabajo (tipo n-back), se concluyó que había mayor evidencia de la existencia de una hipofrontalidad: una menor activación del córtex prefrontal dorsolateral (DLPFC) bilateral (BA 9) y del córtex prefrontal rostral (BA 11). Aunque también informaron de una activación incrementada en las regiones del córtex cingulado anterior y del polo frontal izquierdo en pacientes con esquizofrenia en comparación con los controles. Por lo que estos autores concluyeron su análisis refiriendo que, aunque los datos apuntaban a que la activación reducida del DLPFC se reportaba de manera consistente, los patrones de activación anormales no se restringían a esta región. El complejo patrón de hiper e hipoactivación que se encontraba, de manera consistente en todos los estudios implicaba que, en lugar de centrarse en la desregulación solo del DLPFC, se debería investigar toda la red de regiones involucradas en una tarea determinada.

A finales de los años noventa se siguieron publicando estudios que encontraban áreas de hiperactivación en áreas frontales en los pacientes con esquizofrenia (201,202). Estudios posteriores lejos de aclarar estos hallazgos, siguieron aportando evidencias poco congruentes, dado que se describían tanto patrones de hiperfrontalidad como mixtos de hiper e hipofrontalidad (203–207).

Mínzenberg y col. (208) examinaron 41 estudios que usaban un amplio tipo de tareas ejecutivas. Los pacientes con esquizofrenia presentaron menor activación del DLPFC, el córtex cingulado anterior (CCA) rostral/dorsal, el núcleo mediodorsal del tálamo izquierdo y áreas corticales posteroinferiores. Describieron, además, al igual que el estudio de Glahn mayor activación que los controles en el CCA, polo frontal, pero también en partes del córtex dorsal y ventral premotor, el córtex ventrolateral prefrontal y partes del córtex temporal y parietal.

Weinberger y col. (209) explicaron los hallazgos de hiperactivaciones en áreas frontales, porque para realizar las tareas, los pacientes tenían que “trabajar más duro” para obtener el mismo resultado, es decir, necesitarían reclutar más neuronas (esto se reflejaría en un aumento del flujo cerebral en esta zona) para obtener resultados similares que los controles. Otros autores como Callicot y Manoach (203,210) siguieron desarrollando esta teoría y postularon que la activación del lóbulo prefrontal no

era lineal, sino que seguiría una función de U invertida, a mayor exigencia de la tarea, mayor activación hasta llegar a un umbral de exigencia a partir del cual la activación cerebral decaería. Si se considera que los pacientes tienen menor capacidad de memoria de trabajo, mostrarían mayores niveles de activación que los controles en tareas fáciles consiguiendo mantener el rendimiento, aunque con menor eficiencia (necesidad de mayor activación). Las tareas difíciles resultarían inasumibles para los pacientes y la actividad cerebral decaería junto con el rendimiento (hipoactividad). El resultado sería que en los pacientes con esquizofrenia la curva U invertida estaría desplazada hacia la izquierda, encontrándose entonces tanto hiper como hipoactividad en relación con los controles.



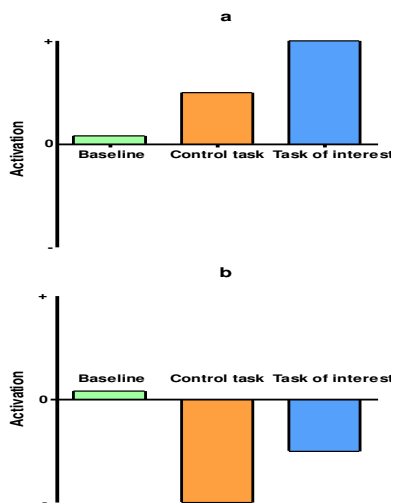
**Figura 5** *Curva invertida que representa teóricamente la respuesta del DLPFC. Frente al incremento de dificultad de una tarea de memoria de trabajo en pacientes con esquizofrenia y en controles (Callicot, 2003)*



### 3.2. UNA NUEVA FORMA DE DISFUNCIÓN FRONTAL: FALLO DE DESACTIVACIÓN

Una nueva explicación surgió para explicar patrón de activaciones prefrontales descrito hasta la fecha. Gusnard, Raichle y col. (211,212) relacionaron los hallazgos de hiperactivaciones descritas en estudios previos, especialmente las descripciones de un metaanálisis de estudios con tomografía por emisión de positrones (213), con la descripción de una red que en individuos sanos se desactivaba (se dejaba de activar) cuando se realizaba una tarea cognitiva

El origen de esta propuesta se basaría en un argumento de Gusnard y Raichle que habían descrito en sujetos sanos. Durante el desempeño de una tarea se podría interpretar una activación positiva de dos formas. Una de ellas, representada en la figura 6.a., al realizar la tarea de interés se observaría un aumento por encima de línea de base. La interpretación sería que la tarea de interés produce más activación que la tarea de control. En el caso 6.b. la tarea de interés presentaría una menor disminución de activación respecto a la línea de base y respecto a la tarea de control (que desactiva más con puntuaciones más negativas). Sin embargo, la sustracción en ambos casos se interpretaría como un aumento en la actividad entre la tarea de control y la tarea de interés (211).



*Figura 6 La sustracción en ambos casos se detectaría como activación aparente. (Gusnard y Raichle, 2001)*

El grupo de Pomarol-Clotet y McKenna (214) consideraron que este argumento se podía aplicar, igualmente, a diferencias entre grupos de sujetos, como argumentaron en su estudio entre pacientes con esquizofrenia y controles, al establecer la hipótesis de que el aumento de activación

en algunas de las áreas frontales mediales detectado en algunos de los estudios de pacientes con esquizofrenia era en realidad una incapacidad para desactivar estas áreas.

### 3.3. LA RED NEURONAL POR DEFECTO

Marcus Raichle fue el primero en acuñar el término “*Default-Mode Network*” (DMN) o red neuronal por defecto en castellano, en un estudio que utilizaba la tomografía por emisión de positrones (215). El descubrimiento de que había áreas cerebrales que estaban activadas cuando no se realizaba ninguna actividad cognitiva fue totalmente accidental. Se observó que había unas áreas, a nivel del córtex medial prefrontal, que estaban activadas durante el estado de reposo (“resting”), es decir estando despierto y alerta, pero sin realizar ninguna tarea que requiriese fijar la atención. Además, se observó que estas áreas disminuían su activación durante la realización de tareas cognitivas (211,215).

#### 3.3.1. Neuroanatomía de la red neuronal por defecto

Las áreas cerebrales que se describieron como integrantes de la DMN fueron el córtex prefrontal medial (CPFM), el córtex cingulado posterior/reptoesplénico (CCP/Rp) y el lóbulo parietal inferior. El hipocampo (HP) parecería menos implicado en esta red cuando los estudios son de desactivaciones asociadas a una tarea. En el caso del córtex temporal lateral (CTL), ocurriría también, que los hallazgos eran menos robustos (216).

*Tabla 8 Regiones principales asociadas a la red neuronal por defecto (Buckner, 2008)*

REGIÓN	ABREVIATURAS	AREAS DE BRODMANN
Córtex prefrontal medial ventral	CPFMv	24, 10m/10r/10p, 32ac
Córtex cingulado posterior/córtex retrosplenial	CCP/Rp	29/30, 23/331
Lóbulo parietal inferior	LPI	39,40
Córtex temporal lateral	CTL	21
Córtex prefrontal medial dorsal	CPFMd	24, 32ac, 10p, 9
Hipocampo	HP	Hipocampo, córtex entorrinal, parahipocampo

La DMN parece organizarse en subsistemas, siendo el CPFM y el CCP las áreas claves de la red, las asociaciones con el lóbulo temporal medial parecen menos fuertes (216). Aunque originalmente el córtex cingulado anterior (CCA) no se integró explícitamente, dentro de la DMN, actualmente se considera que forma parte de esta. De hecho, los análisis de conectividad funcional sugirieron que el CCA y el CCP eran los núcleos centrales de esta red, pero cada núcleo mostraba propiedades de conectividad ligeramente diferentes con otros nodos, lo que conducía a la especulación de diferentes roles para el CCA y el CCP en la actividad mental en estado de reposo (212).

Autores posteriores describieron dos subsistemas dentro de la red. Uno que se describió como el subsistema del lóbulo temporal medial (LTM) formado por el hipocampo, el córtex parahipocampal, el córtex retroespienal, el córtex prefrontal medial ventral (CPFMv) y el lóbulo parietal inferior posterior (LPIp). El segundo subsistema bautizado como del córtex prefrontal dorsomedial (CPFMd) estaría formado por el CPFMd, la unión temporoparietal, el córtex temporal lateral y el polo temporal. Ambos subsistemas estarían altamente correlacionados con los núcleos formados por el córtex prefrontal medial anterior (CPFMa) y el CCP (217).

### **3.3.2. Activaciones, desactivaciones y funciones de la red neuronal por defecto**

A la DMN se le atribuyó el papel de ser la encargada de generar procesos mentales internos independientes del mundo exterior, dado que en numerosos estudios se encontró activación de áreas que forman esta red cuando se estimulaban este tipo de procesos mentales (218–220). Mientras que sería una red que se desactivaría en relación con la realización de tareas cognitivas que requerirían dirigir la atención (221).

#### *Activación y desactivación en relación con tareas cognitivas*

Los estudios de neuroimagen que usaban tareas cognitivas en individuos sanos pusieron en evidencia que las áreas que se activaban al realizar tareas ejecutivas estaban formadas principalmente por el DLPFC, el córtex parietal inferior y el área motora suplementaria. Por tanto, serían áreas con activación positiva en relación a la tarea, por lo que se ha denominado a esta red como red ejecutiva central (CEN, del inglés *Central Executive Network*) (222). En contraposición a las áreas que conforman la DMN que se desactivaban en relación con una tarea cognitiva (221). Y que, por tanto, sería una red de activación negativa o “de defecto”. Se observó, además, que a mayor demanda de la tarea mayor era el grado de desactivación en estas regiones cerebrales que formaban la DMN (223). Hay autores que han sugerido que esta asociación de anticorrelación entre las dos redes formaría parte de los mecanismos dinámicos de la organización cerebral. Y que sería la interacción entre los dos sistemas, más que la actividad de la DMN per se, lo que garantizaría el correcto funcionamiento cerebral (224).

#### *Funciones introspectivas: memoria autobiográfica*

Andreasen y col. (225) ya en 1995 realizaron un estudio que correlacionaba áreas prefrontales, el CCP y el Rp con tareas de memoria autobiográfica. Posteriormente Mazoyer y col. (213)

establecieron que un grupo de regiones que se activaban en estado de reposo se asociaba a la generación de imágenes mentales, recuerdos autobiográficos y planes futuros. En un metaanálisis posterior sobre la memoria autobiográfica, las regiones que se han asociado a ésta eran muy similares a las que forman la DMN, incluyendo el CPFM, el CCP/Rp, el LPI, el CTL y el HP (219).

Son numerosos los estudios de neuroimagen que, a posteriori, han relacionado la DMN con la generación de procesos mentales espontáneos (223,226). Se ha descrito, además, que esta red se activaría más cuando los individuos han referido distracciones durante la realización de una tarea atencional (227). Se ha informado que este tipo de pensamientos espontáneos podrían ocupar la mente entre un 30 al 50% del tiempo de la vida diaria (228).

#### *Funciones adaptativas*

Se ha especulado que la DMN podría ser, también, un “simulador de la vida”, de forma que el uso de las experiencias del pasado nos permitiría hacer predicciones de los acontecimientos futuros (229). Es decir, la función de generar pensamientos espontáneos tendría una función adaptativa orientada a simular escenarios, realizar planes, prepararse para lo que pueda ocurrir, así como organizar y estructurar acontecimientos del día. Autores como Andrews-Hanna y col. (230) han relacionado estas funciones especialmente con el lóbulo temporal medial.

#### *Emisión de juicios*

Se ha relacionado también áreas específicas de la DMN como el CPFM con la emisión de juicios morales, sobre todo en referencia a uno mismo. Se ha postulado que existen, diferentes funciones entre el CMPFv y el CMPFd. Estas diferencias se han intentado evidenciar mediante el diseño de un estudio de resonancia magnética funcional, en el que los sujetos emitían dos tipos de juicios, uno autorreferencial y otro no. Los resultados mostraron diferencias de activación entre el CPFM ventral y dorsal. La emisión de juicios en referencia a uno mismo se correlacionó con activaciones a nivel del CPFMd, mientras que las reducciones de activación en el CMPFv se relacionaron manera consistente con tareas que requerían atención (220).

#### *Función centinela*

Otra función que se ha atribuido a la DMN ha sido la de centinela. En estado de reposo la DMN estaría activa manteniendo una atención amplia, pero de baja intensidad, como un vigilante de acontecimientos externos a la espera de un suceso inesperado. En este caso la DMN habría tenido



una importante función evolutiva y las áreas que más se relacionarían con el procesamiento de la información del entorno serían el CCP y precúneo, mientras que, como se ha descrito, el CPFM se relacionaría más con la integración de procesos emocionales y cognitivos que influirían en la toma de decisiones (229).

#### *Relación con la teoría de la mente*

Los estudios sobre teoría de la mente también se han relacionado con la DMN. Esta teoría hace referencia a la capacidad del sujeto para ponerse en el lugar del otro infiriendo sus pensamientos e intenciones. Diferentes estudios de neuroimagen sobre la teoría de la mente han encontrado superposición anatómica entre la DMN, incluyendo el CPFM, el CCP/Rp, y una región cercana al LPI y la unión temporo-parietal (231).

### 3.4. LA RED NEURONAL POR DEFECTO EN ESQUIZOFRENIA

Los primeros estudios que habían descrito diferencias en la desactivación en pacientes con esquizofrenia al realizar tareas de memoria de trabajo no identificaban este hallazgo como un fallo de la desactivación de la red neuronal por defecto (232,233). Posteriormente, la observación de que existían áreas que se desactivaban en relación a la realización de una tarea cognitiva ha llevado a que algunos autores las denominen con las siglas TID (del inglés, *Task-Induced Deactivation*) (234,235), considerando que reflejan elementos de la red neuronal por defecto.

#### 3.4.1. Estudios con tareas cognitivas de la red neuronal por defecto en esquizofrenia

El grupo de Pomarol-Clotet y McKenna (214) fue el primero en describir un fallo en la desactivación de la red neuronal por defecto en pacientes con esquizofrenia. Realizaron un estudio de 32 pacientes con esquizofrenia crónica y 32 controles, usando una tarea de memoria de trabajo (n-back) encontraron además de una menor activación de áreas que formarían parte de la red de activación positiva asociada a la tarea (giro precentral, área motora suplementaria y el DLPFC derecho), un aumento de activación del CPFM y del CCA, que, en realidad, se trataba de una dificultad para desactivar estas áreas cerebrales en los pacientes. No se encontró correlación entre la desactivación de esta zona frontal medial ni con los síntomas ni con la cognición. Cuando se realizaba el análisis en función del rendimiento en la tarea tampoco se encontró relación. Este fallo en la desactivación reflejaba una disfunción del núcleo anterior de la DMN.

En un estudio posterior de Schneider y col. (236), que realizaban dos tipos de tareas, una de n-back y otra tarea consistente en completar frases (“Hailing sentence completion”), los resultados mostraron diferencias en función del tipo de tarea. Cuando realizaban la tarea de n-back, en su forma de mayor dificultad (2-back vs 0-back) se informaba que los pacientes presentaban un fallo en la capacidad para desactivar áreas anteriores de la DMN y también áreas posteriores de esta red. En los análisis de ROI se describió una menor capacidad para la desactivación de todas las áreas estudiadas en los pacientes respecto a los controles (CCP/Rp, parietal lateral izquierdo, parietal lateral derecho, CPF medial inferior y CPF medial superior). Además, observaron correlaciones positivas entre la duración de la enfermedad y la actividad en el CCP y Rp.

Otros estudios también han aportado evidencias a favor de una menor desactivación de áreas cerebrales en los pacientes con esquizofrenia usando una tarea de memoria de trabajo verbal (237–239). En un estudio, más reciente de Landin-Romero y col. (240) en el que se comparaban pacientes

con esquizofrenia crónica con sus familiares y con un grupo control, usando una tarea de n-back. Los pacientes presentaron una hipoactivación del córtex lateral prefrontal, pero no los familiares ni los controles. En cambio, los familiares, sí que presentaron un fallo en la desactivación del CMPF, al igual que los pacientes, pero en menor grado.

Por otro lado, hay autores que han considerado que el fallo en la desactivación en los pacientes con esquizofrenia no se relacionaría con la enfermedad, sino con el mal rendimiento al realizar la tarea. Para demostrar esta hipótesis Hanh y col. (241) diseñaron un estudio mediante una tarea visual de memoria de trabajo, pero, realizando un entrenamiento previo para asegurar similares condiciones de rendimiento en la tarea entre los 21 pacientes y los 20 controles de su estudio, encontraron que los pacientes hiperactivaban las áreas relacionadas con la tarea (red de activación positiva) cuando la tarea era más sencilla, por lo que creen que estos resultados van a favor de la tesis de Callicot y Manoach (210), de que los pacientes necesitarían activar más recursos cognitivos para conseguir el mismo resultado que los controles. Cuando la exigencia de la tarea aumentaba encontraron que los pacientes desactivaban más que los controles la DMN. Estos autores concluyeron, que, si los pacientes mantenían la atención dirigida a realizar la tarea de forma eficaz, sí que eran capaces de desactivar la DMN (241).

En un reciente análisis de 52 estudios, se analizaron los patrones de activación de los pacientes con esquizofrenia cuando realizaban una tarea de memoria de trabajo respecto a los controles. Se distinguió entre el patrón de hipoactivaciones, de hiperactivaciones y de hipodesactivaciones (o fallo en la desactivación). Los resultados evidenciaron que en 34 estudios se informaba de hipoactivaciones en relación con los controles en el DLPFC bilateral, la ínsula, el claustrum y algunas regiones inferiores del lóbulo prefrontal. En 21 estudios se describían hiperactivaciones en relación con los controles en el lóbulo parietal inferior izquierdo, el área suplementaria motora y el CCA dorsal. Y finalmente encontraron 12 estudios que informaban de un fallo en la desactivación en el CPFMv y el CCP, áreas que se consideran como parte de la red neuronal por defecto (222).

### **3.4.2. Estudios de conectividad de la red neuronal por defecto en esquizofrenia**

Otra forma de estudiar la DMN ha sido a través de los análisis de conectividad funcional (IRM-fc), analizando las fluctuaciones de la señal de oxigenación BOLD (del inglés, *Blood Oxygenation Level Dependent*), y examinando los patrones espaciales cerebrales y la coherencia temporal de activación entre áreas determinadas. Se han utilizado aproximaciones diferentes. Por un lado, estarían los estudios que seleccionan previamente regiones de interés o también llamadas regiones semillas (“seed regions”). En esta aproximación se analizaría la conectividad entre dos de estas

áreas de interés o entre un área de interés y sus conexiones con el resto de sustancia gris. Por otro lado, estarían los estudios basados en el análisis de componentes independientes (ICA, del inglés *Independent Component Analysis*) que no preseleccionarían regiones de interés, sino que evaluarían los diferentes patrones de conectividad que están presentes en la totalidad del cerebro. Ambas aproximaciones se han aplicado tanto en estado de reposo como en imágenes obtenidas durante la ejecución de tareas cognitivas.

En la esquizofrenia se ha descrito una disfunción de la conectividad entre las diferentes regiones cerebrales, especialmente a nivel de circuitos frontotemporales, como ya hemos mencionado anteriormente y que avalaría la teoría de la desconexión en la esquizofrenia (242). Una de las redes cerebrales que se ha detectado como alterada en los estudios de conectividad funcional, tanto en estudios con tareas cognitivas (243–246) como en reposo (235,244,247–253), ha sido la DMN.

De hecho, se ha sugerido que los pacientes con esquizofrenia podrían tener diferencias no solo cuantitativas respecto a un aumento o disminución de la conectividad funcional en la DMN, sino que también podría haber diferencias en cuanto a su distribución anatómica. Concretamente, hay estudios que han encontrado una mayor extensión de la DMN en el cerebro de los pacientes, incluyendo un aumento de su presencia en el córtex frontal inferior y orbitofrontal, así como en regiones temporales laterales (235,249,250). Por otro lado, los metaanálisis más recientes han coincidido en indicar alteraciones tanto en la DMN, como en otras redes cerebrales (254,255). En un reciente metaanálisis de Dong y col. (254), que incluye estudios en reposo, se ha descrito una menor conectividad a nivel de la DMN, que afectaría al córtex cingulado anterior y al córtex medial prefrontal.



## **3.5. NEUROIMAGEN FUNCIONAL EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS**

### **3.5.1. Estudios de IRMf con tareas cognitivas en primeros episodios psicóticos**

Los estudios de neuroimagen funcional en primeros episodios psicóticos son de especial interés dado que, en el caso de detectarse disfunciones cerebrales, éstas serían menos atribuibles tanto al tiempo de evolución de la enfermedad, como a otros factores del curso del trastorno, como por ejemplo la exposición a largos tratamientos antipsicóticos.

Los estudios neuropsicológicos en pacientes con un PEP informaron de la presencia de déficits cognitivos ya desde las fases iniciales de la enfermedad (256–259). Las funciones cognitivas que se describieron como más afectadas fueron las funciones ejecutivas (257,258) y la memoria (256–258). Los estudios con tareas cognitivas han buscado examinar si estos déficits se correlacionaban con disfunciones cerebrales específicas.

Los estudios de IRMf de primeros episodios psicóticos han descrito tanto hipofunción del DLPFC en relación a los controles (260–266), y/o afectación de otras áreas prefrontales (267,268) algunos estudios no encontraron afectación (207,244,269–272) en relación a ciertos tipos de tareas que evalúan funciones ejecutivas (como se puede ver en la tabla 9) .

En una revisión de estudios del grupo de Del Casale y col. (273) que examinaban diferencias de activación en función de si los pacientes realizaban tareas de memoria o de atención. Con las tareas de memoria se encontró una menor activación por parte de los pacientes en la ínsula izquierda, mientras que con las tareas de atención se encontró menor activación del CPFM derecho, el lóbulo parietal inferior derecho y a nivel de ínsula derecha.

Al igual que se había descrito en los pacientes con esquizofrenia, en los estudios de pacientes con primeros episodios psicóticos, también se encontraron áreas de hiperactivación en relación con diferentes tareas cognitivas (207,244,263,274–278), y en algún estudio se había informado de diferencias en las desactivaciones de ciertas áreas cerebrales (244,263,271).

**Tabla 9** Resumen de estudios de IRMf con tareas de funciones ejecutivas en pacientes con primeros episodios psicóticos.

Estudio	Muestra	Tarea	Activación/Desactivación
Barch, 2001	14 PEP- ESQ (sin To) 12 C	AX-CPT	↓ activación DLPFC
Hofer, 2003	10 PEP- ESQ (sin To) 10 C	Codificación de palabras Reconocimiento de palabras	↓ activación CPF D, CCP, RS I. ↓activación DLPFC, CPFD I, regiones motoras, CC D., ínsula bilateral y occipital ↑ activación del CPF anterior
Mendreck, 2004	10 PEP- ESQ (sin To) 8 C	n-back (2-back vs 0 back)	↓activación DLPFC, tálamo, CCP, crerebelo
Snitz, 2005	23 PEP- ESQ (sin To) 24 C	MT	↓activación DLPFC y CCA
McDonald, 2005	18 PEP-ESQ (sin To) 12 PEP-no ESQ 28 C	AX-CPT	↓ activación del CF medial
Tan, 2005	11 PEP-ESQ 11 C	MT mantenimiento MT mantenimiento y manipulación	↓ activación DLPFC ↑ CPFVL ↓↓ activación DLPFC ↑ CPFVL ↓ desactivación de CPFM
Rasser, 2005	10 PEP 10 C	Torre de Londres	↓ activación CF anterior y LTM
Boksman, 2005	10 PEP-ESQ 10 C	Test de fluencia verbal	↓ activación CPF anterior y CCA
Schneider, 2007	48 PEP-ESQ 57 C	N-back (0-back vs baseline) n-back (2-back vs 0 back)	↓ activación CPFVL, LTS y tálamo ↑ activación de CPFVL, ínsula y occipital medial ↓activación de PCUN
Broome, 2009	10 PEP-ESQ 17 EMR 15 C	n-back Fluencia verbal	↓ activación CF inferior I., CPFM, CPFsuperior, LPI D., ínsula D. y PCUN I. ↓ activación DLPFC y CPFM
Crossley, 2009	10 PEP-ESQ 16 EMR 13 C	n-back	Sin diferencias de activación ↓ desactivación LTS (ROI)
Whitfield-Gabrieli, 2009	13 PEP-ESQ/TEA 13 familiares 13 C	n-back	ESQ y familiares: ↑ activación de CPFDL ESQ y familiares: ↓ desactivación de CPFM
Woodward, 2009	15 PEP-ESQ 10 ESQ 12 hermanos 32 C	CRT	ESQ, PEP y hermanos: ↑ activación de CPFDL
Van Veelen, 2010	30 PEP-ESQ 36 C	Test Sternberg modificado	↓ activación DLPFC D en C > PEP en la tarea repetida
Van Veelen, 2011	23 PEP 33 C	Test Sternberg modificado	↓ activación DLPFC
Nejad, 2011	23 PEP-ESQ (sin To) 35 C	n-back	↓desactivación LTS (ROI)

Smieskova, 2012	21 PEP 33 EMR 20 C	n-back	↓activación CPFM y LP
Niendam, 2014	35 PEP-ESQ 25 EMR 35 C	AX-CPT	↓ activación DLPFC
Lesh, 2015	23 PEP (con To) 22 PEP (sin To) 37 C	AX-CPT	↓ activación DLPFC (PEP con To ↑ activación que PEP sin To)
Vogel, 2016	22 PEP 20 ESQ	n-back	PEP: ↓ activación CPF superior I >ESQ
Del Cassale, 2016 (Revisión)	290 PEP 316 C	Tareas de memoria Tareas de atención	↓ activación ínsula I ↓ activación CPFM D., LP inferior D., ínsula D.
Jalbrzikowski, 2018	35 PEP (23 EE+ 12 OP) 25 C	MT visuoespacial	↓ activación DLPFC D.  ↓ activación CCAd

PEP: primeros episodios psicóticos; ESQ: esquizofrenia; EMR: estado mental de riesgo/pródromos; C: Controles; EE: espectro de la esquizofrenia; OP: otras psicosis; To: tratamiento; ROI: región de interés; MT: memoria de trabajo; CPT: continuous performance test; CRT: choice reaction time task; CF: córtex frontal; CPF: córtex prefrontal; CPFM: córtex prefrontal medial; CC: córtex cingulado; ; CPFD: córtex prefrontal dorsal; DLPFC: córtex prefrontal dorsolateral; CPFVL: córtex prefrontal ventrolateral; CCA: córtex cingulado anterior; CCAd: córtex cingulado anterior dorsal; GIF: giro inferior frontal; LP: lóbulo parietal; LTS: lóbulo temporal superior; LPL: lóbulo parietal lateral; LPI: lóbulo parietal inferior; LPM: lóbulo parietal medial; PH parahipocampo; CCP: córtex cingulado posterior; PCUN: precuneus; RS: retrosplenial; D.: derecho; I.: izquierdo.

Los estudios que han usado como paradigma cognitivo una tarea de memoria de trabajo tipo n-back en primeros episodios psicóticos han aportado resultados a favor de una hipofunción del DLPFC (261,263), aunque en un estudio de Schneider y col. (207) no encontraron diferencias y el grupo de Whitfield-Gabrieli (244) informó de un aumento de activación del DLPFC. Y otros estudios han informado de hipoactivaciones de otras áreas prefrontales (278,279).

En un estudio de Mendrek y col. (261) de 10 pacientes con PEP que realizaban una tarea de n-back, éstos en los análisis mediante ROI, presentaron menor activación del CPFDL bilateral, el tálamo, el cerebelo y el CCP, cuando la tarea era más exigente (2 back vs 0-back). Cuando se comparaba el patrón de activaciones entre los pacientes y los controles en la fase de 0-back vs resting aparecía una mayor activación en los pacientes en estas áreas, excepto en el tálamo izquierdo y cerebelo derecho.

En otro estudio de Tan y col. (263) controlado de 10 pacientes con un PEP, distinguieron entre las fases de solo mantenimiento o bien de mantenimiento y manipulación de la información. En los dos casos los pacientes mostraban menor activación del DLPFC bilateral y mayor activación del córtex prefrontal ventrolateral. Pero en la tarea que requería mantenimiento y manipulación de la información el aumento de activación era marcadamente menor en los pacientes en el DLPFC del observado en controles. Además, se describió que la región frontal medial presentaba un menor



grado de desactivación que los controles durante la tarea de mantenimiento y manipulación, mientras que en la tarea de mantenimiento se observaba que ambos grupos desactivaban esta área y el cíngulo posterior.

En un extenso estudio multicéntrico de Schneider y col. (207) controlado de 48 pacientes con un primer episodio psicótico que evolucionaron a esquizofrenia no se encontró afectación del CPFDL. Sí que se encontró una hipoactivación del córtex prefrontal ventrolateral (CPFVL) bilateral, el córtex superior temporal y en el tálamo en relación con el grupo control mientras realizaban la tarea de menor requerimiento (0-back vs baseline), cuando la tarea aumentaba su exigencia (2 back vs 0 back) encontraron hiperfrontalidad (aumento de activación de CPFVL) y una hipoactivación de precuneus.

En un estudio de Smieskova y col. (279) los pacientes con un PEP mostraron una disminución de la activación en la circunvolución frontal inferior bilateral, la ínsula, y en la corteza prefrontal izquierda. En el estudio de Vogel y col. (278) compararon un grupo de pacientes con PEP con un grupo de pacientes con esquizofrenia crónica. El grupo de pacientes crónico presentó una activación significativamente mayor en la circunvolución frontal superior izquierda (2 back vs 0 back).

Algunos estudios han descrito alteraciones en el patrón de desactivaciones de los pacientes cuando realizaban una tarea tipo n-back lo han relacionado con disfunción de la red neuronal por defecto (244,271).

El grupo de Whitfield-Gabrieli (244) comparó pacientes con esquizofrenia inicial, un grupo de familiares y un grupo control. Sus resultados informaron de una hiperfrontalidad (hiperactivación del DLPFC) tanto en el grupo de los pacientes como el de los familiares. Al estudiar las áreas que se desactivaban en relación con la tarea, mediante el análisis del cerebro completo, encontraron que los pacientes desactivaban menos, presentando un fallo en la desactivación del CPFM de forma significativa y el CCP/precuneus quedaba marginalmente significativo tras la corrección por comparaciones múltiples. Estas diferencias se observaron tanto con requerimientos altos (2-back) como bajos (0-back) de la tarea.

El primer estudio que se publicó de primeros episodios psicóticos sin tratamiento que describía desactivaciones en relación con una tarea cognitiva (n-back) fue del grupo danés de Nejad y col. (271). En este estudio detectaron áreas de desactivación en relación con la realización de la tarea (0-back vs 2-back) que afectaban al CPFM, córtex pericentral derecho, CCP, precuneus, córtex parietal inferior izquierdo, ínsula bilateral, córtex temporal bilateral, córtex pericentral derecho y el hipocampo izquierdo. Pero no encontraron diferencias significativas en la capacidad para desactivar

estas áreas al comparar con los controles, en el análisis de todo el cerebro. Cuando realizaron análisis de ROI encontraron que los pacientes fallaban en desactivar el giro temporal superior cuando aumentaba la dificultad de la tarea.

### **3.5.2. Estudios de conectividad de la red neuronal por defecto en primeros episodios psicóticos**

Tal y como se ha observado en estudios de pacientes crónicos, los estudios de conectividad realizados en pacientes con un primer episodio psicótico han revelado alteraciones de la conectividad en áreas prefrontales mediales, tanto durante la realización de tareas cognitivas (272,280,281) como en el análisis de sujetos en estado de reposo (282–285). En algunos de estos estudios se han descrito también alteraciones de la conectividad en zonas posteriores de la DMN (282–284) y en el córtex parietal (282,285).

En un metaanálisis que evaluaba alteraciones en estado de reposo de pacientes con psicosis se han descrito anomalías de la conectividad cerebral frontal en el 94% de los estudios que se analizaban (286). En otro metaanálisis reciente de O'Neill y col. (287) basado en 10 estudios en estado de reposo, en el que se analizaba la DMN (entre otras redes neuronales), se encontró que los pacientes con un primer episodio presentaban hipoconectividad de la DMN a nivel del área orbital medial, del giro frontal inferior y del temporal superior, del cerebelo izquierdo, y del cíngulo anterior ventral y dorsal derecho. Otro clúster con diferencias en forma de hiperconectividad se detectó a nivel del lóbulo cerebeloso semilunar inferior derecho. Sin embargo, cuando se analizaron solo los estudios con pacientes no tratados (4 estudios) los resultados se difuminaban. Aunque los autores referían que los grupos de pacientes sin tratamiento eran más jóvenes y presentaban una menor duración de la enfermedad, al controlar por estas variables, solo la afectación del giro medial orbital y el giro cíngulo anterior dorsal persistían mostrando diferencias respecto al grupo control.



## **4. RELACIÓN DE LOS CAMBIOS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES CON LOS SÍNTOMAS Y LA COGNICIÓN**

---

### **4.1. RELACIÓN DE LOS CAMBIOS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES CON LOS SÍNTOMAS**

Un estudio de CT realizado por Owens y col. (288) no encontró correlación entre el tamaño ventricular lateral y las puntuaciones de los síntomas positivos ni negativos en una amplia muestra de pacientes con esquizofrenia crónica (n=112). La mayoría de las investigaciones posteriores se han realizado usando imágenes de resonancia magnética. Los hallazgos respecto a la relación entre cambios estructurales cerebrales y los síntomas negativos han sido inconsistentes: Mucci y col. (289) en 2017 revisaron los estudios tanto desde una aproximación con regiones de interés como con análisis del cerebro completo y no encontraron hallazgos concluyentes. En cambio, el metaanálisis de Bora y col. (58) había descrito relación entre el menor volumen del giro frotal medial bilateral/córtex orbitofrontal y la ínsula izquierda con mayores puntuaciones de los síntomas negativos, pero no encontraron ninguna relación entre la sintomatología y las alteraciones en sustancia blanca. En otra revisión, McCarley y col. (146) informaron que se había descrito una correlación inversa entre el giro temporal superior (GTS) posterior izquierdo con alteraciones formales del pensamiento y con delirios, también se había descrito correlación entre reducciones de volumen del GTS y los síntomas positivos. En una revisión de Sun y col. (290) encontraron que esta región cerebral estaba asociada con la presencia de alucinaciones auditivas, y esta asociación ha sido respaldada en un metaanálisis de 9 estudios que utilizan VBM, realizado por Modinos y col. en 2013 (291). En este sentido, el metaanálisis de grupo de Fusar-Poli (182) de primeros episodios psicóticos sin tratamiento informó sólo de una relación entre el menor volumen del GTS derecho y los síntomas psicóticos (puntuaciones totales de la PANSS).

Recientes metaanálisis multicéntricos han relacionado la gravedad de los síntomas con diferencias del grosor cortical. Los síntomas positivos se han relacionado con la reducción a nivel del giro temporal superior de ambos hemisferios (292). Y los síntomas negativos con reducciones a nivel del córtex medial orbitofrontal izquierdo (293).

Los cambios funcionales cerebrales se examinaron por primera vez en relación con los síntomas en un estudio pionero de Liddle y col. (294) de 30 pacientes esquizofrénicos crónicos estables clínicamente. Encontraron una asociación entre la reducción de la actividad en reposo en amplias áreas de los lóbulos frontales laterales y los síntomas negativos. La desorganización, considerada como una alteración formal del pensamiento se asoció significativamente con un flujo sanguíneo reducido en el área de Broca en la corteza frontal izquierda y en una región más o menos similar pero más anterior a la derecha. También hubo una asociación con la reducción del flujo sanguíneo en una región cortical posterior: la circunvolución angular. Se encontró, por otro lado, que la distorsión de la realidad estaba asociada con un aumento del flujo en las áreas del lóbulo temporal izquierdo, la circunvolución parahippocampal y la parte superior del polo temporal. También hubo una asociación positiva significativa para la corteza frontal lateral izquierda.

La asociación entre los síntomas negativos y la reducción de la actividad frontal no se ha encontrado consistente en alrededor de 7 estudios más, ya sea en reposo o durante la realización de una tarea cognitiva (para una revisión, ver McKenna (295). Se han realizado más de 20 estudios de imágenes funcionales sobre alteraciones formales del pensamiento desde el estudio de Liddle y col. y sus hallazgos han sido revisados recientemente por Kircher y col. (296). Los hallazgos son complicados, pero apuntan a anomalías en la corteza del lóbulo temporal izquierdo durante la producción del habla con trastornos del pensamiento, así como de una hipoactividad del cíngulo frontal y anterior durante la realización de tareas cognitivas relacionadas con el lenguaje.

Con respecto a la distorsión de la realidad, no se han identificado correlatos cerebrales funcionales con los delirios. Sin embargo, los correlatos funcionales de las alucinaciones auditivas se han examinado utilizando la llamada técnica de captura de síntomas, es decir, se comparan las activaciones cuando los pacientes escuchan una voz en comparación con los períodos en los que no lo hacen. Kühn y Gallinat (297) metaanalizaron 10 estudios de tomografía por emisión de positrones y de IRMf de pacientes esquizofrénicos con alucinaciones utilizando esta técnica. Los tamaños de muestra a menudo eran pequeños, pero había evidencia convergente de activaciones asociadas con las alucinaciones en el giro frontal inferior y el giro postcentral, tanto bilateralmente como en parte del lóbulo parietal inferior izquierdo. Otro metaanálisis de un conjunto de estudios ligeramente diferente (298) también encontró evidencia combinada de hallazgos de activación asociados con alucinaciones auditivas en la corteza temporal superior izquierda y media temporal, entre una variedad de otras regiones.

La relación de la disfunción de la DMN con la sintomatología no está bien establecida. En el estudio de Pomarol-Clotet no encontró relación entre el fallo en desactivar el núcleo anterior de la DMN y la sintomatología (214). En cambio, en el estudio de Whitfield-Gabrieli se describió

que la capacidad para reducir la activación del CPFM, correlacionó negativamente con los síntomas negativos y positivos(244).

## **4.2. RELACIÓN DE CAMBIOS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES CON LA COGNICIÓN**

Los primeros estudios que examinaron el hallazgo del agrandamiento ventricular lateral mediante TC fueron revisados por Lewis y col. (299). Estos autores concluyeron que, aunque algunos de los estudios informaron que existía asociación con el deterioro cognitivo, otros no lo documentaron, y en general no hubo evidencia convincente para establecer una relación.

Más tarde, Antonova y col. (300) revisaron 34 estudios de resonancia magnética que examinaban el volumen del cerebro total y también regiones cerebrales concluyeron que había algunas evidencias a favor de la reducción del volumen cerebral total, el volumen ventricular lateral y también, a nivel de regiones frontales y temporales con un deterioro intelectual general y/o con déficits neuropsicológicos específicos. Sin embargo, notaron que había hallazgos contradictorios en cada caso y que el número de estudios relevantes fue pequeño, variando entre ocho para todo el volumen cerebral, siete para el volumen del lóbulo frontal y trece para el volumen del lóbulo temporal. Además, los hallazgos fueron complicados por las correlaciones entre algunas medidas de volumen y el coeficiente intelectual en los controles. Una revisión posterior realizada por el grupo de Crespo-Facorro (301) tuvo hallazgos similares, por lo que los autores concluyeron que era necesario realizar estudios metodológicamente más rigurosos.

Un pequeño número de estudios han examinado las asociaciones entre la estructura cerebral y el deterioro cognitivo utilizando VBM y otras técnicas basadas en vóxel. Estos estudios han aportado también resultados contradictorios. Minatogawa-Chang y col. (302) realizaron un estudio con VBM y una gran muestra de pacientes con un primer episodio de psicótico (n=88) y encontraron que el volumen de materia gris en el DLPFC anterior izquierdo, en el DLPFC inferior derecho, en la corteza parietal lateral bilateral y en la corteza temporal superior izquierda correlacionada con las puntuaciones de tareas atencionales y de pruebas ejecutivas. Un patrón similar de correlaciones se encontró en el subgrupo de 48 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. Sin embargo, otros dos estudios que examinaron la estructura cerebral con VBM y la función cognitiva tuvieron resultados negativos (303,304). Rüsçh y col. (305) usaron VBM para comparar dos grupos de pacientes con esquizofrenia que se dividieron en función del rendimiento en una prueba cognitiva, en pacientes con presencia de deterioro cognitivo o no. Utilizaron una máscara

de las subregiones de los lóbulos frontales, el grupo de pacientes deteriorados cognitivamente mostró volúmenes reducidos respecto al grupo de pacientes preservados cognitivamente en el DLPFC y en CCA. Sin embargo, un estudio realizado por Cobia y col. (306), utilizando, en este caso, el análisis del espesor cortical no encontró regiones con diferencias significativas entre los grupos de pacientes cognitivamente preservados y cognitivamente deteriorados

El primer estudio que examinó la función cognitiva en relación con los cambios funcionales del cerebro fue realizado por Weinberger y col. (105) en 1986. Descubrieron que la activación reducida en el DLPFC durante la tarea de clasificación de tarjetas de Wisconsin en una muestra de 20 pacientes esquizofrénicos crónicos correlacionaba con el grado de deterioro que los participantes mostraron en la tarea. Sin embargo, esta asociación no fue replicada en dos estudios posteriores que utilizaron una tarea ejecutiva (307) y de memoria (308).

La relación entre la activación de la corteza frontal y el rendimiento cognitivo fue más extensamente investigada en dos metaanálisis. Hill y col. (199) examinaron cómo el deterioro en tareas ejecutivas, de memoria y de vigilancia correlacionaba con hipofrontalidad durante la realización de la tarea. En 14 estudios (número de pacientes no indicado) encontraron un nivel de tendencia ( $p=0.06$ ) para un peor desempeño en la tarea asociado con una mayor hipofrontalidad. Van Snellenberg y col. (309) metaanalizaron 30 estudios de resonancia magnética funcional que emplearon una memoria de trabajo y de nuevo encontraron una tendencia en la correlación con el mal rendimiento en la prueba.

Finalmente, el estudio de Ortiz-Gil y col. (310), que combinaba imágenes estructurales y funcionales de pacientes con esquizofrenia. En la parte estructural del estudio compararon 26 pacientes con deterioro cognitivo y 23 pacientes cognitivamente preservados, definidos tras realizar una batería de tareas de memoria y pruebas de funciones ejecutivas, y se compararon con 39 controles. No se encontraron diferencias entre los pacientes cognitivamente preservados y los pacientes cognitivamente deteriorados en el volumen ventricular lateral ni en el volumen cerebral total. Los análisis con VBM tampoco revelaron diferencias significativas en el volumen de sustancia gris ni blanca entre los dos grupos de pacientes. También se realizó un estudio de fMRI a 19 pacientes con deterioro cognitivo, 18 pacientes con preservación cognitiva y 34 controles durante la ejecución de una tarea de memoria de trabajo (n-back). En este caso, surgieron grupos con diferencias significativas: los pacientes con deterioro cognitivo mostraron hipoactivación en comparación con los pacientes cognitivamente preservados en el DLPFC, la parte inferior de la corteza frontal y la ínsula derecha. Este estudio es también interesante porque ha sido el único estudio hasta la fecha que ha examinado desactivaciones en relación al estado cognitivo de los pacientes. Mientras que los pacientes mostraron un fallo de la desactivación en el área medial prefrontal en comparación con los controles, no se encontraron diferencias en el grado de

desactivación cuando se compararon los pacientes cognitivamente deteriorados con los preservados.





# **ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS**

---

**ESTUDIO DE NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL EN PRIMEROS EPISODIOS  
PSICÓTICO**

**ESTUDIO DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL EN PRIMEROS EPISODIOS  
PSICÓTICOS**



# **1. ESTUDIO DE NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS**

---

## **1.1. OBJETIVOS**

El objetivo principal de este estudio es evaluar si los pacientes con un primer episodio psicótico no afectivo presentarán alteraciones cerebrales al comparar con un grupo control a nivel de la estructura cerebral tanto de la sustancia gris como de la sustancia blanca.

Estas diferencias de volumen serán evaluadas en una amplia muestra de pacientes empleando técnicas de volumetría global y de morfometría basada en voxel.

Como objetivos secundarios, en el caso de encontrar diferencias de volumen de sustancia gris y de sustancia blanca, examinaremos si existen correlaciones con los síntomas y con las funciones cognitivas de memoria y funciones ejecutivas.



## 1.2. HIPÓTESIS

Las hipótesis que planteamos en este estudio son:

1. Los pacientes afectos de un primer episodio con un afectivo de menos de 18 meses de evolución tendrán un menor volumen de tejido de sustancia gris al comparar con el grupo de controles sanos, emparejados por edad, sexo y coeficiente intelectual premórbido.
2. Esperamos encontrar que los pacientes con un primer episodio no afectivo de menos de 18 meses de evolución tendrán un menor volumen de tejido de sustancia blanca al comparar con el grupo de controles sanos, emparejados por edad, sexo y coeficiente intelectual premórbido.

En relación con las correlaciones entre las diferencias encontradas con las variables clínicas y cognitivas.

1. Esperamos encontrar relación entre alteraciones de sustancia gris con la sintomatología y con las variables cognitivas estudiadas.
2. No establecemos hipótesis sobre la relación ente alteraciones estructurales en la sustancia blanca con la sintomatología ni con las variables cognitivas estudiadas, dado que no hay suficiente evidencia científica en la literatura para establecer hipótesis.



## **1.3. METODOLOGÍA**

### **1.3.1. Descripción y selección de la muestra**

Se incluyen 65 pacientes con un primer episodio psicótico no afectivo, reclutados en tres hospitales de Barcelona: el CASM Benito Menni de Sant Boi de Llobregat, el Hospital General de Granollers y el Hospital San Rafael de Barcelona.

Los criterios de inclusión fueron pacientes con un primer episodio psicóticos de menos de 18 meses de duración de síntomas psicóticos, aunque podían haber presentado mayor tiempo de duración de síntomas prodrómicos, con una edad comprendida entre los 18 y los 65 años.

Los criterios de exclusión fueron ser zurdo, estar fuera del rango de 18 a 65 años, tener antecedentes de trauma cerebral, enfermedad neurológica, o haber mostrado abuso o dependencia de alcohol o sustancias dentro de los seis meses previos a la participación. Otro criterio de exclusión fue haber presentado un diagnóstico de psicosis afectiva (DSM-IV): manía, hipomanía o trastorno depresivo mayor con síntomas psicóticos.

La muestra de control consistió en 65 individuos sanos seleccionados para ser emparejados por edad, sexo y coeficiente intelectual (CI) premórbido estimado con los pacientes. Fueron reclutados a través de un anuncio publicitario en el hospital y en la comunidad local, además de referencias de boca en boca. Los controles cumplen los mismos criterios de exclusión que los pacientes. También fueron interrogados y excluidos si presentaban antecedentes de enfermedad mental y/o tratamiento con medicación psicotrópica.

#### *Consideraciones éticas*

Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito antes de la participación y el protocolo de investigación fue aprobado por el comité de ética.

### **1.3.2. Evaluaciones**

Los pacientes fueron evaluados al ser incluidos en el estudio mediante la entrevista clínica estructurada para los trastornos mentales del DSM-IV (SCID, del inglés *Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders*) (311). Los síntomas fueron evaluados con la escala de evaluación de los



síntomas positivos y negativos (PANSS, del inglés *Positive and Negative Syndrome Scale*) (312). También se administró la escala de evaluación global de funcionamiento (GAF, del inglés, *Global Assessment of Functioning*) (115).

Todos los participantes en el estudio fueron evaluados mediante la Prueba de Acentuación de Palabras (TAP) (313), para realizar la estimación del CI premórbido. Esta prueba requiere la pronunciación de palabras de baja frecuencia cuyos acentos han sido eliminados, el TAP ha sido estandarizado en comparación con el WAIS III y las puntuaciones pueden ser convertidas en estimaciones de CI de escala completa (314).

Para calcular una estimación del CI actual se utilizaron cuatro subescalas de la Escala de Inteligencia para Adultos Wechsler III (WAIS-III: vocabulario, similitudes, diseño de bloques y razonamiento matricial) (315). Además, se les administraron dos pruebas de evaluación neuropsicológica estandarizadas. Una de funciones ejecutivas: Evaluación del del Síndrome Disejecutivo (BADS, del inglés *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome*) (316), que otorga una calificación global basada en el rendimiento en seis subpruebas diferentes. La otra consistió en cuatro subescalas del test de memoria de Wechsler (memoria lógica, caras, intervalo de dígitos, secuencia de letras y números) (317).

### **1.3.3. Datos de resonancia magnética**

#### *Adquisición de datos de IRM*

Todos los sujetos se sometieron a una sesión de exploración por resonancia magnética en el mismo escáner GE Signa de 1.5 Tesla (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin) del Hospital Sant Juan de Deu en Barcelona. Se obtuvieron datos estructurales potenciados en el tiempo de relajación T1 empleando los siguientes parámetros de adquisición: tamaño de matriz: 512 x 512; número de rebanadas axiales contiguas: 180; tamaño del voxel: 0,47 x 0,47x1 mm<sup>3</sup>; tiempo eco (TE), tiempo de repetición (TR) y tiempo de inversión (TI): (TE/TR/TI) = 3,93 ms/2000ms/10 ms, respectivamente; ángulo de giro: 15 grados.

#### *Morfometría basada en Vóxel*

Sustancia gris y blanca: Los datos estructurales se analizaron mediante la herramienta de VBM incluida en el paquete de software SPM (SPM12, Reino Unido). Los datos fueron procesados usando el protocolo VBM con modulación. Las imágenes estructurales T1 se segmentaron

aplicando la nueva herramienta de segmentación en SPM12, que separa las imágenes cerebrales en diferentes clases, incluyendo la sustancia blanca, la sustancia gris y el líquido cefalorraquídeo. Las imágenes segmentadas de sustancia blanca y sustancia gris se normalizaron utilizando el método de registro DARTEL (147), que logra una normalización precisa entre sujetos debido a la alta resolución espacial del campo de deformaciones. Las imágenes resultantes se modularon para tener en cuenta la expansión y contracción local de los tejidos debido a la deformación espacial. Finalmente, las imágenes segmentadas, normalizadas y moduladas se suavizaron con un filtro gaussiano isotrópico con una desviación estándar de 4 mm, correspondiente a una anchura a media altura de 9.42 mm (FWHM del inglés *Full Width at Half Maximum*).

La comparación de grupos se llevó a cabo utilizando un modelo lineal general (GLM, del inglés, *General Linear Model*) basado en voxel y pruebas no paramétricas basadas en permutaciones. Esto se realizó usando del programa 'randomise' incluido en FSL, utilizando el método TFCE (del inglés, *Threshold-Free Cluster Enhancement*) con 10 000 iteraciones. La significación de los análisis estadísticos se fijó a un valor de probabilidad  $p < 0,05$  corregido por comparaciones múltiples a través del espacio. La localización anatómica de las regiones significativas se determinó por referencia al atlas estructural cortical de Harvard-Oxford integrado en el visor FSLView incluido en FSL y el atlas AAL de 116 estructuras del software MRICron ([www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron/Index.html](http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron/Index.html)).



## 1.4. RESULTADOS

### 1.4.1. Datos demográficos y clínicos

Los datos demográficos para los pacientes y los controles se muestran en la siguiente tabla. Los grupos fueron emparejados por edad, sexo y TAP-IQ estimado.

*Tabla 10 Variables sociodemográficas y clínicas.*

	<b>Pacientes (n=65)</b>	<b>Controles (n=65)</b>	<b>Valor p</b>
Edad (años)	26,96 DS:8,60 (18-55)	28,44 DS:7,26 (18-52)	0,29
Sexo (hombre/mujer)	47/18	42/23	0,89
TAP (premórbido IQ)	20,67 DS: 4,37 (10-30) <sup>a</sup>	21,65 DS 4,07 (12-29) <sup>f</sup>	0,21
IQ actual (WAIS-III)	88,42 DS: 14,82 (58-114) <sup>b</sup>	102,85 DS: 14,43 (61-139) <sup>g</sup>	<0,005
Duración de la psicosis no tratada (semanas)	23,29 DS: 28,01 (1-144) <sup>c</sup>		
GAF	48,73 DS: 12,30 (20-70) <sup>d</sup>		
PANSS	65,68 DS: 17,73 (33-103) <sup>e</sup>		
Síntomas Positivos	16,79 DS: 5,7 (7-32)		
Síntomas Negativos	16,41 DS:7,53 (7-40)		
Psicopatología general	32,47 DS:61,58 (18-51)		

*TAP: Test de Acentuación de Palabras; WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale III; GAF: Global Assessment of Functioning; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale.*

*a Datos perdidos de ocho pacientes; b Datos perdidos de siete pacientes; c Datos perdidos de dieciocho pacientes; d Datos perdidos de dos pacientes; e Datos perdidos de dos pacientes; f Datos perdidos de cuatro controles; g Datos perdidos de diez controles.*

#### *Tratamiento*

La mayoría de los pacientes seguían tratamiento con antipsicóticos, con dosis estándares de medicación. Cincuenta y cuatro pacientes tomaban antipsicóticos atípicos, tres pacientes tomaban antipsicóticos típicos, dos tomaban antipsicóticos típicos y atípicos y cinco pacientes no tomaban ningún tratamiento. Se perdió este dato en un paciente. La dosis media (dosis equivalente de clorpromazina) fue de 445,89 mg, DS: 306,04 (0-1620 mg).

#### *Diagnóstico*

Los pacientes tras la entrevista semiestructurada SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM-IV) en el momento de la inclusión en el estudio como primeros episodios psicóticos no afectivos presentaron los siguientes diagnósticos: 5 pacientes cumplían criterios de esquizofrenia, 9 pacientes con trastorno esquizofreniforme, 3 pacientes con trastorno psicótico breve, 46 pacientes con trastorno psicótico no especificado, 1 paciente con esquizofrenia simple y otro paciente con

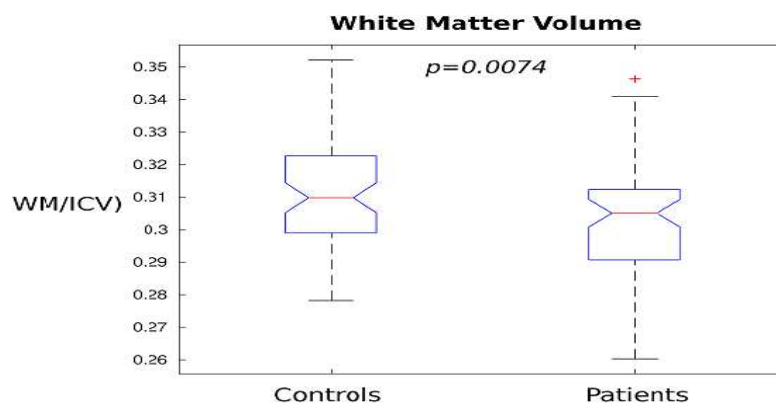
trastorno delirante. En la siguiente tabla podemos ver los diagnósticos iniciales y en el seguimiento posterior.

*Tabla 11 Diagnósticos al ingreso y en el seguimiento de los pacientes*

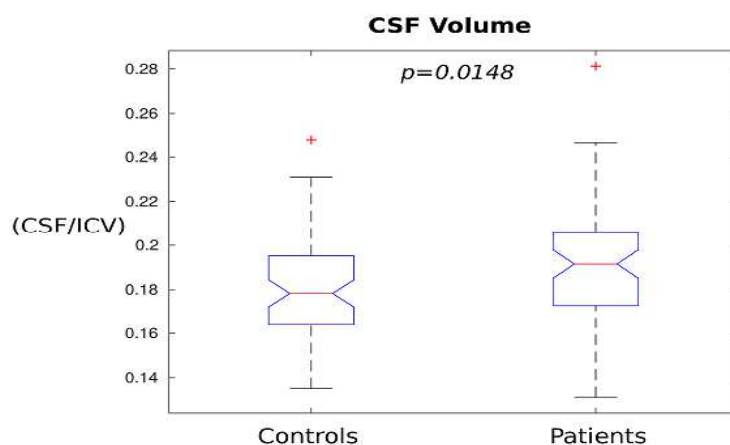
Diagnostico	Inclusión	Seguimiento
Esquizofrenia	5	42
T. Esquizofreniforme	9	0
T. Esquizoafectivo	0	6
T. Delirante	1	4
T. Psicótico Breve	3	0
T. Psicótico no especificado	46	11
Esquizofrenia simple	1	2

#### 1.4.2. Resultados de neuroimagen: Volumetría

El análisis de volumetría global por tejidos de sustancia gris, sustancia blanca y líquido cerebroespinal (LCE) corregidos por el volumen intracraneal (ICV, del inglés *Intracranial Cerebral Volume*) mostró diferencias significativas del volumen de la sustancia blanca y del líquido cerebroespinal entre el grupo de pacientes y el grupo control. En particular, los pacientes presentaron una disminución del volumen total de sustancia blanca ( $p=0.0074$ ) y un aumento del LCE respecto al grupo control ( $p=0.0148$ ). No se encontraron diferencias, en cambio, entre ambos grupos a nivel del volumen de sustancia gris ( $p=0.48$ ). Los resultados de estos análisis quedan reflejados en los gráficos de cajas de las figuras 7 y 8.



*Figura 7 Diferencias de volumen de sustancia blanca entre controles y PEP. Las diferencias de los volúmenes de tejidos están corregidos por el volumen intracraneal (ICV).*



**Figura 8** *Diferencias de los volúmenes de LCE entre controles y PEP. Volúmenes de tejidos corregidos por el volumen intracraneal (ICV).*

### 1.4.3. Resultado de neuroimagen: Morfometría basada en voxel

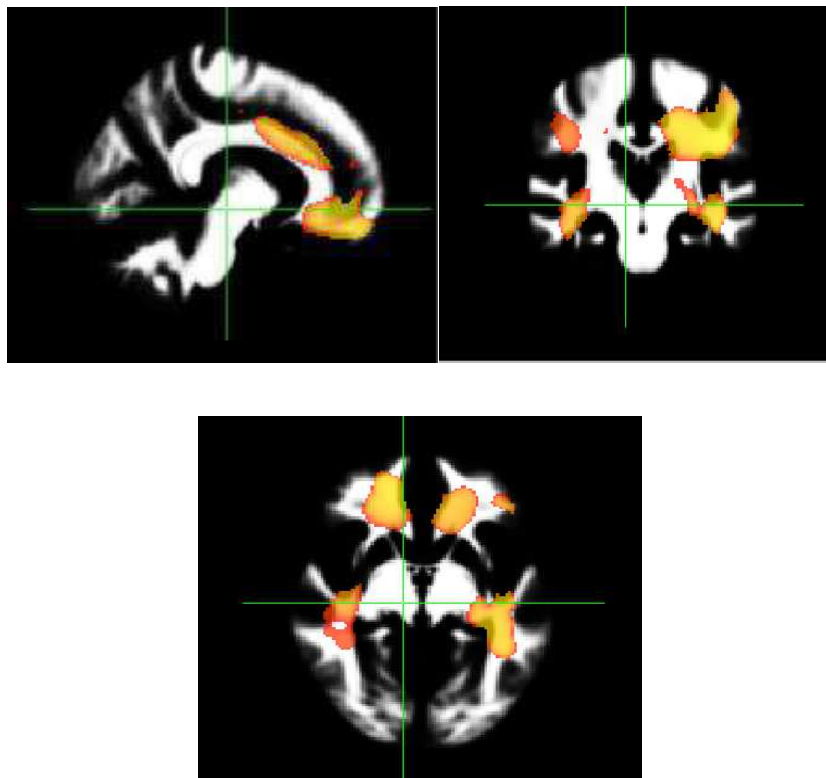
El análisis mediante morfometría basada en vóxel entre las imágenes del grupo de pacientes con un primer episodio psicótico y el grupo control tampoco mostró diferencias significativas en el volumen de sustancia gris en ninguna área cerebral. En cambio, sí que se encontraron diferencias significativas en varias regiones de la sustancia blanca ( $p < 0,05$  corregida).

Los resultados del análisis de morfometría nos indican que los pacientes presentan una reducción significativa en el volumen de la sustancia blanca en 5 clústeres, como se muestra en la tabla 12 y se ilustra en la fig. 9, con mayor afectación del hemisferio izquierdo que el derecho (30.021 vs 17871 vóxeles).

El mayor clúster afecta a una amplia área del hemisferio izquierdo, y el resto de los clústeres se localizan todos en el hemisferio derecho.

Los dos clústeres mayores afectan a áreas de SB cada uno de un hemisferio, en el lado izquierdo el clúster es mayor y abarca al fascículo longitudinal superior (FLS), el cuerpo calloso (rodilla y cuerpo), el tracto cingulado, el tracto corticoespinal, el fascículo arcuato, el fascículo occipitofrontal inferior (FOFI), el fascículo uncinado y el segmento largo, además de afectar a la corona radiata superior y anterior y a la cápsula interna. El segundo clúster de menor tamaño y que se sitúa un poco más anterior en el hemisferio derecho, engloba las mismas vías contralaterales (excepto el FLS), pero además afecta al fascículo occipitofrontal superior (FOFS), capsula externa y zonas más anteriores

de la capsula interna y el tracto cingulado. El tercer clúster afecta al fascículo longitudinal inferior (FLI), la radiación óptica y a la comisura anterior. Otro clúster de menor tamaño, también en el lado derecho, afecta a la radiación talámica anterior, el FLS (posterior) y el tracto cingulado (posterior). Finalmente hay un pequeño clúster que afecta al segmento arcuato posterior derecho.



**Figura 9** *Diferencias significativas de la sustancia blanca entre los PEP y los controles. El mapa en color amarillo muestra las regiones donde los pacientes tienen un menor volumen de sustancia blanca.*

**Tabla 12** *Diferencias cerebrales regionales significativas en el volumen de sustancia blanca*  
( $p < 0.05$ , corregida por comparaciones múltiples).

Comparación entre grupos	Medias de activación* Coordenadas MNI(x,y,z)	Valor de p corregido	Clústeres Nº de vóxeles	Haces de SB implicados**
Pacientes > Controles			ninguna	
Pacientes < Controles	(-44, -20, 32)	0.001	30021	Fascículo longitudinal superior (I) Corona radiata superior (I) Cuerpo caloso (rodilla y cuerpo, I) Tracto cingulado (I) Corona radiata Anterior (I) Tracto corticoespinal (I) Segmentos de fascículo arcuato anterior y posterior (I) Segmento largo (I) Capsula Interna (I) Fascículo occipito-frontal Inferior (I) Fascículo uncinado (I)
	(-42, -20, 29)	0.002		
	(-18, -14, 36)	0.003		
	(14, 42, -6)	0.004	13338	Corona radiata Anterior (D) Rodilla del cuerpo caloso (D) Capsula interna y externa (D) Brazo anterior de la capsula interna (D) Fascículo occipito-frontal Superior (D) Tracto cingulado (D, anterior) Fascículo uncinado (D) Tracto Cortico-espinal (D) Fascículo occipito-frontal Inferior (D) Segmentos de fascículo arcuato anterior (D)
	(23, 56, -2)	0.005		
	(21, 53, -3)	0.005		
	(42, -15, -23)	0.012	2755	Fascículo longitudinal Inferior (D) Radiación óptica (D) Comisura anterior (D)
	(39, -44, -11)	0.046		
	(32, -53, 32)	0.021	1600	Radiación talámica anterior (D)
	(36, -54, 15)	0.044		Fascículo longitudinal superior (parte posterior (D) Tracto cingulado (parte posterior D)
	(62, -36, 14)	0.029	178	Segmento arcuato posterior (D)

\* Picos principales identificados usando la herramienta *⌘View toolbox* (<http://www.alivelearn.net/⌘view>).

\*\*Los tractos afectados fueron identificados usando el atlas del tensor de difusión del Johns Hopkins University y el atlas de tractografía de sustancia blanca del Neuroanatomy and tractography laboratory (Natbrainlab), incluido en el visor MRICron.

D: derecho; I: izquierdo.

#### 1.4.4. Relación con variables clínicas y neuropsicológicas

Para cada clúster significativo obtenido a partir del análisis de morfometría en la sustancia blanca se calculó el valor promedio del volumen para cada sujeto. Estos valores se correlacionaron con variables clínicas, incluyendo los síndromes clínicos (positivo, negativo y desorganizado), las variables neuropsicológicas (puntuaciones de la prueba BADS y puntuaciones del test WMS) y la duración de la enfermedad no tratada previamente al ingreso.



No se encontró correlación significativa entre ninguno de los cinco clústeres de sustancia blanca que presentaban diferencias significativas de volumen respecto al grupo control con ninguna de las variables estudiadas.

## 1.5. DISCUSIÓN

En nuestro estudio no se encontraron diferencias del volumen de la sustancia gris en el grupo de pacientes con un primer episodio psicótico respecto al grupo control. En cambio, sí que se encontró un menor volumen de la sustancia blanca, tal como se había descrito en estudios precedentes tanto en estudios de DTI (164,166,167,318) como de VBM (58,172,191,192).

El hecho de no encontrar reducciones del volumen de sustancia gris no estaría en la línea con los resultados de otros estudios. Particularmente, los metaanálisis de estudios de primeros episodios psicóticos, tanto los que han utilizado técnicas volumétricas convencionales, análisis del cerebro total, como los de VBM, han documentado un pérdida de volumen de sustancia gris (58,153,155,180,181). El metaanálisis del grupo de Fusar-Poli (182), en pacientes sin tratamiento, también, describió disminuciones de volumen de sustancia gris que se afectaban a regiones temporales, la ínsula, el cíngulo anterior y el cerebelo.

Una posible explicación a la discrepancia entre nuestros resultados a nivel de la sustancia gris y los resultados de los metaanálisis de los estudios puede deberse a la mayor potencia estadística de los metaanálisis frente a un estudio individual. En este sentido es interesante remarcar que en un estudio reciente de Torres y col. de VBM con una muestra de pacientes con un primer episodio psicótico (n=61) tampoco encontraron diferencias en el volumen de sustancia gris, como en nuestro estudio (319).

Otra posible explicación es que en la mayoría de los estudios de VBM seleccionados en los metaanálisis examinados, los pacientes con primeros episodios psicóticos cumplían criterios de esquizofrenia (58,153,182). En nuestro estudio, los resultados podrían estar influidos, por la heterogeneidad de nuestra muestra de pacientes. Aunque se trataba de un grupo inicial de primeros episodios psicóticos no afectivos (n=65), los que cumplían los criterios de esquizofrenia (DSM-IV) son finalmente 42 pacientes (cerca del 65%). Es relevante comentar al interpretar estos resultados, el hallazgo en los metaanálisis de que en general los cambios estructurales cerebrales son menos pronunciados en el trastorno bipolar que en la esquizofrenia (181). Este hallazgo también se ha encontrado cuando se han examinado pacientes con primeros episodios, en los que se diferenció si tenían esquizofrenia de otras psicosis no afectivas, el primer grupo presentó alteraciones estructurales de la SG más prominentes (320).

Por otro lado, este estudio reporta en este capítulo evidencia a favor de cambios estructurales de la sustancia blanca. Este hallazgo está en consonancia con metaanálisis previos que ya habían descrito disminuciones de volumen de la sustancia blanca en pacientes con esquizofrenia tanto con la técnica de DTI como de VBM (58,59). Las áreas de sustancia blanca que presentaron una

pérdida de volumen en nuestro estudio incluían trayectos del fascículo longitudinal superior bilateral, del fascículo longitudinal inferior, del fascículo frontooccipital inferior y superior, del cuerpo calloso, del fascículo uncinado, del tracto cingulado, y del fascículo arcuato, entre otras áreas. Los fascículos longitudinales y el fascículo frontooccipital, como se ha explicado en la introducción conectan zonas anteriores y posteriores del cerebro, y están especialmente implicadas en la comunicación entre áreas de la corteza frontal (dorsolateral e inferior) con áreas temporales y occipitales. El cuerpo calloso es el haz de fibras más grande del cerebro responsable de la conexión interhemisférica, siendo la rodilla del CC la que se relaciona con el área prefrontal cerebral, mientras que el fascículo uncinado comunica la corteza orbitofrontal con la amígdala y con áreas del lóbulo temporal. El tracto cingulado, que forma parte del sistema límbico, conecta áreas del córtex con la amígdala, el hipocampo y núcleos basales. El fascículo arcuato es el responsable de la comunicación entre las áreas del lenguaje (áreas de Broca y Wernicke). Como vemos estos haces conectan áreas clave que se han relacionado con la fisiopatología de la esquizofrenia.

Nuestros resultados a favor de una disminución de volumen de la sustancia blanca, que encontramos en nuestro estudio, son muy similares a los del reciente metaanálisis de Vitolo y col. (172) de pacientes con esquizofrenia que informaron de una reducción de sustancia blanca. En consonancia con metaanálisis previos en pacientes con esquizofrenia (58,59,156). Nuestros resultados también son coherentes con los resultados de los estudios en primeros episodios del grupo de Watson y col. (192) y de Witthaus (191) que han descrito disminución del volumen en extensas áreas de la sustancia blanca. Y no estarían en la línea de los estudios que han descrito alteraciones más delimitadas (189,190,193), ni con los resultados negativos de algunos estudios (181,319). Cabe destacar que las alteraciones de sustancia blanca se han descrito en primeros episodios de trastorno bipolar y de forma más prominente que en primeros episodios de esquizofrenia (181), así como en otros trastornos (321).

En nuestro estudio no encontramos asociaciones significativas entre las alteraciones encontradas a nivel del volumen de sustancia blanca con la sintomatología ni con las variables cognitivas estudiadas. Como se señaló en la introducción, los hallazgos entre los síntomas y los cambios estructurales del cerebro, incluido el aumento del ventrículo lateral (288) y regiones cerebrales particulares (146,289) han sido en general negativos en la esquizofrenia. Sin embargo, como también se señaló en la introducción, se ha encontrado evidencia de una asociación entre la reducción del volumen cerebral en la corteza del lóbulo temporal superior con los trastornos formales del pensamiento y con las alucinaciones auditivas (290,291), y en metaanálisis recientes se ha relacionado la sintomatología con medidas del grosor cortical, específicamente del córtex medial orbitofrontal y del giro temporal superior (322,323). Sin embargo, estas asociaciones no han sido

apoyadas en el presente estudio. Los estudios que han examinado la relación entre los síntomas y los cambios en la sustancia blanca en la esquizofrenia arrojan resultados negativos tanto en estudios de DTI (324) como de VBM (58). Aunque algunos estudios han descrito correlación negativa entre el volumen de la cápsula interna y los síntomas positivos y negativos (189) y también se han descrito asociaciones con el tracto cingulado (321).

La existencia de una asociación entre los cambios estructurales del cerebro y la cognición en la esquizofrenia, como también se revisó en la introducción, en general no ha recibido apoyo (300,301,325). Respecto a los cambios estructurales de la sustancia blanca y la cognición, nuestros resultados concuerdan con el estudio de Ortíz-Gil (310) en el que los pacientes no presentaron diferencias significativas del volumen de sustancia blanca al comparar entre pacientes deteriorados y preservados cognitivamente. En cambio, nuestros resultados no se alinearían con algunos estudios que sí han descrito asociaciones de la cognición con alteraciones de la sustancia blanca (326,327). Y, aunque en una revisión reciente de estudios de DTI, informaron de resultados a favor de esta asociación, los autores reconocen que existen importantes diferencias metodológicas entre los estudios (327)

La presencia de alteraciones de la sustancia blanca en las fases iniciales de la enfermedad ha dado pie a diversas especulaciones sobre su significado. Se ha sugerido que las alteraciones de la sustancia blanca podrían intervenir de alguna manera en la posterior afectación de la sustancia gris, al dañarse la conectividad sináptica entre neuronas. También se ha sugerido que podría haber subgrupos de pacientes con predominio de alteraciones a nivel de la sustancia gris o de la sustancia blanca (58).

En todo caso, las áreas de sustancia blanca afectadas en este estudio involucran circuitos fronto-temporales y límbicos que se han descrito como alterados y disfuncionales en pacientes con esquizofrenia (328).



## **2. ESTUDIO DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS**

---

### **2.1. OBJETIVOS**

El objetivo principal de este estudio es investigar si existen diferencias entre un grupo de pacientes con un primer episodio psicótico no afectivo y un grupo control en la activación y desactivación de las áreas cerebrales implicadas durante la realización de una tarea de memoria de trabajo

Como objetivos secundarios en el caso de encontrar diferencias de activación cerebral se estudiará si existe relación con los síntomas y funciones cognitivas de memoria y funciones ejecutivas. También se revisará si estas diferencias tienen relación con el grado de realización de la tarea.

Se examinará además si en el caso de encontrar diferencias en la activación cerebral, éstas se relacionaran con el diagnóstico de esquizofrenia en el seguimiento tanto mediante criterios diagnósticos DSM-IV como con los criterios de investigación de Spitzer.



## 2.2. HIPÓTESIS

Las hipótesis principales de este estudio son las siguientes:

1. Esperamos encontrar que los pacientes con un primer episodio psicótico no afectivo de menos de 18 meses de evolución presentaran una hipoactivación de la red de activación positiva en relación con la realización de una tarea cognitiva tipo memoria de trabajo (n-back) al comparar con un grupo control emparejados por edad, sexo y coeficiente intelectual premórbido.
2. Esperamos encontrar que los pacientes con un primer episodio psicótico no afectivo de menos de 18 meses de evolución presentaran un fallo en la capacidad para dejar de activar áreas que forman parte de la red de activación por defecto en relación con la realización de una tarea cognitiva tipo memoria de trabajo (n-back) al comparar con un grupo control emparejados por edad, sexo y coeficiente intelectual premórbido.

Establecemos como hipótesis secundarias en relación con las hipótesis principales que:

1. En el caso de encontrar diferencias de activación entre los dos grupos de la red de activación positiva esperaríamos encontrar relación con la sintomatología negativa y con las variables cognitivas evaluadas.
2. En el caso de encontrar diferencias de activación entre los dos grupos de áreas que forman parte de la red neuronal por defecto no esperamos encontrar relación entre la sintomatología ni con las variables cognitivas estudiadas, ni con el grado realización de la tarea.
3. Esperamos, que, en el caso de encontrar diferencias de activación y de desactivación, estas diferencias serán más significativas en los pacientes en los que se confirme el diagnóstico de esquizofrenia en el seguimiento.





## **2.3. METODOLOGÍA**

### **2.3.1. Descripción y selección de la muestra**

Se incluyen 30 pacientes con un primer episodio psicótico no afectivos reclutados en dos hospitales de Barcelona. El hospital Benito Menni CASM de Sant Boi de Llobregat y el Hospital General de Granollers.

Los criterios de inclusión fueron pacientes con un primer episodio psicóticos de menos de 18 meses de duración de síntomas psicóticos, aunque podían haber presentado mayor tiempo de duración de síntomas prodrómicos, con una edad comprendida entre los 18 y los 65 años.

Los criterios de exclusión incluyeron ser zurdo, estar fuera del rango entre los 18 a los 65 años, tener antecedentes de traumatismo cerebral, enfermedad neurológica o discapacidad de aprendizaje (coeficiente intelectual <70), o haber presentado abuso o dependencia de alcohol o sustancias dentro de los seis meses previos a la participación. Otro criterio de exclusión fue haber presentado un diagnóstico de psicosis afectiva (DSM-IV): manía, hipomanía o trastorno depresivo mayor con síntomas psicóticos.

La muestra de control consistió en 28 individuos sanos seleccionados para ser emparejados por edad, sexo y por coeficiente intelectual (CI) estimado con los pacientes. Fueron reclutados a través de un anuncio publicitario en el hospital y en la comunidad local, además de referencias de boca en boca. Los controles cumplían los mismos criterios de exclusión que los pacientes. También fueron interrogados y excluidos si referían antecedentes de enfermedad mental y / o tratamiento con medicación psicotrópica.

#### *Consideraciones éticas*

Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito antes de la participación y el protocolo de investigación fue aprobado por el comité de ética del hospital Benito Menni CASM.

### **2.3.2. Evaluaciones**

Los pacientes fueron evaluados al ser incluidos en el estudio mediante la entrevista clínica estructurada para los trastornos mentales del DSM-IV (SCID) (311). Los síntomas fueron evaluados

con la escala de evaluación de los síntomas positivos y negativos (PANSS) (312). También se administró la escala de evaluación global de funcionamiento (GAF) (115). Los pacientes fueron evaluados a los 6 meses y siempre que fue posible con la familia.

Todos los participantes en el estudio fueron evaluados mediante la Prueba de Acentuación de Palabras (TAP) (313), para realizar la estimación del CI premórbido. el TAP ha sido estandarizado en comparación con el WAIS III y las puntuaciones pueden ser convertidas en estimaciones de CI de escala completa (314).

Para calcular una estimación del CI actual se utilizaron cuatro subescalas de la Escala de Inteligencia para Adultos Wechsler III (WAIS-III: vocabulario, similitudes, diseño de bloques y razonamiento matricial) (315). Además, se les administraron dos pruebas de evaluación neuropsicológica estandarizadas. Una de las funciones ejecutivas: Evaluación del del Síndrome Disejecutivo (BADS) (316), que otorga una calificación global basada en el rendimiento en seis subpruebas diferentes. La otra consistió en cuatro subescalas de la Prueba de memoria de Wechsler (memoria lógica, caras, intervalo de dígitos, secuencia de letras y números) (317).

### **2.3.3. Procedimiento**

Los participantes en el estudio realizaron una versión secuencial de la tarea n-back (329). Esta tarea presenta dos niveles de dificultad (1-back y 2-back) que se presentaba en dos bloques. Cada bloque constaba de 24 letras que se mostraban cada 2 s (1 s encendido, 1 s apagado) y todos los bloques contenían cinco repeticiones (1-back y 2-back dependiendo del bloque) ubicadas al azar dentro de los bloques. Los individuos tenían que indicar repeticiones de letras presionando un botón. Cuatro series de 1 parte y cuatro de 2 partes posteriores que se presentaron de forma intercalada. Entre ellos se presentó un estímulo de base (un asterisco que parpadea con la misma frecuencia que las letras) durante 16 s. Todos los participantes primero pasaron por una sesión de entrenamiento fuera del escáner. La medida de comportamiento utilizada fue el índice de sensibilidad de la detección de señales,  $d'$  (330). Los sujetos que tenían valores negativos de  $d'$  en una o ambas versiones de la tarea, lo que sugiere que no lo estaban realizando, se excluyeron a priori del estudio.



**Figura 10** *Tarea n-back.*  
En color verde se muestra un ejemplo de la tarea 1-back  
y en rojo de la tarea 2-back.

#### **2.3.4. Resonancia magnética funcional**

##### *Adquisición de datos de resonancia magnética funcional (fMRI)*

En cada sesión de exploración individual, se adquirieron 266 volúmenes de un escáner GE Signa 1.5-T (General Electric Medical Systems, EE. UU.). Se utilizó una secuencia de imágenes eco-planar de gradiente eco (EPI) que representa el contraste dependiente del nivel de oxigenación (BOLD). Cada volumen contenía 16 planos axiales adquiridos con los siguientes parámetros: tiempo de repetición (TR) = 2000 ms, tiempo de eco (TE) = 20 ms, ángulo flip = 70°, grosor de la sección = 7 mm, salto de la sección = 0.7 mm, resolución del plano = 3x3 mm. Los primeros 10 volúmenes se descartaron para evitar los efectos de saturación de T1.

##### *Análisis de las activaciones y desactivaciones*

Los análisis de imágenes fMRI se realizaron con el módulo FEAT incluido en el software FSL (Smith et al. 2004). En un primer nivel, las imágenes se corrigieron para el movimiento y, finalmente, se registraron conjuntamente en un espacio estereotáxico común [plantilla del Instituto de Neurología de Montreal]. Para minimizar los efectos no deseados relacionados con el movimiento, se excluyeron del estudio los individuos con un movimiento absoluto máximo estimado > 3.0 mm o un movimiento absoluto promedio > 0.3 mm. Los modelos lineales generales (GLM) se ajustaron para generar mapas de activación individuales para la línea de base versus 1-back y la línea de base versus 2-back contrastes. Las comparaciones entre pacientes y controles se realizaron dentro del módulo FEAT, con efectos de mezcla de GLM (331). Además, examinamos el efecto de aumentar la dificultad de la memoria de trabajo sobre las diferencias entre pacientes y controles. Para hacer esto, equipamos modelos que asumen una relación lineal a través de la línea de base, niveles de 1-back y 2-back de la tarea, informando diferencias significativas en las pendientes de regresión entre los dos grupos. Todas las pruebas estadísticas se llevaron a cabo a nivel de conglomerados con un valor de p corregido de 0.05 utilizando métodos

de campo aleatorios de Gauss. El umbral predeterminado de  $z = 2.3$  se usó para definir el conjunto inicial de grupos.

*Análisis de conectividad funcional.*

Para este análisis, los clústeres que muestran diferencias significativas en la comparación entre los pacientes con un primer episodio y los controles se utilizaron como regiones de interés. Los mapas que representan la conectividad entre estas ROI y todos los voxels restantes en el cerebro se generaron utilizando un método descrito por Salvador y col. (250,332,333) basado en coherencias parciales (334). Las frecuencias inferiores a 0.06 Hz, que contenían todos los patrones principales derivados del diseño bloqueado en n-back, se consideraron específicamente. La comparación de grupos se realizó mediante pruebas estadísticas a nivel de conglomerados basadas en campos aleatorios gaussianos con un valor de  $p$  corregido de 0.05 y un umbral de  $z = 2.3$ .

## 2.4. RESULTADOS

### 2.4.1. Datos demográficos y clínicos

Los datos demográficos de los pacientes y los controles se muestran en la siguiente tabla. Los dos grupos fueron emparejados por edad, sexo y coeficiente intelectual premórbido estimado (puntuación TAP). Los pacientes afectados de un primer episodio tuvieron un coeficiente intelectual medio significativamente más bajo que los controles.

*Tabla 13 Variables sociodemográficas y clínicas*

	<b>Pacientes (n=30)</b>	<b>Controles (n=28)</b>	<b>Valor p</b>
Edad (años)	25.93 DS 5.82 (18-38)	27.43 DS 7.01 (20-46)	0.38
Sexo (hombre/mujer)	21/9	20/8	0.90
TAP (pre mórbido IQ)	20,52 DS 3,83 (12-28) <sup>a</sup>	22.44 DS 4,79 (12-28) <sup>b</sup>	0.11
IQ actual (WAIS-III)	98.82 DS 7.67 (88-112) <sup>c</sup>	109.04 DS 10.83 (84-112)	<0.01
Duración de la psicosis no tratada (semanas)	64.27 DS 61.58 (1-196)		
GAF	49,13 DS 10.40 (28-70)		
PANSS	60,30 DS 17,34 (33-103)		
Síntomas Positivos	14,97 DS 5,18 (7-28)		
Síntomas Negativos	15,03 DS 7,96 (7-40)		
Psicopatología general	30, 30 DS 8.14 (18-48)		

*TAP: Test de Acentuación de Palabras; WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale III; GAF: Global Assessment of Functioning; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale.*

*a Datos perdidos de tres pacientes. b Datos perdidos de un paciente. c Datos perdidos de dos pacientes.*

#### *Tratamiento*

La mayoría de los pacientes seguían tratamiento con antipsicóticos a dosis estándares de medicación. Veinticinco pacientes tomaban antipsicóticos atípicos, dos pacientes tomaban antipsicóticos típicos y tres pacientes no tomaban ningún tratamiento. La dosis media (dosis equivalente de clorpromazina) fue de 299,94 mg, DS=247,71 (rango: 0-1.300 mg).

#### *Diagnóstico*

Los pacientes fueron reevaluados entre los 5 y los 8 meses siguientes a la inclusión en el estudio, excepto en dos casos que se reevaluaron al año. En un caso se perdió en el seguimiento, pero finalmente pudo ser reevaluado a los 3 años. Fueron entrevistados por dos psiquiatras para confirmar la evolución a esquizofrenia según criterios DSM-IV. Además, se administraron los Criterios de investigación de esquizofrenia de Spitzer y col.

Los pacientes tras la entrevista semiestructurada SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM-IV) en el momento de la inclusión en el estudio presentaron los siguientes diagnósticos: 6 pacientes cumplían criterios de esquizofrenia, 9 pacientes con trastorno esquizofreniforme, 3 pacientes con trastorno psicótico breve, 10 pacientes con trastorno psicótico no especificado, 1 paciente con esquizofrenia simple y otro paciente con trastorno delirante. En la siguiente tabla podemos ver los diagnósticos iniciales y en el seguimiento posterior. Dos pacientes cuya presentación al ingreso y seguimiento se caracterizaron por el empobrecimiento y deterioro social (acompañados por creencias hipocondríacas en uno) cumplieron los criterios provisionales para el trastorno de esquizofrenia simple) en el DSM-IV.

*Tabla 14 Diagnósticos al ingreso y en el seguimiento de los pacientes*

<b>Diagnostico (DSM-IV)</b>	<b>Inclusión</b>	<b>Seguimiento</b>	<b>RDC Spitzer</b>
Esquizofrenia	6	17	11
T.Esquizofreniforme	9	0	0
T. Esquizoafectivo	0	1	0
T. Delirante	1	2	0
T. Psicótico Breve	3	0	0
T. Psicótico no especificado	10	8	4
Esquizofrenia simple	1	2	0

También clasificamos a los pacientes según si cumplían con los criterios de RDC para la esquizofrenia. Estos requieren solo una duración de 2 semanas de síntomas psicóticos activos y no especifican deterioro en nivel de funcionamiento premórbido, pero son más estrictos que el DSM-IV sobre la presencia de síntomas característicos de la esquizofrenia, como los síntomas de primer rango y las alucinaciones auditivas (se necesitan dos clases de síntomas para realizar el diagnóstico). Quince pacientes cumplieron con los criterios de RDC para la esquizofrenia definida. Once de estos también cumplieron con los criterios del DSM-IV para la esquizofrenia, pero los cuatro restantes cumplieron con los criterios del DSM-IV para la psicosis no especificada.

#### *Realización de la tarea*

Los pacientes mostraron una peor realización de la tarea de forma significativa en relación a los controles tanto en la tarea 1-back (media  $d'$ =3.75,  $DT$ =1,09 versus media  $d'$ = 4.26,  $DT$ =0.68  $p<0.042$ ) como en la tarea 2-back (mean  $d'$ =2,56,  $DT$ =0,99 versus media  $d'$ =3,32,  $DT$ = 1,09  $p<0,008$ ).

#### 2.4.2. Resultados de neuroimagen: análisis de IRMf

Los hallazgos de activación y desactivación fueron generalmente más marcados en la versión 2-back versus basal que en la versión 1-back versus baseline. Por lo tanto, solo estos resultados se reportan a continuación. Los efectos en el nivel de 1-back se tuvieron en cuenta en el análisis de la dificultad de la ejecución de la tarea de memoria de trabajo.

##### *Imágenes obtenidas en controles*

Los controles mostraron una amplia activación en la red frontal y otras regiones. Como se puede ver en la figura 1a, estas áreas incluirían la ínsula anterior bilateral, regiones adyacentes del operculum frontal que se extendería dorsalmente hacia el gyrus precentral y llegaría al córtex dorsolateral prefrontal (DLPFC) derecho e izquierdo y el área motora suplementaria. Otros clusters de activación se verían en los ganglios basales y el tálamo, el cerebelo, regiones temporales bilaterales, parietales y occipitales (Fig. 11)

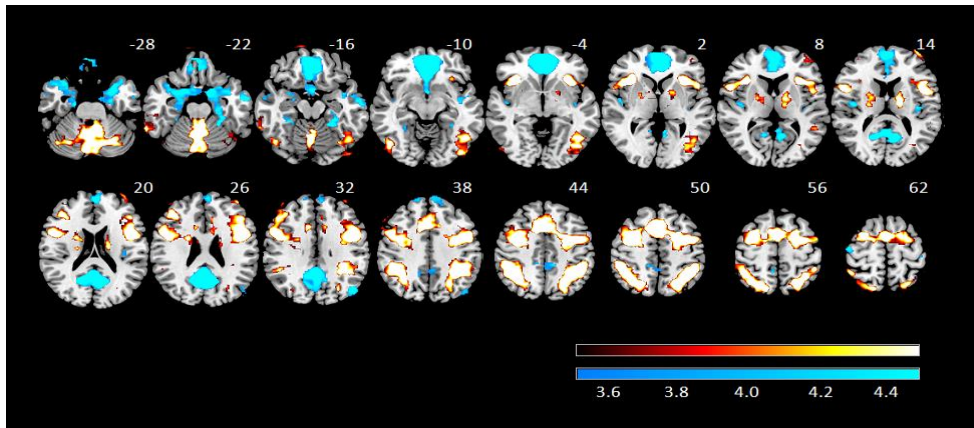
Los sujetos controles además mostraron áreas de desactivación en relación a la realización de la tarea (n-back) en el córtex medial frontal, en el córtex cingulado posterior/precuneus. Esta desactivación también se observó en los polos temporales bilaterales, que se extendía hasta la amígdala, el parahipocampo y marginalmente el hipocampo. También se dejaron de activar el córtex temporal medial/ínsula bilateral posterior, así como, el gyrus angular izquierdo y el córtex bilateral pre-postcentral (Fig.11).

##### *Imágenes obtenidas en primeros episodios psicóticos*

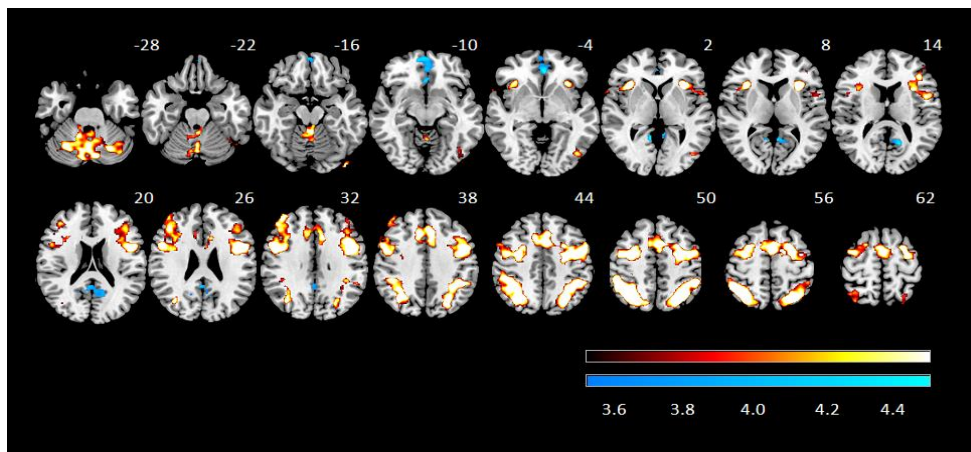
Los pacientes con primeros episodios psicóticos mostraron un patrón similar pero de menor activación que los controles y de no activación de los ganglios basales, el tálamo y el córtex temporal en comparación con los controles (Fig.12)

Además, los pacientes mostraron menor desactivación del córtex frontal anterior medial y el córtex cingulado posterior/precuneus. La falta de desactivación se observó también en amígdala, parahipocampo o hipocampo, polos temporales, ínsula posterior, gyrus angular y córtex pre-postcentral bilateral (Fig.12)





**Figura 11** *Imágenes en controles.*  
 En color rojo se indican las asociaciones positivas (activaciones) durante la tarea n-back 2. En azul se indican las áreas de desactivación. Los números se refieren a las coordenadas z de Talairach de los planos mostrados. El lado derecho de cada imagen representa el lado izquierdo del cerebro. El baremo de color indica las puntuaciones z del análisis por grupos.



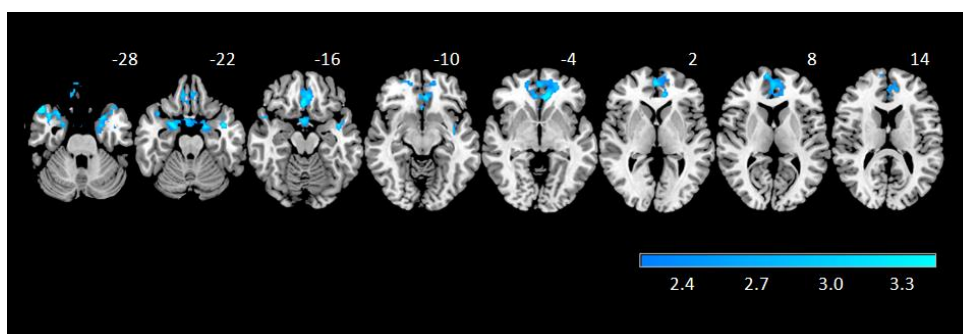
**Figura 12** *Imágenes en PEP.*  
 En color rojo se indican las asociaciones positivas (activaciones) de la tarea n-back 2. En azul se indican las áreas de desactivación. Los números se refieren a las coordenadas z de Talairach de los planos mostrados. El lado derecho de cada imagen representa el lado izquierdo del cerebro. El baremo de color indica las puntuaciones z del análisis por grupos.

*Diferencias entre las imágenes de primeros episodios psicóticos versus controles*

Los pacientes con un primer episodio no muestran diferencias significativas en la hiperactivación de ninguna área cerebral al realizar la tarea de n-back en comparación con los controles. Sí que encontramos diferencias significativas respecto a los sujetos controles, presentando menor desactivación que los controles en dos clústeres contiguos:

**Cluster 1:** Se extiende a ambos polos temporales, parahipocampo bilateral, la amígdala bilateral y la ínsula izquierda [2856 voxels, peak activation in Brodmann area 36, MNI (28,10,-38), z score=4,42, p=2.26 e-06].

**Cluster 2:** Engloba el gyrus recto bilateral, el córtex orbital frontomedial bilateral, el córtex frontomedial superior bilateral y el gyrus cingulado anterior bilateral [2151 voxels, peak activation in Brodmann area 11/10, MNI (-10,38,-2) z score=4.38, p= 4.1 e-05].

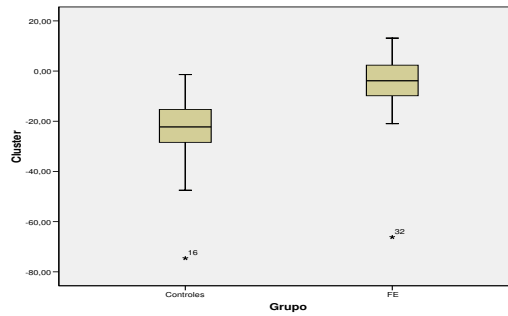


**Figura 13** *Diferencias entre las imágenes en PEP y controles.*  
 Se observan diferencias significativas entre pacientes y controles para la tarea n-back 2 versus estado basal en las áreas de desactivación (azul). Se muestran las coordenadas z de Talairach para estas imágenes. El lado derecho de las imágenes se corresponde con el lado izquierdo del cerebro. Los colores indican el baremo de los valores z del análisis por grupos.

**Tabla 15** *Clústeres con diferencias significativas entre primeros episodios psicóticos y controles*  
 Puntos de activación (z local máxima) en 2-back versus 1-back.

PEP vs Controles	MNI coordenadas				
<i>Cluster 1</i> (4620 voxels; p=2.26e-06)	BA	Z	x	y	z
Lóbulo temporal superior derecho	38	2,92	52	14	-16
Lóbulo temporal superior izquierdo	48	3,76	-40	4	-16
Parahipocampo derecho	34	3,07	20	3	-18
Parahipocampo izquierdo	34	3,63	-14	4	-18
Amígdala derecha	34	2,51	26	6	-16
Amígdala izquierda	34	2,34	-17	2	-18
Ínsula izquierda	48	2,94	-38	-2	-12
<i>Cluster 2</i> (2151 voxels; p=4.13e-05)	BA	Z	x	y	z
Gyrus cingulado anterior derecho	32	2,45	6	44	10
Gyrus cingulado anterior izquierdo	11	3,35	-6	40	2
Córtex frontomedial superior derecho	10	3,37	10	64	12
Córtex frontomedial superior izquierdo	10	2,71	-6	56	14
Córtex orbital frontomedial derecho	11	3,35	4	38	-8
Córtex orbital frontomedial izquierdo	11	3,30	2	26	-10
Gyrus recto derecho	11	3,37	4	34	-16
Gyrus recto izquierdo	11	3,23	-4	38	-16

Cuando realizamos un boxplot con la media de los niveles de activación de los dos grupos (fig. 14) se confirma que existen diferencias entre grupos en la activación del córtex medial frontal y polos temporales bilaterales indicando que existe un fallo para dejar de activar estas zonas por parte de los pacientes con un primer episodio.



**Figura 14** *Boxplot de los niveles medios de activación entre controles y PEP. Los controles desactivan más (valores más negativos) que los primeros episodios psicóticos en 2-back vs estado basal.*

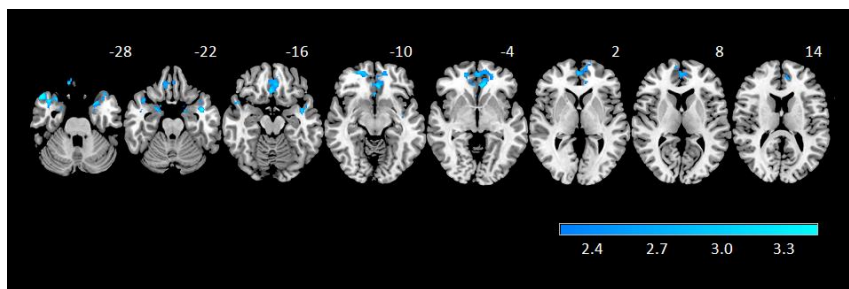
#### *Relación con el grado de realización de la tarea de memoria de trabajo*

Para determinar si los resultados pueden estar influidos por la correcta realización de la tarea, se realiza un nuevo análisis del 2-back versus estado basal entre los controles y los primeros episodios, introduciendo como covariable el valor de realización de la tarea de cada sujeto. Los resultados fueron que el aumento en la dificultad de la tarea de memoria de trabajo no se asoció con ninguna diferencia en la activación entre los pacientes y los controles. Sin embargo, se asoció con diferencias en la desactivación que afectaron a un solo grupo que era similar en tamaño y ubicación a los dos grupos contiguos que se observaron en el contraste entre la espalda y el valor de referencia entre pacientes y controles. En este análisis, el grupo también se extendió a la parte posterior de ambos parahipocampos.

**Cluster 1:** Afecta a ambos polos temporales, parahipocampo bilateral, hipocampo izquierdo, la amígdala bilateral y la ínsula izquierda [1085 voxels, peak activation in Brodmann area 36/36, MNI (-26,10,-36), z score=4,29, p=0.00701].

**Cluster 2:** Se siguen observando diferencias significativas de desactivación de las mismas áreas: el gyrus recto bilateral, el córtex orbital frontomedial bilateral, el córtex frontomedial superior bilateral y el gyrus cingulado anterior bilateral pero se reduce el tamaño [1513 voxels, peak activation in Brodmann area 11/11, MNI (-6,34,-8) z score= 3,60, p= 0.000787].

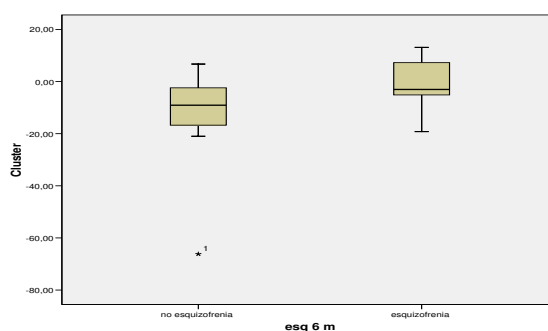
**Cluster 3:** Se separa un pequeño cluster del polo temporal que en las imágenes controles versus primeros episodios psicóticos quedaba englobado en el primer cluster [951 voxels, peak activation in Brodmann area 38/38?, MNI (50,20,-30) z score= 4,16, p= 0.0147].



**Figura 15** *Diferencias entre los PEP y los controles con la realización de la tarea como covariable*  
 Siguen existiendo diferencias en la deactivación de las áreas cerebrales (se muestra en azul). Se muestran las coordenadas  $z$  de Talarach para estas imágenes. El lado derecho de las imágenes se corresponde con el lado izquierdo del cerebro. Los colores indican el baremo de los valores  $z$  del análisis por grupos.

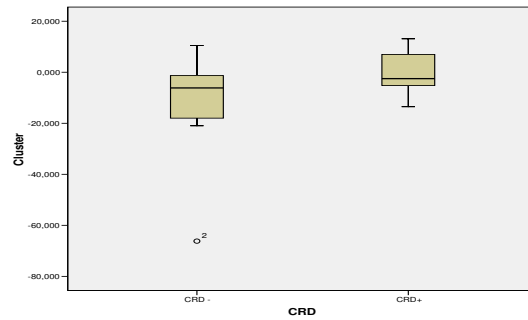
#### Relación con el diagnóstico en el seguimiento

Se compararon los pacientes que durante el seguimiento evolucionaron a cumplir criterios de esquizofrenia DSM-IV ( $n=17$ ), con aquellos que no los cumplían ( $n=10$ ). Se realizó un análisis de la región de interés (ROI) dónde se encontraron diferencias significativas de activación entre el grupo de primeros episodios total y el de controles, encontrándose que existían diferencias significativas ( $t=-2,38$ ;  $p<0,025$ ) entre el grupo que cumplía criterios y el que no a nivel de esta región (córtex medial prefrontal).



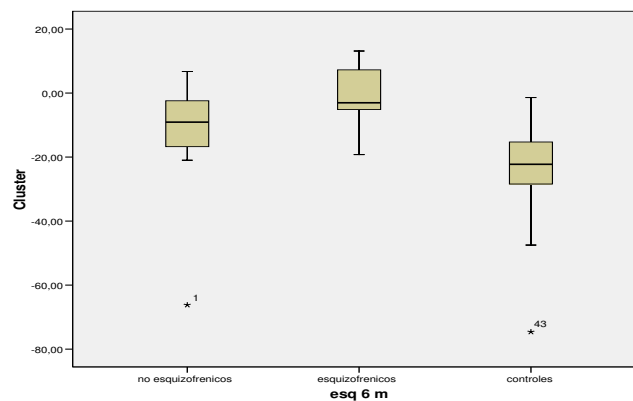
**Figura 16** *Boxplot de PEP que no cumplen criterios DSM-IV de esquizofrenia vs PEP-ESQ.*  
 Datos basados en los niveles medios de activación de cada individuo en 2-back versus estado basal en el área de interés (ROI). Se encuentran diferencias significativas entre los dos grupos

Cuando se realiza el mismo análisis con los primeros episodios que cumplen criterios de investigación de esquizofrenia de Spitzer y col., ( $n=15$ ) y los que no los cumplen ( $n=15$ ), encontramos que también existen diferencias significativas ( $t=-2,17$ ;  $p<0,039$ ) en la deactivación del córtex medial prefrontal



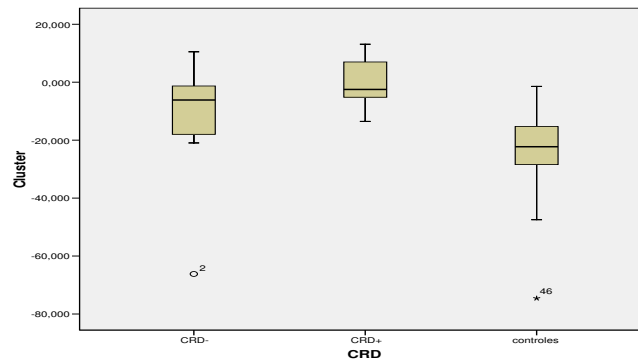
**Figura 17** *Boxplot de PEP (CRD -) no cumplen criterios vs PEP-ESQ (CRD+) cumplen criterios de Spitzer. Datos basados en los niveles medios de activación de cada individuo en 2-back versus estado basal en el área de interés (ROI). Se encuentran diferencias significativas entre los dos grupos.*

Cuando realizamos un análisis estadístico de ANOVA incluyendo el grupo control observamos que existen diferencias significativas entre grupos ( $F= 14.10$ ;  $p<0.001$ ). Los pacientes que cumplen criterios de esquizofrenia durante el seguimiento son los que desactivan menos el área medial frontal, mientras que los pacientes que no cumplen criterios forman un grupo intermedio entre éstos y los controles. Aunque en las pruebas post hoc las diferencias entre grupos dos a dos solo son significativas entre los controles y los pacientes con esquizofrenia ( $p<0.001$ ), no llegan a ser significativas entre los controles y los pacientes sin esquizofrenia ( $p=0.16$ ), ni entre los pacientes con y sin esquizofrenia ( $p=0.064$ ).



**Figura 18** *Boxplot de PEP no ESQ DSM-IV vs PEP-ESQ que sí los cumplen vs controles. Datos basados en los niveles medios de activación de cada individuo en 2-back versus estado basal en el área de interés (ROI).*

En el caso de los pacientes que cumplen criterios de investigación de Spitzer, se observan diferencias entre grupos ( $F=14,84$ ;  $p<0.0001$ ). En las pruebas pot hoc vemos que existen diferencias significativas entre los controles y los pacientes que cumplen criterios ( $p<0.0001$ ) y también entre los controles y los pacientes que no cumplen los criterios ( $p=0.02$ ), pero no entre los dos grupos de pacientes ( $p=0.11$ ).



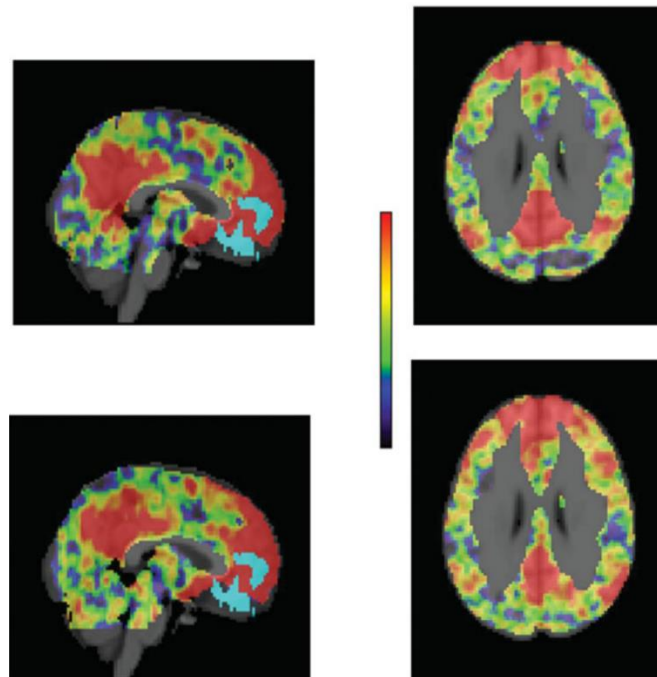
**Figura 19** *Boxplot de PEP (CRD-) vs PEP-ESQ (CRD+) según criterios de Spitzer vs controles.*

*Datos basados en los niveles medios de activación de cada individuo en 2-back versus estado basal en el área de interés (ROI)*

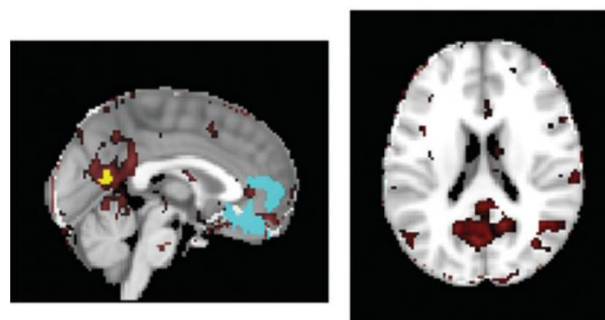
### 2.4.3. Resultados de neuroimagen: Análisis de conectividad

En primer lugar, examinamos la conectividad mediante un análisis de ROI correspondiente a los dos clústeres frontales, donde se encontraron diferencias significativas en la desactivación entre los pacientes afectados de un primer episodio psicótico y los controles en 2-back vs basal. La Fig. 20 muestra los mapas de conectividad promedio de este clúster de desactivación en cada uno de los grupos. Tanto en los pacientes como en los controles, se encontraron altos niveles de conectividad entre las áreas que forman la DMN, el giro cingulado posterior/precuneus, y el giro angular con extensiones a otras partes de la corteza parietal bilateral. Además, se observó una alta conectividad con áreas adyacentes al clúster medial frontal, incluyendo la corteza orbitofrontal, el hipocampo y la amígdala, los giros fusiformes y la superficie inferior de los lóbulos temporales.

La comparación de la conectividad mediante ROI del área frontal medial entre los pacientes con un primer episodio y los controles reveló varios clústeres con diferencias entre ellos. El más grande estaba ubicado en el precuneus (MNI: 2, -60, 14;  $p=2.56 \times 10^{-5}$ ) con un pico de reducción de la conectividad en los pacientes de -0.10 unidades de coherencia parcial. La Fig.21 muestra la localización de este clúster (en amarillo) sobrepuesto en una imagen exploratoria que muestra áreas con reducciones de conectividad superiores a 0,04 en los pacientes (en rojo). Otro clúster con conectividad reducida en los pacientes (diferencia: -0.09) se observó en la corteza orbitofrontal izquierda, pars triangularis (MNI: -36, 30, 8;  $p = 0.04$ ). Además, se detectó un tercer clúster, que mostró un aumento significativo de la conectividad en los pacientes (diferencia: 0,12), localizado en el giro precentral derecho (MNI: 44, -14, -38;  $p = 0,0005$ ).



**Figura 20** *Resultados análisis de conectividad I.*  
 Promedios de imágenes de conectividad para los controles y pacientes con un primer episodio mediante análisis de una región de interés (ROI, representada aquí en cian) basada en el clúster medial donde hubo diferencias significativas entre los grupos en el estudio de desactivación (2-back versus línea de base). El lado izquierdo de la imagen representa el lado izquierdo del cerebro.



**Figura 21** *Resultados análisis de conectividad II.*  
 Áreas del cerebro (mostradas en rojo) que, tras una resta entre las dos imágenes promedio mostradas en la Fig.20, mostraron una reducción en la conectividad  $> 0.04$  (medida en unidades de coherencia parcial) en los pacientes. El clúster en el precuneus (mostrado en amarillo) es donde las diferencias alcanzaron significación en  $p = 0.05$  corregido. El lado izquierdo de la imagen representa el lado izquierdo del cerebro.

#### **2.4.4. Relación con variables clínicas, cognitivas y con la realización de la tarea**

Se realiza un análisis de correlaciones de la región de interés que presenta fallo en la deactivación con diferentes variables. No se encuentra que exista correlación con ninguno de los síndromes clínicos ni positivo ( $r=-0,11$ ,  $p=0,57$ ), ni negativo ( $r=0,18$ ,  $p=0,33$ ) ni desorganizado ( $r=0,22$ ,  $p=0,56$ ). Tampoco se encuentra correlación con variables neuropsicológicas en las puntuaciones de la prueba BADS ( $r=-0,15$ ,  $p=0,51$ ) ni con las puntuaciones del test WMS ( $r=-0,15$ ,  $p=0,50$ ). La realización de la tarea tampoco correlaciona con la región de interés ( $r=-0,13$ ,  $p=0,5$ ).





## 2.5. DISCUSIÓN

En el presente estudio los pacientes con un primer episodio psicótico no presentaron áreas de hipoactivación significativas respecto a los controles durante la realización de una tarea de memoria de trabajo. A pesar de esto, presentaron un fallo de desactivación, principalmente en el córtex prefrontal medial.

El hecho de no haber encontrado diferencias en forma de hipoactivación en el córtex prefrontal en los pacientes respecto a los controles es diferente de los hallazgos descritos, en general en la esquizofrenia. La hipofrontalidad tanto en reposo como durante la realización de tareas cognitivas está bien aceptada como ha sido documentado en varios metaanálisis (199,208). Aunque nuestros resultados son consistentes con el balance de la evidencia de otros estudios de primeros episodios psicóticos. Además en el metaanálisis de Hill y col. (199) cuando analizaron los estudios usando la técnica de región de interés no encontraron evidencia de hipofrontalidad en los pacientes con esquizofrenia con menos de dos años de evolución de la enfermedad. Además, los estudios de IRMf de primeros episodios psicóticos que han utilizado tareas cognitivas han encontrado reducción de la actividad prefrontal (260–263,267,268) son superados en número por aquellos que han tenido resultados negativos o marginales (207,244,269–271,277,335).

Por otro lado, se encontraron diferencias entre los pacientes con primeros episodios psicóticos y los controles en una amplia área que incluía el córtex frontal medial inferior y que se extendía hacia ambos polos temporales y al giro parahipocampal. Los análisis de box-plot indicaron que esta diferencia representaba un fallo de desactivación de esta región por parte de los pacientes. Como se ha indicado en la introducción de este trabajo varios estudios han encontrado un fallo en la desactivación del córtex prefrontal medial en pacientes con esquizofrenia (214,236,244,336,337). Este fallo en la desactivación no había sido antes reportado en primeros episodios psicóticos. Aunque, se había descrito hiperactivación en algunas áreas prefrontales mediales (244,261,263) y es posible que en realidad algunos de estos hallazgos pudiesen en realidad reflejar un fallo en la desactivación, dado que naturaleza de la sustracción en los análisis de IRMf ha podido detectar las medias de mayor activación y las de reducción de desactivación como una aparente hiperactivación (211)

El fallo en la desactivación a nivel de la corteza frontal medial implica que existiría un disfunción de la DMN en los primeros episodios psicóticos. Este hallazgo se vería reforzado por las alteraciones detectadas con los análisis de conectividad. La conectividad fue significativamente menor en los pacientes, respecto a los controles, en parte de la corteza cingulada posterior/precuneus. Actualmente la investigación de la conectividad de la DMN en la

esquizofrenia es un amplio campo de estudio, pero, la naturaleza precisa de la disfunción sigue siendo un tema de debate. Los estudios de conectividad han encontrado tanto disminución (338–340) como incrementos de la conectividad (244,247,250,341).

Se ha teorizado que las diferencias detectadas de activaciones y desactivaciones entre los pacientes y los controles en los estudios que usan paradigmas cognitivos se podrían explicar por las diferencias en el rendimiento al realizar la tarea (241), en consonancia con las tesis de otros autores que postulaban que los pacientes necesitarían activar más recursos cognitivos para conseguir el mismo resultado que los controles y que, sí, serían capaces de desactivar las áreas que forman la DMN cuando el rendimiento es igual que el grupo control. En este estudio, al controlar los resultados con el rendimiento en la realización de la tarea, aunque el tamaño de las áreas que presentan diferencias significativas de desactivación se reduce, observamos que los pacientes siguen presentando un fallo en la capacidad para dejar de activar el área prefrontal medial. En otro reciente estudio de primeros episodios psicóticos también encontraron que al controlar los resultados por el rendimiento en la tarea el fallo en la desactivación del córtex prefrontal se mantenía (342).

El fracaso de la desactivación se ha descrito también en otras zonas cerebrales, como los polos temporales, el giro parahipocampal, el hipocampo y la amígdala. Aunque los conceptos actuales de la DMN incluirían el hipocampo y el giro parahipocampal (216,217), la participación prominente de los polos temporales debería considerarse atípica y es difícil especular sobre lo que podría significar este hallazgo. Pero, es interesante observar que el fracaso de la desactivación en otras áreas se ha descrito en pacientes con esquizofrenia en otros estudios: en el giro fusiforme bilateralmente en un grupo mixto de pacientes mientras realizaban una tarea de fluidez verbal estimulada (343) y en la región temporoparietal derecha (271).

El fallo de la desactivación del área frontal medial que encontramos en este estudio no se correlacionó significativamente con los síntomas positivos, negativos o de desorganización. Este hallazgo podría reflejar, de hecho, como se ha indicado en la introducción de este trabajo que las relaciones entre las alteraciones funcionales cerebrales y la sintomatología no han sido hasta ahora establecidas de forma sólida. Además, el tamaño de la muestra en este estudio fue relativamente pequeño. Más específicamente, la anormalidad encontrada en los pacientes con un primer episodio, el fracaso de la desactivación, no se ha relacionado de manera consistente con los síntomas en estudios previos realizados en la esquizofrenia. Por un lado, Whifield-Gabrieli y col. (244) encontraron correlación significativa entre el fallo en la desactivación y los síntomas totales, los síntomas positivos y los negativos en su muestra de 13 pacientes, mientras que Pomarol-Clotet y McKenna no encontraron relaciones significativas con ningún tipo de síntomas en su estudio de 32 pacientes.

Tampoco el fallo de la desactivación del área frontal medial se correlacionó significativamente con las variables cognitivas estudiadas. Estos hallazgos en línea con los del estudio de Ortíz-Gil (310) en el que encontraron que mientras que los pacientes deteriorados cognitivamente presentaron un amplio clúster de menor activación prefrontal en comparación con los que estaban preservados cognitivamente, no presentaron diferencias respecto al fallo de la desactivación que estaba presente en los dos grupos. Una interpretación de estos hallazgos podría ser que, a diferencia de la hipofrontalidad, el fracaso de la desactivación representaría un marcador de rasgo para la esquizofrenia, es decir, una anomalía que estaría presente independientemente del estadio de la enfermedad y no estaría relacionada con sus características clínicas. Avalaría esta teoría el hecho de que se haya descrito un fallo en la desactivación similar a los pacientes con esquizofrenia, aunque en menor grado, en familiares de estos (240) y también se han encontrado alteraciones de la conectividad de la DMN en familiares de pacientes con primeros episodios psicóticos (344).

Este estudio encontró que el fracaso en la desactivación es más marcado en los pacientes con un primer episodio en los que posteriormente se confirmó el diagnóstico de esquizofrenia (criterios DSM-IV) y/o mostraron los síntomas principales del trastorno, como alucinaciones auditivas, múltiples delirios y síntomas de primer rango en la presentación inicial (es decir, cumplieron con los criterios RDC para la esquizofrenia). Esto parece sugerir que el fracaso de la desactivación puede ser un marcador de especificidad de la enfermedad. En consonancia con otros estudios de primeros episodios psicóticos en los que se confirmó el diagnóstico de esquizofrenia (244). Y en esta misma línea, un estudio de nuestro grupo, reveló que el fracaso en la desactivación de áreas prefrontales mediales en pacientes con esquizofrenia resultaría tener mayor poder de discriminación para distinguirlos del grupo control, que el hallazgo de hipoactivación prefrontal (342).



# **CONCLUSIONES Y LIMITACIONES**

---



## CONCLUSIONES

---

Los resultados del primer estudio no mostraron diferencias de volumen de materia gris entre los pacientes con un primer episodio psicótico y el grupo control. En cambio, sí que revelaron una pérdida de volumen en amplias zonas de la sustancia blanca, que afectan al cuerpo calloso y los tractos que conectan las regiones frontales y temporales, zonas clave implicadas en la fisiopatología de la esquizofrenia. Estas alteraciones descritas en la sustancia blanca estarían ya presentes en las fases iniciales de la psicosis, pudiendo preceder a las alteraciones de sustancia gris, o bien constituir un subgrupo de pacientes.

En el segundo estudio, los análisis de las imágenes de la actividad cerebral durante la realización de una tarea de memoria de trabajo, no mostraron áreas de hipoactivación ni de hiperactivación al comparar las imágenes entre los pacientes con un primer episodio psicótico no afectivo y el grupo control. El hallazgo principal de este estudio fue que se evidenció la existencia de un fracaso para dejar de activar especialmente el córtex prefrontal medial por parte de los pacientes en relación con la tarea. Este hallazgo refleja una disfunción de la red neuronal por defecto, dado que esta zona se ha descrito como uno de los núcleos clave de esta red.

Los hallazgos de estos dos estudios coinciden al identificar un menor volumen de sustancia blanca en áreas adyacentes al córtex prefrontal medial, descrito como disfuncional en los pacientes con primeros episodios psicóticos. Por lo que desde un análisis multimodal se ha coincidido en localizar una alteración tanto estructural como funcional del núcleo anterior de la red neuronal por defecto que está presente en las fases tempranas de la psicosis. Los análisis de conectividad funcional de nuestro estudio avalarían los resultados de una disfunción de la red neuronal por defecto dado que muestran diferencias en la conectividad del área prefrontal con zonas posteriores de la red neuronal por defecto.

Hay que destacar que la disfunción descrita del núcleo anterior de la DMN, no se relacionó con la sintomatología, ni con las variables cognitivas y tampoco con la realización de la tarea. En cambio, sí que se observó que el fracaso de la desactivación de este núcleo era más marcado en los pacientes con un primer episodio en los que posteriormente se confirmó el diagnóstico de esquizofrenia (tanto por criterios DSM-IV como RDC). Por tanto, el fracaso en la desactivación de esta red, podría ser un marcador de especificidad de la enfermedad, es decir, que parecería identificar pacientes que mostrarían características asociadas con la progresión a la esquizofrenia al no asociarse con otras características clínicas, por lo que sería un marcador de rasgo y no de estado para la esquizofrenia.





## LIMITACIONES

---

El grupo de pacientes estudiado seguía tratamiento antipsicótico por lo que esto podría ser una limitación al evaluar los resultados.

Otra limitación para considerar en este estudio sería que los datos de las imágenes se realizaron con resonancia magnética de alta resolución de 1.5 Tesla, por lo que los estudios que usen más alta resolución pueden ser capaces de detectar diferencias más sutiles.

El hallazgo de que las alteraciones funcionales cerebrales han sido más prominentes en los pacientes que cumplían criterios de esquizofrenia, indica que la heterogeneidad de la muestra de primeros episodios psicóticos puede ser una limitación a la hora de evaluar los resultados.



## FUTURAS INVESTIGACIONES

---

La esquizofrenia se ha considerado que puede estar englobando diferentes trastornos con bases etiológicas diferentes, y patrones neurobiológicos distintos. Por este motivo, la posibilidad de realizar estudios con sub-muestras de pacientes con esquizofrenia, en función de la afectación específica de ciertas áreas cognitivas o de la presencia de ciertos síntomas o incluso de la presencia de determinadas alteraciones genéticas sería una línea para futuras investigaciones.

La población de primeros episodios psicóticos no afectivos es una entidad más heterogénea que la esquizofrenia por lo que en futuros estudios sería importante distinguir entre los grupos diagnósticos que conforman los primeros episodios psicóticos.

Por otro lado, también sería interesante replicar este estudio con pacientes sin tratar y con una mayor resolución de las imágenes.

El papel que puede estar jugando en la fisiopatología de la esquizofrenia la red neuronal por defecto es un tema de debate en la actualidad. Este estudio aporta evidencia de que existe una disfunción de esta red en las fases iniciales de la psicosis, pero desconocemos cómo esta disfunción progresa a lo largo de la evolución de la esquizofrenia, por ello los estudios de seguimiento o cohortes serán de gran utilidad para responder a esta pregunta.



## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Kraepelin E. Dementia praecox. Trans in J. Cutting and M. Shepherd (Eds.) (1987), The clinical roots of the schizophrenia concept, pp. 13-24. Cambridge: Cambridge University Press. 1909.
2. Shorter E. The history of nosology and the rise of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [Internet]. 2015 [cited 2019 Jul 8].
3. Berrios GE, Fernández L. Problemas conceptuales en la investigación de trastornos esquizofrénicos. Rev la Asoc Española Neuropsiquiatría. 1996;16:451–68.
4. Bleuler E. Dementia praecox or the group of schizophrenias (trans J. Zinkin, 1950). New York: International Universities Press. 1911.
5. Jaspers K. Psicopatología General. S.L. Fondo de cultura económica de España, editor. 2014. 962 p.
6. Schneider K. Klinische Psychopathologie. Thieme, Stuttgart; 1950.
7. Cooper J, Kendall R, Gurland B. Psychiatric diagnosis in New York and London: a comparative study of mental hospital admissions. Oxford Univ Press Inst Psychiatry, Maudsley Monogr. 1972;(20).
8. Strauss JS, Carpenter WT, Bartko JJ. The diagnosis and understanding of schizophrenia. Summary and conclusions. Schizophr Bull. 1974;(11):70–80.
9. Crow TJ. Neurohumoural and structural changes in schizophrenia: two dimensions of pathology. Prog Brain Res. 1982;55:407–17.
10. Andreasen NC, Olsen S. Negative vs Positive schizophrenia: definition and validation. Arch Gen Psychiatry. 1982;(39):789-794.
11. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. Br J Psychiatry Suppl. 1989 Nov;(7):49–58.
12. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. Schizophr Bull. 1987 Jan 1;13(2):261–76.

13. Liddle PF. Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction. *Psychol Med.* 1987;17(1):49–57.
14. Andreasen NC, Arndt S, Alliger R, Miller D, Flaum M. Symptoms of schizophrenia. Methods, meanings, and mechanisms. *Arch Gen Psychiatry.* 1995;52(5):341–51.
15. Thompson PA, Meltzer HY. Positive, negative, and disorganisation factors from the schedule for affective disorders and schizophrenia and the present state examination. A three-factor solution. *Br J Psychiatry.* 1993;163(SEPT.):344–51.
16. Cuesta MJ, Peralta V, Serrano JF. Nuevas perspectivas en la psicopatología de los trastornos esquizofrénicos. *An Sis San Navarra.* 2000;23:37–50.
17. Pomarol-Clotet E, Salvador R, Murray G, Tandon S, McKenna PJ. Are there valid subtypes of schizophrenia? A grade of membership analysis. *Psychopathology.* 2010;43(1):53–62.
18. Stilo SA, Murray RM. The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge [Internet]. Vol. 12, *Dialogues Clin Neurosci.* 2010 [cited 2019 Jul 7].
19. Jablensky A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects [Internet]. Vol. 12, *Dialogues Clin Neurosci.* 2010 [cited 2019 Jul 7].
20. Jongsma HE, Turner C, Kirkbride JB, Jones PB. Articles International incidence of psychotic disorders, 2002-17: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 4, *The Lancet Public Health.* 2019 [cited 2019 Jul 7].
21. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiol Rev.* 2008 May 14;30(1):67–76.
22. Aleman A, Kahn RS, Selten JP. Sex Differences in the Risk of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 Jun 1;60(6):565.
23. Malla A, Payne J. First-episode psychosis: psychopathology, quality of life, and functional outcome. *Schizophr Bull.* 2005 Jul 27;31(3):650–71.
24. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, “Just the Facts” What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res.* 2008 Jul 1;102(1–3):1–18.
25. DeLisi LE. Reviewing the “Facts about Schizophrenia”: A possible or impossible task?

- Schizophr Res. 2008 Jul 1;102(1–3):19–20.
26. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet* (London, England). 2016 Jul 2;388(10039):86–97.
  27. Gottesman II. Schizophrenia genesis: The origins of madness. A series of books in psychology. 1991. xiii, 296.
  28. Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Davies NJ, et al. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Feb;56(2):162–8.
  29. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a Complex Trait. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Dec 1;60(12):1187.
  30. B. Arias and M. Fatjó-Vilas. Esquizofrenia: viejos retos, nuevos conocimientos. ¿Qué puede aportar la genética al conocimiento de la esquizofrenia? Editorial Glosa S.L.; 2017.
  31. Sklar P. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia The International Schizophrenia Consortium 1. *Nature*. 2008;455(7210):237–41.
  32. Williams NM, Preece A, Spurlock G, Norton N, Williams HJ, Zammit S, et al. Support for genetic variation in neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2003 May 16;8(5):485–7.
  33. Schwab SG, Knapp M, Mondabon S, Hallmayer J, Borrmann-Hassenbach M, Albus M, et al. Support for Association of Schizophrenia with Genetic Variation in the 6p22.3 Gene, Dysbindin, in Sib-Pair Families with Linkage and in an Additional Sample of Triad Families [Internet]. Vol. 72, *Am. J. Hum. Genet*. 2003 [cited 2018 Aug 18].
  34. R Blackwood DH, Fordyce A, Walker MT, St Clair DM, Porteous DJ, Muir WJ. Schizophrenia and Affective Disorders-Cosegregation with a Translocation at Chromosome 1q42 That Directly Disrupts Brain-Expressed Genes: Clinical and P300 Findings in a Family [Internet]. Vol. 69, *Am. J. Hum. Genet*. 2001 [cited 2018 Aug 18].
  35. Fan J-B, Zhang C-S, Gu N-F, Li X-W, Sun W-W, Wang H-Y, et al. Catechol-O-methyltransferase gene Val/Met functional polymorphism and risk of schizophrenia: A large-scale association study plus meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2005 Jan 15;57(2):139–44.



36. Mirnics K, Lewis DA. Genes and subtypes of schizophrenia. *Trends Mol Med*. 2001 Jul;7(7):281–3.
37. Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry*. 2005 Jan 20;10(1):40–68.
38. Tiwari AK, Zai CC, Müller DJ, Kennedy JL. Genetics in schizophrenia: where are we and what next? *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(3):289–303.
39. Europe PMC Funders Group. Biological Insights From 108 Schizophrenia-Associated Genetic Loci. *Nature*. 2014;511(7510):421–7.
40. Walton E, Geisler D, Lee P, Hass J, Turner JA, Liu J, et al. Prefrontal Inefficiency Is Associated With Polygenic Risk for Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2014;40(6):1263–71.
41. Alnæs D, Kaufmann T, van der Meer D, Córdova-Palomera A, Rokicki J, Moberget T, et al. Brain Heterogeneity in Schizophrenia and Its Association With Polygenic Risk. *JAMA Psychiatry*. 2019 Jul 1;76(7):739.
42. Terwisscha van Scheltinga A, Bakker SC, van Haren NE, Derks EM, Buizer-Voskamp E, Boos HB, et al. Genetic schizophrenia risk variants jointly modulate total brain and white matter volume Psychiatric Genome-wide association study (GWAS) Consortium. *Biol Psychiatry*. 2013;73(6):525–31.
43. Oertel-Knöchel V, Lancaster TM, Knöchel C, Stäblein M, Storchak H, Reinke B, et al. Schizophrenia risk variants modulate white matter volume across the psychosis spectrum: Evidence from two independent cohorts. 2015;7:764–70.
44. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet*. 2007 Apr;8(4):253–62.
45. Hultman CM, Öhman A, Cnattingius S, Wieselgren I-M, Lindström LH. Prenatal and neonatal risk factors for schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1997 Feb 3;170(2):128–33.
46. Kendell RE, McInnery K, Juszczak E, Bain M. Obstetric complications and schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2000 Jun 2;176(6):516–22.
47. Fruntes V, Limosin F. Schizophrenia and viral infection during neurodevelopment: a pathogenesis model? *Med Sci Monit*. 2008 Jun;14(6):RA71-77.

48. Nilsson E, Ståhlberg G, Lichtenstein P, Cnattingius S, Olausson PO, Hultman CM. Fetal Growth Restriction and Schizophrenia: A Swedish Twin Study. *Twin Res Hum Genet.* 2005 Aug 1;8(4):402–8.
49. Dalman C. [Obstetric complications and risk of schizophrenia. An association appears undisputed, yet mechanisms are still unknown]. *Lakartidningen.* 2003 May 28;100(22):1974–9.
50. Hambrecht M, Häfner H. Cannabis, Vulnerability, and the Onset of Schizophrenia: An Epidemiological Perspective. *Aust New Zeal J Psychiatry.* 2000 Jun 26;34(3):468–75.
51. Lewis DA, Levitt P. Schizophrenia as a Disorder of Neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci.* 2002 Mar 28;25(1):409–32.
52. Chan RCK, Cui H, Chu M, Zhang T, Wang Y, Wang Y, et al. Neurological soft signs precede the onset of schizophrenia: a study of individuals with schizotypy, ultra-high-risk individuals, and first-onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2018 Feb;268(1):49–56.
53. Bramon E, Walshe M, McDonald C, Martín B, Touloupoulou T, Wickham H, et al. Dermatoglyphics and Schizophrenia: A meta-analysis and investigation of the impact of obstetric complications upon a–b ridge count. *Schizophr Res.* 2005 Jun 15;75(2–3):399–404.
54. Cannon TD, Bearden CE, Hollister JM, Rosso IM, Sanchez LE, Hadley T. Childhood Cognitive Functioning in Schizophrenia Patients and Their Unaffected Siblings: A Prospective Cohort Study. *Schizophr Bull.* 2000 Jan 1;26(2):379–93.
55. Lieberman JA. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? a clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry.* 1999 Sep 15;46(6):729–39.
56. Sun D, Phillips L, Velakoulis D, Yung A, McGorry PD, Wood SJ, et al. Progressive brain structural changes mapped as psychosis develops in “at risk” individuals. *Schizophr Res.* 2009 Mar;108(1–3):85–92.
57. Rimol LM, Nesvåg R, Hagler DJ, Bergmann Ø, Fennema-Notestine C, Hartberg CB, et al. Cortical Volume, Surface Area, and Thickness in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry.* 2012 Mar 15;71(6):552–60.

58. Bora E, Fornito A, Radua J, Walterfang M, Seal M, Wood SJ, et al. Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: A multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophr Res.* 2011 Apr 1;127(1–3):46–57.
59. Haijma S V., Van Haren N, Cahn W, Koolschijn PCMP, Hulshoff Pol HE, Kahn RS, et al. Brain volumes in schizophrenia: A meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull.* 2013;39(5):1129–38.
60. Andreasen NC, Nopoulos P, Magnotta V, Pierson R, Ziebell S, Ho B-C. Progressive brain change in schizophrenia: a prospective longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2011 Oct 1;70(7):672–9.
61. Pouget JG, Han B, Wu Y, Mignot E, Ollila HM, Barker J, et al. Cross-disorder analysis of schizophrenia and 19 immune-mediated diseases identifies shared genetic risk. *Hum Mol Genet.* 2019 Jun 18;
62. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-Analysis of Cytokine Alterations in Schizophrenia: Clinical Status and Antipsychotic Effects. *Biol Psychiatry.* 2011 Oct 1;70(7):663–71.
63. Upthegrove R, Manzanares-Teson N, Barnes NM. Cytokine function in medication-naive first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2014 May;155(1–3):101–8.
64. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry.* 2016 Dec 23;21(12):1696–709.
65. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature.* 2014 Jul 22;511(7510):421–7.
66. Howes OD, McCutcheon R, Owen MJ, Murray RM. The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2017;81(1):9–20.
67. Hany M, Rehman B, Chapman J. Schizophrenia [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2019 [cited 2019 Jul 10].
68. Owen F, Cross AJ, Crow TJ, Longden A, Poulter M, Riley GJ. Increased dopamine-

- receptor sensitivity in schizophrenia. *Lancet* (London, England). 1978 Jul 29;2(8083):223–6.
69. Seeman P, Lee T, Chau-Wong M, Wong K. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*. 1976 Jun;261(5562):717–9.
  70. Laruelle M. Imaging dopamine transmission in schizophrenia. A review and meta-analysis. *Q J Nucl Med*. 1998 Sep;42(3):211–21.
  71. Chen KC, Yang YK, Howes O, Lee IH, Landau S, Yeh TL, et al. Striatal dopamine transporter availability in drug-naïve patients with schizophrenia: a case-control SPECT study with [(99m)Tc]-TRODAT-1 and a meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2013 Mar;39(2):378–86.
  72. Zubieta J-K, Taylor SF, Huguelet P, Koeppe RA, Kilbourn MR, Frey KA. Vesicular monoamine transporter concentrations in bipolar disorder type I, schizophrenia, and healthy subjects. *Biol Psychiatry*. 2001 Jan 15;49(2):110–6.
  73. Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Aug;69(8):776–86.
  74. Brugger SP, Howes OD. Heterogeneity and Homogeneity of Regional Brain Structure in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2017 Nov 1;74(11):1104.
  75. Slifstein M, van de Giessen E, Van Snellenberg J, Thompson JL, Narendran R, Gil R, et al. Deficits in prefrontal cortical and extrastriatal dopamine release in schizophrenia: a positron emission tomographic functional magnetic resonance imaging study. *JAMA psychiatry*. 2015 Apr;72(4):316–24.
  76. Stone JM, Morrison PD, Pilowsky LS. Review: Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia — a synthesis and selective review. *J Psychopharmacol*. 2007 Jun 4;21(4):440–52.
  77. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1991;148(10):1301–8.
  78. Krystal Karper, LP., Seibyl, JP., Freeman, GK., Delaney, R., Bremner, JD., Heninger, GR., Bowers, MB Jr., Charney, DS. JH. Subanesthetic effects of the NMDA antagonist,

- ketamine, in humans: psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine effects. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(3):199–214.
79. Lahti AC, Weiler MA, Michaelidis T, Parwani A, Tamminga CA. Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 2001;25(4):455–67.
  80. Pomarol-Clotet E, Honey GD, Murray GK, Corlett PR, Absalom AR, Lee M, et al. Psychological effects of ketamine in healthy volunteers. Phenomenological study. *Br J Psychiatry*. 2006;189:173–9.
  81. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *J Psychopharmacol*. 2015 Feb;29(2):97–115.
  82. Catts VS, Lai YL, Weickert CS, Weickert TW, Catts S V. A quantitative review of the postmortem evidence for decreased cortical N-methyl-d-aspartate receptor expression levels in schizophrenia: How can we link molecular abnormalities to mismatch negativity deficits? *Biol Psychol*. 2016;116:57–67.
  83. Hu W, Macdonald ML, Elswick DE, Sweet RA. The glutamate hypothesis of schizophrenia: Evidence from human brain tissue studies. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1338(1):38–57.
  84. De Deurwaerdère P, Di Giovanni G. Serotonergic modulation of the activity of mesencephalic dopaminergic systems: Therapeutic implications. *Prog Neurobiol*. 2017 Apr 1;151:175–236.
  85. Abel KM, O’Keane V, Murray RM. Enhancement of the Prolactin Response to d-Fenfluramine in Drug-Naive Schizophrenic Patients. *Br J Psychiatry*. 1996 Jan 2;168(1):57–60.
  86. Monteleone P, Tortorella A, Borriello R, Cassandro P, Maj M. Prolactin hyperresponsiveness to D-fenfluramine in drug-free schizophrenic patients: a placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*. 1999 Jun 15;45(12):1606–11.
  87. Weinberger DR, Berman KF, Chase TN. Mesocortical dopaminergic function and human cognition. *Ann N Y Acad Sci*. 1988 Oct;537(1 The Mesocorti):330–8.
  88. Weinberger DR, Lipska BK. Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophr Res*. 1995 Aug 1;16(2):87–110.

89. Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin<sub>2</sub> pKi values. *J Pharmacol Exp Ther*. 1989 Oct;251(1):238–46.
90. Eggers AE. A serotonin hypothesis of schizophrenia. *Med Hypotheses*. 2013 Jun 1;80(6):791–4.
91. Selvaraj S, Arnone D, Cappai A, Howes O. Alterations in the serotonin system in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of postmortem and molecular imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 Sep;45:233–45.
92. Lewis DA. Neuroplasticity of excitatory and inhibitory cortical circuits in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(3):269–80.
93. Yang Y, Fung SJ, Rothwell A, Tianmei S, Weickert CS. Increased interstitial white matter neuron density in the dorsolateral prefrontal cortex of people with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2011 Jan 1;69(1):63–70.
94. Lewis DA, Curley AA, Glausier JR, Volk DW. Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Trends Neurosci*. 2012 Jan;35(1):57–67.
95. Schmidt MJ, Mirnic K. Neurodevelopment, GABA system dysfunction, and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2015 Jan;40(1):190–206.
96. David AS, Bedford N, Wiffen B, Gilleen J, Saxe R, Offen S, et al. Failures of metacognition and lack of insight in neuropsychiatric disorders. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012;367(1594):1379–90.
97. Payne RW. Cognitive abnormalities. In H.J. Eysenck (Ed.), *Handbook of abnormal psychology*. London: Pitman. 1973. p. 420–83.
98. Goldstein G. Cognitive and perceptual differences between schizophrenics and organics. *Schizophr Bull*. 1978;4(2):160–85.
99. Heaton RK, Baade LE, Johnson KL. Neuropsychological test results associated with psychiatric disorders in adults. *Psychol Bull*. 1978;85(1):141–62.
100. Malec J. Neuropsychological assessment of schizophrenia versus brain damage: A review. *J Nerv Ment Dis*. 1978;166(7):507–16.

101. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. 1998;12(3):426–45.
102. Fioravanti M, Carlone O, Vitale B, Cinti ME, Clare L. A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. Vol. 15, *Neuropsychology Review*. 2005. p. 73–95.
103. Palmer BW, Dawes SE, Heaton RK. What do we know about neuropsychological aspects of schizophrenia? Vol. 19, *Neuropsychology Review*. 2009. p. 365–84.
104. Reichenberg A, Harvey PD. “Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings”: Correction. *Psychol Bull*. 2008;134(3):382–382.
105. Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry*. 1986;43(2):114–24.
106. Goldman-Rakic PS. Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994 Nov;6(4):348–57.
107. Servan-Schreiber D, Cohen JD, Steingard S. Schizophrenic Deficits in the Processing of Context. *Arch Gen Psychiatry*. 1996 Dec 1;53(12):1105.
108. Gold JM, Carpenter C, Randolph C, Goldberg TE, Weinberger DR. Auditory Working Memory and Wisconsin Card Sorting Test Performance in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Feb 1;54(2):159.
109. Glahn DC, Cannon TD, Gur RE, Ragland JD, Gur RC. Working memory constrains abstraction in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2000 Jan 1;47(1):34–42.
110. Frith CD, Leary J, Cahill C, Johnstone EC. Performance on psychological tests. Demographic and clinical correlates of the results of these tests. *Br J Psychiatry Suppl*. 1991 Oct;(13):26–9, 44–6.
111. Cuesta MJ, Peralta V. Cognitive disorders in the positive, negative, and disorganization syndromes of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1995 Oct 16;58(3):227–35.
112. O’Leary D, Flaum M, Kesler ML, Flashman LA, Arndt S, Andreasen NC. Cognitive

- Correlates of the Negative, Disorganized, and Psychotic Symptom Dimensions of Schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000 Feb 1;12(1):4–15.
113. Feighner JP, Robins E, Guze SB, Woodruff RA, Winokur G, Munoz R. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry*. 1972 Jan;26(1):57–63.
  114. Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1978 Jun;35(6):773–82.
  115. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV. In Washington: American Psychiatric Association.XXXVII; 2000. p. 943.
  116. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res*. 2013 Oct;150(1):3–10.
  117. CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento. Madrid: Meditor; 1992.
  118. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Sep;45(9):789–96.
  119. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*. 2005 Jan 3;10(1):79–104.
  120. Lally J, MacCabe JH. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. *Br Med Bull*. 2015 Jun 1;114(1):169–79.
  121. Citrome L. Cariprazine for the Treatment of Schizophrenia: A Review of this Dopamine D3-Preferring D3/D2 Receptor Partial Agonist. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2016 Jun;10(2):109–19.
  122. Ekinci A, Ekinci O. Brexpiprazole: A Partial Dopamine Agonist for the Treatment of Schizophrenia. *Rev Recent Clin Trials*. 2018 Jan 31;13(1):37–44.
  123. McKenna PJ, Mortimer AM. Current and future treatment modalities in schizophrenia: novel antipsychotic drugs and cognitive therapy. *Expert Rev Neurother*. 2014 Jan 2;14(1):67–73.
  124. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine *v* . first- and second-



- generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2016 Nov 2;209(5):385–92.
125. Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck K. Glutamatergic drugs for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2005 Jan 1;72(2–3):225–34.
  126. Buchanan RW, Javitt DC, Marder SR, Schooler NR, Gold JM, McMahon RP, et al. The Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial (CONSIST): The Efficacy of Glutamatergic Agents for Negative Symptoms and Cognitive Impairments. *Am J Psychiatry*. 2007 Oct;164(10):1593–602.
  127. Khandaker GM, Dantzer R, Jones PB. Immunopsychiatry: important facts. *Psychol Med*. 2017 Oct;47(13):2229–37.
  128. Dixon LB, Dickerson F, Bellack AS, Bennett M, Dickinson D, Goldberg RW, et al. The 2009 Schizophrenia PORT Psychosocial Treatment Recommendations and Summary Statements. *Schizophr Bull*. 2010 Jan 1;36(1):48–70.
  129. Tai S, Turkington D. The Evolution of Cognitive Behavior Therapy for Schizophrenia: Current Practice and Recent Developments. *Schizophr Bull*. 2009 Sep 1;35(5):865–73.
  130. Zimmermann G, Favrod J, Trieu VH, Pomini V. The effect of cognitive behavioral treatment on the positive symptoms of schizophrenia spectrum disorders: A meta-analysis. *Schizophr Res*. 2005 Sep 1;77(1):1–9.
  131. Wykes T. Review: Cognitive remediation improves cognitive functioning in schizophrenia. *Evid Based Ment Health*. 2008 Nov 1;11(4):117–117.
  132. Lynch D, Laws KR, McKenna PJ. Cognitive behavioural therapy for major psychiatric disorder: does it really work? A meta-analytical review of well-controlled trials. *Psychol Med*. 2010 Jan 29;40(1):9–24.
  133. Laws KR, Darlington N, Kondel TK, McKenna PJ, Jauhar S. Cognitive Behavioural Therapy for schizophrenia - outcomes for functioning, distress and quality of life: a meta-analysis. *BMC Psychol*. 2018 Dec 17;6(1):32.
  134. Conrad K. *La esquizofrenia incipiente*. 1ª edición. 1997.
  135. Ey H, Bernard P, Brisset C. *Tratado de Psiquiatria*. 8º. MASSON, editor. París; 1965.

136. German E, Berrios. Historia de los síntomas de los trastornos mentales. La psicopatología descriptiva desde el S. XIX. Cambridge University Press; 2008.
137. Larson TK, Mcglashan TH, Moe LC. First-Episode Schizophrenia: I. Early Course Parameters 241 [Internet]. Vol. 22. 1996 [cited 2019 Jul 11].
138. Häfner H, Maurer K, Löffler W, Heiden WA, Könncke R, Hambrec M. Risk and Protective Factors in Schizophrenia-Toward a Conceptual Model of the Disease Process. In: The early course of schizophrenia. 2002. p. 207-28.
139. Häfner H, Maurer K, Loffler W, der Heiden WA, Hambrecht M, Schultze-Lutter F. Modeling the Early Course of Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2003 Jan 1;29(2):325–40.
140. Souaiby L, Gaillard R, Krebs M-O. Durée de psychose non traitée : état des lieux et analyse critique. *Encephale.* 2016 Aug;42(4):361–6.
141. Murru A, Carpiniello B. Duration of untreated illness as a key to early intervention in schizophrenia: A review. *Neurosci Lett.* 2018 Mar 16;669:59–67.
142. Bora E, Yalincetin B, Akdede BB, Alptekin K. Duration of untreated psychosis and neurocognition in first-episode psychosis: A meta-analysis. *Schizophr Res.* 2018 Mar;193:3–10.
143. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet (London, England).* 1976 Oct 30;2(7992):924–6.
144. Andreasen NC, Swayze VW, Flaum M, Yates WR, Arndt S, McChesney C. Ventricular enlargement in schizophrenia evaluated with computed tomographic scanning. Effects of gender, age, and stage of illness. *Arch Gen Psychiatry.* 1990 Nov;47(11):1008–15.
145. Weinberger DR, Torrey EF, Neophytides AN, Wyatt RJ. Lateral cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1979 Jul;36(7):735–9.
146. Mccarley RW, Wible CG, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt JJ, Fischer IA, et al. Review MRI Anatomy of Schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1999;
147. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage* 2000.
148. Sanfilipo MP, Benedict RH., Zivadinov R, Bakshi R. Correction for intracranial volume in

- analysis of whole brain atrophy in multiple sclerosis: the proportion vs. residual method. *Neuroimage*. 2004 Aug 1;22(4):1732–43.
149. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PWR, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-Analysis of Regional Brain Volumes in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000 Jan;157(1):16–25.
  150. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, Mccarley RW, Shenton ME. A review of MRI findings in schizophrenia. New York: Bleuler. 2001;
  151. Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. Regional Deficits in Brain Volume in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Voxel-Based Morphometry Studies. *Am J Psychiatry*. 2005 Dec;162(12):2233–45.
  152. Glahn DC, Laird AR, Ellison-Wright I, Thelen SM, Robinson JL, Lancaster JL, et al. Meta-Analysis of Gray Matter Anomalies in Schizophrenia: Application of Anatomic Likelihood Estimation and Network Analysis. *Biol Psychiatry*. 2008 Nov;64(9):774–81.
  153. Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, Thelen SM, Bullmore E. The Anatomy of First-Episode and Chronic Schizophrenia: An Anatomical Likelihood Estimation Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2008 Aug;165(8):1015–23.
  154. Fornito A, Yücel M, Patti J, Wood SJ, Pantelis C. Mapping grey matter reductions in schizophrenia: An anatomical likelihood estimation analysis of voxel-based morphometry studies. *Schizophr Res*. 2009;108(1):104–13.
  155. Chan RCK, Di X, McAlonan GM, Gong Q. Brain anatomical abnormalities in high-risk individuals, first-episode, and chronic schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis of illness progression. *Schizophr Bull*. 2011 Jan 1;37(1):177–88.
  156. Shepherd AM, Laurens KR, Matheson SL, Carr VJ, Green MJ. Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012 Apr;36(4):1342–56.
  157. Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA, Riordan HJ. Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Arch Gen Psychiatry*. 1998 May;55(5):433–40.
  158. Gur RE, Maany V, Mozley PD, Swanson C, Bilker W, Gur RC. Subcortical MRI Volumes

- in Neuroleptic-Naive and Treated Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1998 Dec;155(12):1711–7.
159. Ettinger U, Picchioni M, Landau S, Matsumoto K, van Haren NE, Marshall N, et al. Magnetic Resonance Imaging of the Thalamus and Adhesio Interthalamica in Twins With Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Apr 1;64(4):401.
  160. Friston KJ, Frith CD. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci*. 1995;3(2):89–97.
  161. Kanaan RA, Kim J-S, Kaufmann WE, Pearlson GD, Barker GJ, McGuire PK. Diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2005 Dec 15;58(12):921–9.
  162. White T, Nelson M, Lim KO. Diffusion Tensor Imaging in Psychiatric Disorders. *Top Magn Reson Imaging*. 2008 Apr;19(2):97–109.
  163. Kanaan RA, Kim J-S, Kaufmann WE, Pearlson GD, Barker GJ, McGuire PK. Diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2005 Dec;58(12):921–9.
  164. Kubicki M, Mccarley R, Westin C, Park H, Maier S, Kikinis R, et al. A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2007 Jan;41(1–2):15–30.
  165. Kyriakopoulos M, Bargiotas T, Barker GJ, Frangou S. Diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2008 Jun;23(4):255–73.
  166. Kyriakopoulos M, Bargiotas T, Barker GJ, Frangou S. Diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2008 Jun;23(4):255–73.
  167. Ellison-Wright I, Bullmore E. Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009 Mar;108(1–3):3–10.
  168. Kelly S, Jahanshad N, Zalesky A, Kochunov P, Agartz I, Alloza C, et al. Widespread white matter microstructural differences in schizophrenia across 4322 individuals: results from the ENIGMA Schizophrenia DTI Working Group. *Mol Psychiatry*. 2018 May 17;23(5):1261–9.
  169. Sigmundsson T, Suckling J, Maier, Steven Williams S, Bullmore ET, Kathryn Greenwood K, et al. Article Structural Abnormalities in Frontal, Temporal, and Limbic Regions and Interconnecting White Matter Tracts in Schizophrenic Patients With Prominent Negative

- Symptoms [Internet]. Vol. 158, *Am J Psychiatry*. 2001 [cited 2019 Aug 17].
170. Paillère-Martinot M-L, Caclin A, Artiges E, Poline J-B, Joliot M, Mallet L, et al. Cerebral gray and white matter reductions and clinical correlates in patients with early onset schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001 May 30;50(1–2):19–26.
  171. Di X, Chan RCK, Gong Q. White matter reduction in patients with schizophrenia as revealed by voxel-based morphometry: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2009 Nov 13;33(8):1390–4.
  172. Vitolo E, Tatu MK, Pignolo C, Cauda F, Costa T, Ando' A, et al. White matter and schizophrenia: A meta-analysis of voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging studies. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2017 Dec 30;270:8–21.
  173. Dong D, Wang Y, Chang X, Jiang Y, Klugah-Brown B, Luo C, et al. Shared abnormality of white matter integrity in schizophrenia and bipolar disorder: A comparative voxel-based meta-analysis. *Schizophr Res*. 2017 Jul;185:41–50.
  174. Weinberger DR, DeLisi LE, Perman GP, Targum S, Wyatt RJ. Computed tomography in schizophreniform disorder and other acute psychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1982 Jul;39(7):778–83.
  175. Schulz SC, Koller MM, Kishore PR, Hamer RM, Gehl JJ, Friedel RO. Ventricular enlargement in teenage patients with schizophrenia spectrum disorder. *Am J Psychiatry*. 1983 Dec;140(12):1592–5.
  176. Turner SW, Toone BK, Brett-Jones JR. Computerized tomographic scan changes in early schizophrenia--preliminary findings. *Psychol Med*. 1986 Feb;16(1):219–25.
  177. Malla AK, Mittal C, Lee M, Scholten DJ, Assis L, Norman RMG. Computed tomography of the brain morphology of patients with first-episode schizophrenic psychosis. *J Psychiatry Neurosci*. 2002 Sep;27(5):350–8.
  178. Lieberman J, Chakos M, Wu H, Alvir J, Hoffman E, Robinson D, et al. Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001 Mar 15;49(6):487–99.
  179. Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. Brain volume in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2006 Jun 2;188(06):510–8.

180. Vita A, De Peri L, Silenzi C, Dieci M. Brain morphology in first-episode schizophrenia: A meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr Res.* 2006 Feb 15;82(1):75–88.
181. De Peri L, Crescini A, Deste G, Fusar-Poli P, Sacchetti E, Vita A. Brain Structural Abnormalities at the Onset of Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Meta-analysis of Controlled Magnetic Resonance Imaging Studies. *Curr Pharm Des.* 2012 Feb 1;18(4):486–94.
182. Fusar-Poli P, Radua J, McGuire P, Borgwardt S. Neuroanatomical maps of psychosis onset: Voxel-wise meta-analysis of antipsychotic-naïve vbm studies. *Schizophr Bull.* 2012;38(6):1297–307.
183. Prasad KMR, Shirts BH, Yolken RH, Keshavan MS, Nimgaonkar VL. Brain morphological changes associated with exposure to HSV1 in first-episode schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2007 Jan 10;12(1):105–13.
184. Salgado-Pineda P, Baeza I, Pérez-Gómez M, Vendrell P, Junqué C, Bargalló N, et al. Sustained attention impairment correlates to gray matter decreases in first episode neuroleptic-naïve schizophrenic patients. *Neuroimage.* 2003;19(2):365–75.
185. Jayakumar PN, Venkatasubramanian G, Gangadhar BN, Janakiramaiah N, Keshavan MS. Optimized voxel-based morphometry of gray matter volume in first-episode, antipsychotic-naïve schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2005 May;29(4):587–91.
186. Venkataraman A, Whitford TJ, Westin C-F, Golland P, Kubicki M. Whole brain resting state functional connectivity abnormalities in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012 Aug;139(1–3):7–12.
187. Mané A, Falcon C, Mateos JJ, Fernandez-Egea E, Horga G, Lomeña F, et al. Progressive gray matter changes in first episode schizophrenia: A 4-year longitudinal magnetic resonance study using VBM. *Schizophr Res.* 2009;114(1–3):136–43.
188. Bergé D, Carmona S, Rovira M, Bulbena A, Salgado P, Vilarroya O. Gray matter volume deficits and correlation with insight and negative symptoms in first-psychotic-episode subjects. *Acta Psychiatr Scand.* 2011 Jun;123(6):431–9.
189. Chua SE, Cheung C, Cheung V, Tsang JTK, Chen EH, Wong JCH, et al. Cerebral grey,

- white matter and csf in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007;89(1–3):12–21.
190. Chan W-Y, Yang G-L, Chia M-Y, Lau I-Y, Sitoh Y-Y, Nowinski WL, et al. White matter abnormalities in first-episode schizophrenia: a combined structural MRI and DTI study. *Schizophr Res.* 2010 Jun 1;119(1–3):52–60.
191. Witthaus H, Brüne M, Kaufmann C, Bohner G, Ozgürdal S, Gudlowski Y, et al. White matter abnormalities in subjects at ultra high-risk for schizophrenia and first-episode schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 2008 Jul;102(1–3):141–9.
192. Watson DR, Anderson JE, Bai F, Barrett SL, McGinnity TM, Mulholland CC, et al. A voxel based morphometry study investigating brain structural changes in first episode psychosis. *Behav Brain Res.* 2011;227:91–9.
193. Yao L, Lui S, Deng W, Wu M, Chen L, Xiao Y, et al. Association of white matter deficits with clinical symptoms in antipsychotic-naive first-episode schizophrenia: an optimized VBM study using 3T. *Magn Reson Mater Physics, Biol Med.* 2014 Aug 8;27(4):283–90.
194. Ingvar DH, Franzén G. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 1974 Aug 1;50(4):425–62.
195. Lacerda ALT, Hardan AY, Yorbik O, Vemulapalli M, Prasad KM, Keshavan MS. Morphology of the orbitofrontal cortex in first-episode schizophrenia: relationship with negative symptomatology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007 Mar 30;31(2):510–6.
196. Fuster JM. Synopsis of function and dysfunction of the frontal lobe. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1999;395:51–7.
197. Weinberger DR, Berman KF. Prefrontal function in schizophrenia: confounds and controversies. *Philos Trans R Soc London Ser B Biol Sci.* 1996 Oct 29;351(1346):1495–503.
198. Gur R, Gur R. Hypofrontality in schizophrenia: RIP. *Lancet.* 1995 Jun;345(8962):1383–4.
199. Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CM, Nimmo-Smith I, McKenna PJ. Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2004;110(4):243–56.

200. Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A, Barrett J, Laird AR, Bearden CE, et al. Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp.* 2005;25(1):60–9.
201. Manoach DS, Press DZ, Thangaraj V, Searl MM, Goff DC, Halpern E, et al. Schizophrenic subjects activate dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task, as measured by fMRI. *Biol Psychiatry.* 1999;45(9):1128–37.
202. Callicott JH, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJ, Duyn J, Coppola R, et al. Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex.* 2000;10(11):1078–92.
203. Callicott JH, Mattay VS, Verchinski BA, Marenco S, Egan MF, Weinberger DR. Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am J Psychiatry.* 2003;160(12):2209–15.
204. Hugdahl K, Rund BR, Lund A, Asbjornsen A, Egeland J, Erslund L, et al. Brain activation measured with fMRI during a mental arithmetic task in schizophrenia and major depression. *Am J Psychiatry.* 2004;161(2):286–93.
205. Thermenos HW, Goldstein JM, Buka SL, Poldrack RA, Koch JK, Tsuang MT, et al. The effect of working memory performance on functional MRI in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2005;74(2–3):179–94.
206. Tan HY, Sust S, Buckholz JW, Mattay VS, Meyer-Lindenberg A, Egan MF, et al. Dysfunctional prefrontal regional specialization and compensation in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2006;163(11):1969–77.
207. Schneider F, Habel U, Reske M, Kellermann T, Stocker T, Shah NJ, et al. Neural correlates of working memory dysfunction in first-episode schizophrenia patients: an fMRI multi-center study. *Schizophr Res.* 2007;89(1–3):198–210.
208. Minzenberg M, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC. Meta-analysis of 41 Functional Neuroimaging Studies of Executive Function in Schizophrenia. 2009;
209. Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK, et al. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2001;50(11):825–44.



210. Manoach DS. Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophr Res.* 2003;60(2–3):285–98.
211. Gusnard DA, Raichle ME, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2(10):685–94.
212. Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJ. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009;33(3):279–96.
213. Mazoyer B, Zago L, Mellet E, Bricogne S, Etard O, Houde O, et al. Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res Bull.* 2001;54(3):287–98.
214. Pomarol-Clotet E, Salvador R, Sarro S, Gomar J, Vila F, Martinez A, et al. Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the default mode network? *Psychol Med.* 2008;38(8):1185–93.
215. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(2):676–82.
216. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. *The Brain's Default Network.* *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Mar;1124(1):1–38.
217. Andrews-Hanna JR, Reidler JS, Sepulcre J, Poulin R, Buckner RL. Functional-Anatomic Fractionation of the Brain's Default Network. *Neuron.* 2010 Feb 25;65(4):550–62.
218. Szpunar K, Watson JM, Mcdermott KB. Neural substrates of envisioning the future [Internet]. 2006 [cited 2019 Aug 23].
219. Svoboda E, McKinnon MC, Levine B. The functional neuroanatomy of autobiographical memory: A meta-analysis [Internet]. *Neuropsychologia* Jan, 2006 p. 2189–208.
220. Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GLGL, Raichle ME. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Mar 27;98(7):4259–64.
221. Fransson P. How default is the default mode of brain function?: Further evidence from intrinsic BOLD signal fluctuations. *Neuropsychologia.* 2006 Jan 1;44(14):2836–45.

222. Wu D, Jiang T. Schizophrenia-related abnormalities in the triple network: a meta-analysis of working memory studies. *Brain Imaging Behav.* 2019 Mar 1;1–10.
223. McKiernan KA, D’Angelo BR, Kaufman JN, Binder JR. Interrupting the “stream of consciousness”: an fMRI investigation. *Neuroimage.* 2006;29(4):1185–91.
224. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks [Internet]. Vol. 5, PNAS July. 2005 [cited 2019 Aug 23].
225. Andreasen NC, O’Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezai K, Watkins GL, et al. Remembering the past: two facets of episodic memory explored with positron emission tomography. *Am J Psychiatry.* 1995 Nov;152(11):1576–85.
226. Vanhaudenhuyse A, Demertzi A, Schabus M, Noirhomme Q, Bredart S, Boly M, et al. Two Distinct Neuronal Networks Mediate the Awareness of Environment and of Self. *J Cogn Neurosci.* 2011 Mar;23(3):570–8.
227. Christoff K, Gordon AM, Smallwood J, Smith R, Schooler JW. Experience sampling during fMRI reveals default network and executive system contributions to mind wandering. *Proc Natl Acad Sci.* 2009 May 26;106(21):8719–24.
228. Killingsworth MA, Gilbert DT. A Wandering Mind Is an Unhappy Mind. *Science (80- ).* 2010 Nov 12;330(6006):932–932.
229. Gilbert SJ, Dumontheil I, Simons JS, Frith CD, Burgess PW. Comment on “Wandering Minds: The Default Network and Stimulus-Independent Thought” *Science (80- ).* 2007 Jul 6;317(5834):43b-43b.
230. Andrews-Hanna JR. The Brain’s Default Network and Its Adaptive Role in Internal Mentation. *Neurosci.* 2012 Jun 15;18(3):251–70.
231. Amodio DM, Frith CD. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci.* 2006 Apr;7(4):268–77.
232. Mendrek A, Kiehl KA, Smith AM, Irwin D, Forster BB, Liddle PF. Dysfunction of a distributed neural circuitry in schizophrenia patients during a working-memory performance. *Psychol Med.* 2005 Feb;35(2):187–96.

233. Walter H, Vasic N, Höse A, Spitzer M, Wolf RC. Working memory dysfunction in schizophrenia compared to healthy controls and patients with depression: Evidence from event-related fMRI. *Neuroimage*. 2007 May 1;35(4):1551–61.
234. Harrison BJ, Yücel M, Pujol J, Pantelis C. Task-induced deactivation of midline cortical regions in schizophrenia assessed with fMRI. *Schizophr Res*. 2007 Mar;91(1–3):82–6.
235. Mannell M V, Franco AR, Calhoun VD, Cañive JM, Thoma RJ, Mayer AR. Resting state and task-induced deactivation: A methodological comparison in patients with schizophrenia and healthy controls. *Hum Brain Mapp*. 2010 Mar;31(3):424–37.
236. Schneider FC, Royer A, Grosselin A, Pellet J, Barral F, Laurent B, et al. Modulation of the default mode network is task-dependant in chronic schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2011 Feb;125(2–3):110–7.
237. Kim J, Matthews NL, Park S. An event-related FMRI study of phonological verbal working memory in schizophrenia. *PLoS One*. 2010 Aug 11;5(8):e12068.
238. Anticevic A, Repovs G, Barch DM. Working Memory Encoding and Maintenance Deficits in Schizophrenia: Neural Evidence for Activation and Deactivation Abnormalities. *Schizophr Bull*. 2013 Jan;39(1):168–78.
239. Matsuo K, Chen S-HA, Liu C-M, Liu C-C, Hwang T-J, Hsieh MH, et al. Stable signatures of schizophrenia in the cortical–subcortical–cerebellar network using fMRI of verbal working memory. *Schizophr Res*. 2013 Dec;151(1–3):133–40.
240. Landin-Romero R, McKenna PJ, Salgado-Pineda P, Sarro S, Aguirre C, Sarri C, et al. Failure of deactivation in the default mode network: a trait marker for schizophrenia? *Psychol Med*. 2015;45(6):1315–25.
241. Hahn B, Harvey AN, Gold JM, Ross TJ, Stein EA. Load-dependent hyperdeactivation of the default mode network in people with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2017 Jul;185:190–6.
242. Fletcher P, McKenna PJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ. Abnormal Cingulate Modulation of Fronto-Temporal Connectivity in Schizophrenia. *Neuroimage*. 1999 Mar 1;9(3):337–42.
243. Garrity AG, Pearlson GD, McKiernan K, Lloyd D, Kiehl KA, Calhoun VD. Aberrant

- “default mode” functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2007;164(3):450–7.
244. Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S, Tsuang MT, Faraone S V, Mccarley RW, et al. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia [Internet]. 2009 [cited 2018 Sep 29].
245. Ćurčić-Blake B, van der Meer L, Pijnenborg GHM, David AS, Aleman A. Insight and psychosis: Functional and anatomical brain connectivity and self-reflection in S chizophrenia. *Hum Brain Mapp*. 2015 Dec 15;36(12):4859–68.
246. Wolf RC, Vasic N, Sambataro F, Höse A, Frasch K, Schmid M, et al. Temporally anticorrelated brain networks during working memory performance reveal aberrant prefrontal and hippocampal connectivity in patients with schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2009 Nov 13;33(8):1464–73.
247. Zhou Y, Liang M, Tian L, Wang K, Hao Y, Liu H, et al. Functional disintegration in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI. *Schizophr Res*. 2007;97(1–3):194–205.
248. Jafri MJ, Pearlson GD, Stevens M, Calhoun VD. A method for functional network connectivity among spatially independent resting-state components in schizophrenia. *Neuroimage*. 2008;39(4):1666–81.
249. Skudlarski P, Jagannathan K, Anderson K, Stevens MC, Calhoun VD, Skudlarska BA, et al. Brain connectivity is not only lower but different in schizophrenia: a combined anatomical and functional approach. *Biol Psychiatry*. 2010 Jul 1;68(1):61–9.
250. Salvador R, Sarró S, Gomar JJ, Ortiz-Gil J, Vila F, Capdevila A, et al. Overall brain connectivity maps show cortico-subcortical abnormalities in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*. 2010 Dec;31(12):2003–14.
251. Woodward ND, Rogers B, Heckers S. Functional resting-state networks are differentially affected in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011;130(1–3):86–93.
252. Mingoia G, Wagner G, Langbein K, Maitra R, Smesny S, Dietzek M, et al. Default mode network activity in schizophrenia studied at resting state using probabilistic ICA. *Schizophr Res*. 2012 Jul;138(2–3):143–9.

253. Gerretsen P, Menon M, Mamo DC, Fervaha G, Remington G, Pollock BG, et al. Impaired insight into illness and cognitive insight in schizophrenia spectrum disorders: Resting state functional connectivity. *Schizophr Res.* 2014 Dec;160(1–3):43–50.
254. Dong D, Wang Y, Chang X, Luo C, Yao D. Dysfunction of Large-Scale Brain Networks in Schizophrenia: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. *Schizophr Bull.* 2018 Jan 13;44(1):168–81.
255. Brandl F, Avram M, Weise B, Shang J, Simões B, Bertram T, et al. Specific Substantial Dysconnectivity in Schizophrenia: A Transdiagnostic Multimodal Meta-analysis of Resting-State Functional and Structural Magnetic Resonance Imaging Studies. *Biol Psychiatry.* 2019 Apr 1;85(7):573–83.
256. Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P, et al. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1994 Feb 1;51(2):124–31.
257. Riley EM, McGovern D, Mockler D, Doku VC, O'Callaigh S, Fannon DG, et al. Neuropsychological functioning in first-episode psychosis--evidence of specific deficits. *Schizophr Res.* 2000 May 25;43(1):47–55.
258. Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, et al. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry.* 2000 Apr 1;157(4):549–59.
259. Brickman AM, Buchsbaum MS, Bloom R, Bokhoven P, Paul-Oudouard R, Haznedar MM, et al. Neuropsychological functioning in first-break, never-medicated adolescents with psychosis. *J Nerv Ment Dis.* 2004 Sep;192(9):615–22.
260. Barch DM, Carter CS, Braver TS, Sabb FW, MacDonald 3rd A, Noll DC, et al. Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naive patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(3):280–8.
261. Mendrek A, Laurens KR, Kiehl KA, Ngan ET, Stip E, Liddle PF. Changes in distributed neural circuitry function in patients with first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2004;185:205–14.
262. Snitz BE, MacDonald 3rd A, Cohen JD, Cho RY, Becker T, Carter CS. Lateral and medial hypofrontality in first-episode schizophrenia: functional activity in a medication-naive

- state and effects of short-term atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*. 2005;162(12):2322–9.
263. Tan HY, Choo WC, Fones CS, Chee MW. fMRI study of maintenance and manipulation processes within working memory in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2005;162(10):1849–58.
264. van Veelen NMJ, Vink M, Ramsey NF, van Buuren M, Hoogendam JM, Kahn RS. Prefrontal lobe dysfunction predicts treatment response in medication-naïve first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011 Jul;129(2–3):156–62.
265. Niendam TA, Lesh TA, Yoon J, Westphal AJ, Hutchison N, Daniel Ragland J, et al. Impaired context processing as a potential marker of psychosis risk state. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2014 Jan 30;221(1):13–20.
266. Lesh TA, Tanase C, Geib BR, Niendam TA, Yoon JH, Minzenberg MJ, et al. A Multimodal Analysis of Antipsychotic Effects on Brain Structure and Function in First-Episode Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2015 Mar 1;72(3):226.
267. Boksman K, Théberge J, Williamson P, Drost DJ, Malla A, Densmore M, et al. A 4.0-T fMRI study of brain connectivity during word fluency in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2005 Jun 15;75(2–3):247–63.
268. Broome MR, Matthiasson P, Fusar-Poli P, Woolley JB, Johns LC, Tabraham P, et al. Neural correlates of executive function and working memory in the ‘at-risk mental state.’ *Br J Psychiatry*. 2009 Jan 2;194(1):25–33.
269. Rasser PE, Johnston P, Lagopoulos J, Ward PB, Schall U, Thienel R, et al. Functional MRI BOLD response to Tower of London performance of first-episode schizophrenia patients using cortical pattern matching. *Neuroimage*. 2005 Jul;26(3):941–51.
270. Van Veelen NM, Vink M, Ramsey NF, Kahn RS. Left dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in medication-naïve schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010;123(1):22–9.
271. Nejad AB, Ebdrup BH, Siebner HR, Rasmussen H, Aggernæs B, Glenthøj BY, et al. Impaired temporoparietal deactivation with working memory load in antipsychotic-naïve patients with first-episode schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2011 Jun 6;12(4):271–81.

272. Crossley NA, Mechelli A, Fusar-Poli P, Broome MR, Matthiasson P, Johns LC, et al. Superior temporal lobe dysfunction and frontotemporal dysconnectivity in subjects at risk of psychosis and in first-episode psychosis. *Hum Brain Mapp.* 2009 Dec;30(12):4129–37.
273. Del Casale A, Kotzalidis GD, Rapinesi C, Sorice S, Girardi N, Ferracuti S, et al. Functional Magnetic Resonance Imaging Correlates of First-Episode Psychoses during Attentional and Memory Task Performance. *Neuropsychobiology.* 2016;74(1):22–31.
274. Hofer A, Weiss EM, Golaszewski SM, Siedentopf CM, Brinkhoff C, Kremser C, et al. Neural correlates of episodic encoding and recognition of words in unmedicated patients during an acute episode of schizophrenia: a functional MRI study. *Am J Psychiatry.* 2003;160(10):1802–8.
275. Shafritz KM, Ikuta T, Greene A, Robinson DG, Gallego J, Lencz T, et al. Frontal lobe functioning during a simple response conflict task in first-episode psychosis and its relationship to treatment response. *Brain Imaging Behav.* 2019 Apr 9;13(2):541–53.
276. MacDonald AW, Carter CS, Kerns JG, Ursu S, Barch DM, Holmes AJ, et al. Specificity of prefrontal dysfunction and context processing deficits to schizophrenia in never-medicated patients with first-episode psychosis. *Am J Psychiatry.* 2005 Mar;162(3):475–84.
277. Woodward ND, Waldie B, Rogers B, Tibbo P, Seres P, Purdon SE. Abnormal prefrontal cortical activity and connectivity during response selection in first episode psychosis, chronic schizophrenia, and unaffected siblings of individuals with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2009 Apr;109(1–3):182–90.
278. Vogel T, Smieskova R, Schmidt A, Walter A, Harrisberger F, Eckert A, et al. Increased superior frontal gyrus activation during working memory processing in psychosis: Significant relation to cumulative antipsychotic medication and to negative symptoms. *Schizophr Res.* 2016 Aug;175(1–3):20–6.
279. Smieskova R, Allen P, Simon A, Aston J, Bendfeldt K, Drewe J, et al. Different duration of at-risk mental state associated with neurofunctional abnormalities. A multimodal imaging study. *Hum Brain Mapp.* 2012 Oct;33(10):2281–94.
280. Jalbrzikowski M, Murty VP, Stan PL, Saifullah J, Simmonds D, Foran W, et al. Differentiating between clinical and behavioral phenotypes in first-episode psychosis during maintenance of visuospatial working memory. *Schizophr Res.* 2018 Jul;197:357–

64.

281. Rikandi E, Mäntylä T, Lindgren M, Kieseppä T, Suvisaari J, Raji TT. Connectivity of the precuneus-posterior cingulate cortex with the anterior cingulate cortex-medial prefrontal cortex differs consistently between control subjects and first-episode psychosis patients during a movie stimulus. *Schizophr Res.* 2018 Sep;199:235–42.
282. Alonso-Solis A, Corripio I, de Castro-Manglano P, Duran-Sindreu S, Garcia-Garcia M, Proal E, et al. Altered default network resting state functional connectivity in patients with a first episode of psychosis. *Schizophr Res.* 2012;139(1–3):13–8.
283. Guo W, Yao D, Jiang J, Su Q, Zhang Z, Zhang J, et al. Abnormal default-mode network homogeneity in first-episode, drug-naive schizophrenia at rest. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2014 Mar 3;49:16–20.
284. Bastos-Leite AJ, Ridgway GR, Silveira C, Norton A, Reis S, Friston KJ. Dysconnectivity within the default mode in first-episode schizophrenia: a stochastic dynamic causal modeling study with functional magnetic resonance imaging. *Schizophr Bull.* 2015;41(1):144–53.
285. Gong Q, Hu X, Pettersson-Yeo W, Xu X, Lui S, Crossley N, et al. Network-Level Dysconnectivity in Drug-Naïve First-Episode Psychosis: Dissociating Transdiagnostic and Diagnosis-Specific Alterations. *Neuropsychopharmacology.* 2017 Mar 26;42(4):933–40.
286. Li T, Wang Q, Zhang J, Rolls ET, Yang W, Palaniyappan L, et al. Brain-Wide Analysis of Functional Connectivity in First-Episode and Chronic Stages of Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2016;sbw099.
287. O'Neill A, Mechelli A, Bhattacharyya S. Dysconnectivity of Large-Scale Functional Networks in Early Psychosis: A Meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2018 Jul 3;45(3):579–90.
288. Owens DG, Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Jagoe JR, Kreef L. Lateral ventricular size in schizophrenia: relationship to the disease process and its clinical manifestations. *Psychol Med.* 1985 Feb;15(1):27–41.
289. Mucci A, Merlotti E, Üçok A, Aleman A, Galderisi S. Primary and persistent negative symptoms: Concepts, assessments and neurobiological bases. *Schizophr Res.* 2017 Aug;186:19–28.



290. Sun J, Maller JJ, Guo L, Fitzgerald PB. Superior temporal gyrus volume change in schizophrenia: A review on Region of Interest volumetric studies. *Brain Res Rev.* 2009 Jun;61(1):14–32.
291. Modinos G, Costafreda SG, van Tol M-J, McGuire PK, Aleman A, Allen P. Neuroanatomy of auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A quantitative meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Cortex.* 2013 Apr;49(4):1046–55.
292. Walton E, Hibar DP, van Erp TGM, Potkin SG, Roiz-Santiañez R, Crespo-Facorro B, et al. Positive symptoms associate with cortical thinning in the superior temporal gyrus via the ENIGMA Schizophrenia consortium. *Acta Psychiatr Scand.* 2017 May;135(5):439–47.
293. Walton E, Hibar DP, van Erp TGM, Potkin SG, Roiz-Santiañez R, Crespo-Facorro B, et al. Prefrontal cortical thinning links to negative symptoms in schizophrenia via the ENIGMA consortium. *Psychol Med.* 2018 Jan 26;48(1):82–94.
294. Liddle PF, J FK, Frith CD, Hirsch SR, Jones T, Frackowiak RSJ, et al. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1992;160(FEB.):179–86.
295. McKenna P. Schizophrenia and related síndromes. 2nd editio. Hove, UK.: Psychology Press; 2007.
296. Kircher T, Bröhl H, Meier F, Engelen J. Formal thought disorders: from phenomenology to neurobiology. *The Lancet Psychiatry.* 2018 Jun;5(6):515–26.
297. Kühn S, Gallinat J. Quantitative meta-analysis on state and trait aspects of auditory verbal hallucinations in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2012 Jun 1;38(4):779–86.
298. Jardri R, Pouchet A, Pins D, Thomas P. Cortical Activations During Auditory Verbal Hallucinations in Schizophrenia: A Coordinate-Based Meta-Analysis. *Am J Psychiatry.* 2011 Jan;168(1):73–81.
299. Lewis SW. Computerised tomography in schizophrenia 15 years on. *Br J Psychiatry Suppl.* 1990;(9):16–24.
300. Antonova E, Sharma T, Morris R, Kumari V. The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophr Res.* 2004 Oct 1;70(2–3):117–45.

301. Crespo-Facorro B, Barbadillo L, Pelayo-Terán JM, Rodríguez-Sánchez JM. Neuropsychological functioning and brain structure in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*. 2007 Jan 11;19(4):325–36.
302. Minatogawa-Chang TM, Schaufelberger MS, Ayres AM, Duran FLS, Gutt EK, Murray RM, et al. Cognitive performance is related to cortical grey matter volumes in early stages of schizophrenia: a population-based study of first-episode psychosis. *Schizophr Res*. 2009 Sep;113(2–3):200–9.
303. Bonilha L, Molnar C, Horner MD, Anderson B, Forster L, George MS, et al. Neurocognitive deficits and prefrontal cortical atrophy in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008 Apr;101(1–3):142–51.
304. Wolf RC, Höse A, Frasch K, Walter H, Vasic N. Volumetric abnormalities associated with cognitive deficits in patients with schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2008 Dec;23(8):541–8.
305. Rüsçh N, Spoletini I, Wilke M, Bria P, Di Paola M, Di Iulio F, et al. Prefrontal–thalamic–cerebellar gray matter networks and executive functioning in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007 Jul;93(1–3):79–89.
306. Cobia DJ, Csernansky JG, Wang L. Cortical thickness in neuropsychologically near-normal schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011 Dec;133(1–3):68–76.
307. Frith CD, Friston KJ, Herold S, Silbersweig D, Fletcher P, Cahill C, et al. Regional Brain Activity in Chronic Schizophrenic Patients during the Performance of a Verbal Fluency Task. *Br J Psychiatry*. 1995 Sep 2;167(3):343–9.
308. Fletcher PC, McKenna PJ, Frith CD, Grasby PM, Friston KJ, Dolan RJ. Brain activations in schizophrenia during a graded memory task studied with functional neuroimaging. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(11):1001–8.
309. Van Snellenberg JX, Torres IJ, Thornton AE. Functional neuroimaging of working memory in schizophrenia: Task performance as a moderating variable. *Neuropsychology*. 2006 Sep;20(5):497–510.
310. Ortiz-Gil J, Pomarol-Clotet E, Salvador R, Canales-Rodríguez EJ, Sarró S, Gomar JJ, et al. Neural correlates of cognitive impairment in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2011 Sep 2;199(03):202–10.

311. First M. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders SCID-I: clinical version. Washington: American Psychiatric Press; 1997.
312. Kay SR, Fiszbein A, Vital-Herne M, Fuentes LS. The Positive and Negative Syndrome Scale--Spanish adaptation. *J Nerv Ment Dis.* 1990 Aug;178(8):510–7.
313. Del Ser T, González-Montalvo JI, Martínez-Espinosa S, Delgado-Villapalos C, Bermejo F. Estimation of premorbid intelligence in Spanish people with the Word Accentuation Test and its application to the diagnosis of dementia. *Brain Cogn.* 1997 Apr;33(3):343–56.
314. Gomar JJ, Ortiz-Gil J, McKenna P, Salvador R, Sans-Sansa B, Sarró S, et al. Validation of the Word Accentuation Test (TAP) as a means of estimating premorbid IQ in Spanish speakers. *Schizophr Res.* 2011 May 1;128(1–3):175–6.
315. Wechsler D. Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos-III. TEA Edicio. Madrid; 2001.
316. Wilson BA, Burgess WP, Emslie EJ. Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS). Thames Val. UK; 1996.
317. Wechsler D. Escala de memoria de Wechsler. WMS-III. TEA Edicio. Madrid; 2000.
318. Kelly S, Jahanshad N, Zalesky A, Kochunov P, Agartz I, Alloza C, et al. Widespread white matter microstructural differences in schizophrenia across 4322 individuals: results from the ENIGMA Schizophrenia DTI Working Group. *Mol Psychiatry.* 2018 May;23(5):1261–9.
319. Torres S, Duran FLS, Schaufelberger MS, Crippa JS, Louz?? M, Sallet PC, et al. Patterns of regional gray matter loss at different stages of schizophrenia: A multisite, cross-sectional VBM study in first-episode and chronic illness. *NeuroImage Clin.* 2016;12:1–15.
320. Tordesillas-Gutierrez D, Koutsouleris N, Roiz-Santiañez R, Meisenzahl E, Ayesa-Arriola R, Marco de Lucas E, et al. Grey matter volume differences in non-affective psychosis and the effects of age of onset on grey matter volumes: A voxelwise study. *Schizophr Res.* 2015 May 1;164(1–3):74–82.
321. Bubb EJ, Metzler-Baddeley C, Aggleton JP. The cingulum bundle: Anatomy, function, and dysfunction. Vol. 92, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* Elsevier Ltd; 2018. p. 104–27.

322. Walton E, Hibar DP, van Erp TGM, Potkin SG, Roiz-Santiañez R, Crespo-Facorro B, et al. Prefrontal cortical thinning links to negative symptoms in schizophrenia via the ENIGMA consortium. *Psychol Med*. 2018 Jan;48(1):82–94.
323. Walton E, Hibar DP, van Erp TGM, Potkin SG, Roiz-Santiañez R, Crespo-Facorro B, et al. Positive symptoms associate with cortical thinning in the superior temporal gyrus via the ENIGMA Schizophrenia consortium. *Acta Psychiatr Scand*. 2017 May;135(5):439–47.
324. Hummer TA, Francis MM, Vohs JL, Liffick E, Mehdiyoun NF, Breier A. Characterization of white matter abnormalities in early-stage schizophrenia. *Early Interv Psychiatry*. 2018 Aug;12(4):660–8.
325. Lewis SW. Computerised tomography in schizophrenia 15 years on. *Br J Psychiatry Suppl*. 1990;(9):16–24.
326. Pérez-Iglesias R, Tordesillas-Gutiérrez D, McGuire PK, Barker GJ, Roiz-Santiañez R, Mata I, et al. White Matter Integrity and Cognitive Impairment in First-Episode Psychosis. *Am J Psychiatry*. 2010 Apr;167(4):451–8.
327. Kubicki M. Neurocognition and white matter imaging: Can the relationship be reliably quantified? *American Journal of Psychiatry*. 2010 Apr;167(4):373–5.
328. Friston KJ. Schizophrenia and the disconnection hypothesis. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1999;395:68–79.
329. Gevins A, Cuttillo B. Spatiotemporal dynamics of component processes in human working memory. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993 Sep;87(3):128–43.
330. Green DM SJ. *Signal detection Theory and Psychophysycs*. Krieger, editor. New York; 1966.
331. Beckmann CF, Jenkinson M, Woolrich MW, Behrens TEJ, Flitney DE, Devlin JT, et al. Applying FSL to the FIAC data: Model-based and model-free analysis of voice and sentence repetition priming. *Hum Brain Mapp*. 2006 May;27(5):380–91.
332. Salvador R, Martínez A, Pomarol-Clotet E, Sarró S, Suckling J, Bullmore E. Frequency based mutual information measures between clusters of brain regions in functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*. 2007 Mar;35(1):83–8.

333. Salvador R, Martínez A, Pomarol-Clotet E, Gomar J, Vila F, Sarró S, et al. A simple view of the brain through a frequency-specific functional connectivity measure. *Neuroimage*. 2008 Jan 1;39(1):279–89.
334. DR. Brillinger. *Times Series. Data Analysis and Theory*. Holden Day. San Francisco; 1981.
335. Scheuerecker J, Ufer S, Zipse M, Frodl T, Koutsouleris N, Zetzsche T, et al. Cerebral changes and cognitive dysfunctions in medication-free schizophrenia – An fMRI study. *J Psychiatr Res*. 2008 May;42(6):469–76.
336. Milanovic SM, Thermenos HW, Goldstein JM, Brown A, Gabrieli SW, Makris N, et al. Medial prefrontal cortical activation during working memory differentiates schizophrenia and bipolar psychotic patients: A pilot FMRI study. *Schizophr Res*. 2011 Jul;129(2–3):208–10.
337. Salgado-Pineda P, Fakra E, Delaveau P, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E, Blin O. Correlated structural and functional brain abnormalities in the default mode network in schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2011 Feb;125(2–3):101–9.
338. Liang M, Zhou Y, Jiang T, Liu Z, Tian L, Liu H, et al. Widespread functional disconnectivity in schizophrenia with resting-state functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport*. 2006;17(2):209–13.
339. Bluhm RL, Osuch EA, Lanius RA, Boksman K, Neufeld RW, Theberge J, et al. Default mode network connectivity: effects of age, sex, and analytic approach. *Neuroreport*. 2008;19(8):887–91.
340. Ongur D, Lundy M, Greenhouse I, Shinn AK, Menon V, Cohen BM, et al. Default mode network abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2010;183(1):59–68.
341. Calhoun VD, Kiehl KA, Pearlson GD. Modulation of temporally coherent brain networks estimated using ICA at rest and during cognitive tasks. *Hum Brain Mapp*. 2008;29(7):828–38.
342. Salgado-Pineda P, Radua J, Sarró S, Guerrero-Pedraza A, Salvador R, Pomarol-Clotet E, et al. Sensitivity and specificity of hypoactivations and failure of de-activation in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2018;201.

343. John JP, Halahalli HN, Vasudev MK, Jayakumar PN, Jain S. Regional brain activation/deactivation during word generation in schizophrenia: fMRI study. *Br J Psychiatry*. 2011 Mar 2;198(3):213–22.
344. Cui L-B, Wang L-X, Tian P, Wang H-N, Cai M, Guo F, et al. Aberrant perfusion and its connectivity within default mode network of first-episode drug-naïve schizophrenia patients and their unaffected first-degree relatives. *Sci Rep*. 2017 Dec 23;7(1):16201.

## ANEXOS

---

El estudio de neuroimagen funcional que forma parte de esta tesis ha sido publicado con el título y se puede consultar a continuación,

**“First-Episode Psychosis Is Characterized by Failure of Deactivation but Not by Hypo-or Hyperfrontality.”**

Guerrero-Pedraza A., McKenna P.J., Gomar J.J., Sarró S., Salvador R., Amann B., Carrión M.I., Landin-Romero R., Blanch J., Pomarol-Clotet E.

Psychological Medicine. 2012 January 42 (1): 73–84.





# First-episode psychosis is characterized by failure of deactivation but not by hypo- or hyperfrontality

A. Guerrero-Pedraza<sup>1,2</sup>, P. J. McKenna<sup>1,3</sup>, J. J. Gomar<sup>2,3</sup>, S. Sarró<sup>2,3</sup>, R. Salvador<sup>3</sup>, B. Amann<sup>1,3</sup>, M. I. Carrión<sup>4</sup>, R. Landin-Romero<sup>3</sup>, J. Blanch<sup>5</sup> and E. Pomarol-Clotet<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Benito Menni CASM, Barcelona, Spain

<sup>2</sup> Psychiatry and Clinical Psychology Programme, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

<sup>3</sup> FIDMAG, Germanes Hospitalàries and CIBERSAM, Spain

<sup>4</sup> Hospital Sant Rafael, Barcelona, Spain

<sup>5</sup> Hospital Sant Joan de Déu infantil, Barcelona, Spain

**Background.** It is not known whether first-episode psychosis is characterized by the same prefrontal cortex functional imaging abnormalities as chronic schizophrenia.

**Method.** Thirty patients with a first episode of non-affective functional psychosis and 28 healthy controls underwent functional magnetic resonance imaging (fMRI) during performance of the n-back working memory task. Voxel-based analyses of brain activations and deactivations were carried out and compared between groups. The connectivity of regions of significant difference between the patients and controls was also examined.

**Results.** The first-episode patients did not show significant prefrontal hypo- or hyperactivation compared to controls. However, they showed failure of deactivation in the medial frontal cortex. This area showed high levels of connectivity with the posterior cingulate gyrus/precuneus and parts of the parietal cortex bilaterally. Failure of deactivation was significantly greater in first-episode patients who had or went on to acquire a DSM-IV diagnosis of schizophrenia than in those who did not, and in those who met RDC criteria for schizophrenia compared to those who did not.

**Conclusions.** First-episode psychosis is not characterized by hypo- or hyperfrontality but instead by a failure of deactivation in the medial frontal cortex. The location and connectivity of this area suggest that it is part of the default mode network. The failure of deactivation seems to be particularly marked in first-episode patients who have, or progress to, schizophrenia.

Received 2 November 2010; Revised 2 May 2011; Accepted 24 May 2011; First published online 7 July 2011

**Key words:** Default mode network, first-episode psychosis, functional imaging, schizophrenia.

## Introduction

Functional imaging studies of schizophrenia have consistently implicated the prefrontal cortex but the nature of the dysfunction in this brain region is increasingly recognized as complex. The original finding of hypofrontality, though not consistently replicated in early studies, has been supported by meta-analysis, both at rest and during cognitive task performance (Hill *et al.* 2004). Further studies have documented a second form of frontal dysfunction: hyperfrontality, that is, increased activation during performance of working memory and other frontal-activating tasks (Manoach *et al.* 1999; Callicott *et al.* 2000, 2003; Tan *et al.* 2006). This may be present simultaneously

with hypofrontality, with the two having different prefrontal locations (see Glahn *et al.* 2005; Minzenberg *et al.* 2009). Alternatively, it has been suggested that which of the two abnormalities is seen depends on the demands of the task: hyperfrontality appears when the task is easy and patients 'work harder to keep up'; however, schizophrenic patients reach their limit of performance earlier than controls and thereafter fail to activate their prefrontal cortex, resulting in hypofrontality at higher levels of task difficulty (Weinberger *et al.* 2001; Johnson *et al.* 2006; Tan *et al.* 2007).

More recently, a third form of frontal dysfunction has been found: failure of deactivation in the medial prefrontal cortex. This has been reported in several studies using a variety of different tasks (Pomarol-Clotet *et al.* 2008; Whitfield-Gabrieli *et al.* 2009; Milanovic *et al.* 2011; Salgado-Pineda *et al.* 2011; Schneider *et al.* 2011), sometimes in association with

\* Address for correspondence: Dr E. Pomarol-Clotet, Benito Menni CASM, Germanes Hospitalàries del Sagrat Cor de Jesús, C/ Dr Antoni Pujadas 38-C, 08830 Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Spain.  
(Email: edith.pomarol@gmail.com)

failure of deactivation in more posterior parts of the cingulate gyrus (Salgado-Pineda *et al.* 2011; Schneider *et al.* 2011). These regions overlap with the territory of the two midline nodes of the so-called default mode network, a series of interconnected brain regions that are active at rest or during the passive viewing of stimuli, but which deactivate during performance of a wide range of cognitive tasks (Gusnard & Raichle, 2001; Buckner *et al.* 2008). Connectivity studies have also found evidence of default mode network dysfunction in schizophrenia (for a review, see Broyd *et al.* 2009).

Uncertainties exist about the relationship of frontal dysfunction to the clinical features of schizophrenia, one of which concerns its evolution over time; that is, whether it is a static 'trait' factor or whether it appears or worsens with illness progression. In their meta-analysis, Hill *et al.* (2004) found support for resting hypofrontality in chronic schizophrenic patients (pooled effect size of 0.34 in 20 studies) but not in those with a duration of illness of less than 2 years (pooled effect size of  $-0.12$  in eight studies). However, Van Snellenberg *et al.* (2006) found no relationship between dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) activation and duration of illness in a meta-analysis of 30 studies.

Another way of investigating this issue is by examining first-episode schizophrenic patients. Some such studies have found reduced activation compared to baseline in the DLPFC (Barch *et al.* 2001; Mendrek *et al.* 2004; Boksman *et al.* 2005; Snitz *et al.* 2005; Tan *et al.* 2005) and/or other prefrontal areas (Boksman *et al.* 2005; Broome *et al.* 2009). Others, however, have found no (Rasser *et al.* 2005; Schneider *et al.* 2007; Whitfield-Gabrieli *et al.* 2009; Woodward *et al.* 2009; van Veelen *et al.* 2010; Nejad *et al.* 2011) or only marginal (Scheuerecker *et al.* 2008) reduced prefrontal activation. Three of these studies found evidence of hyperfrontality in first-episode patients (Schneider *et al.* 2007; Whitfield-Gabrieli *et al.* 2009; Woodward *et al.* 2009). Deactivations have so far been reported in only a few studies (Tan *et al.* 2005; Whitfield-Gabrieli *et al.* 2009; Nejad *et al.* 2011).

The aim of this study was to further investigate previous findings of hypo- and hyperactivation and failure of deactivation in a sample of patients with a first episode of non-affective functional psychosis. We also examined to what extent these changes might have predictive value for schizophrenia as opposed to other diagnoses within the schizophrenia spectrum.

## Method

### Subjects

The patient sample consisted of 30 patients with a first episode of non-affective functional psychosis who were recruited from two psychiatric hospitals in the

Barcelona area. They were all experiencing their first onset of psychosis and had a duration of psychotic symptoms of no more than 18 months (although we allowed a longer duration of non-specific prodromal symptoms). Patients were excluded if: (i) they were aged  $<18$  or  $>65$  years, (ii) they had a history of brain trauma or neurological disease, or (iii) they had shown alcohol/substance abuse or dependence within the 6 months prior to participation. A further exclusion criterion was the presence of a DSM-IV affective psychotic diagnosis (mania, hypomania, major depression with psychotic symptoms) either at initial presentation or at follow-up. All patients were right-handed.

The patients underwent diagnostic evaluation at the time of admission using the Spanish version of the SCID. Symptoms were also scored using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Where possible, the patients were reassessed 6 months after discharge from hospital, in most cases with a family member.

Pre-morbid IQ was estimated using the Word Accentuation Test (Test de Acentuación de Palabras, TAP; Del Ser *et al.* 1997), a word reading test requiring pronunciation of Spanish words whose accents have been removed. Patients were also required to have a current IQ in the normal range (i.e.  $\geq 70$ ), as measured using four subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale III (WAIS-III: vocabulary, similarities, block design, and matrix reasoning). The patients were given two well-standardized tests of executive function and memory: one was the Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS; Wilson *et al.* 1996), which gives an overall 'profile' score based on performance on six different subtests. The other consisted of four subtests of the Wechsler Memory Test (WMS-III; Wechsler, 1997) (logical memory, faces, digit span, letter-number sequencing); scaled scores on these subtests were summed to give an overall score.

The control sample consisted of 28 healthy individuals selected to be age-, sex- and estimated pre-morbid IQ-matched to the patients. They also met the same exclusion criteria. Subjects were recruited from non-medical staff working in the hospital, their relatives and acquaintances, plus independent sources in the community. They were questioned and excluded if they reported a history of mental illness and/or treatment with psychotropic medication.

All participants gave written informed consent. The study was approved by the local research ethics committee.

### Procedure

The participants performed a sequential-letter version of the n-back task (Gevins & Cutillo, 1993). Two levels

of memory load (1-back and 2-back) were presented in a blocked design manner. Each block consisted of 24 letters that were shown every 2 s (1 s on, 1 s off) and all blocks contained five repetitions (1-back and 2-back depending on the block) located randomly within the blocks. Individuals had to indicate repetitions by pressing a button. Four 1-back and four 2-back blocks were presented in an interleaved way, and between them a baseline stimulus (an asterisk flashing with the same frequency as the letters) was presented for 16 s. All participants first went through a training session outside the scanner.

The behavioural measure used was the signal detection theory index of sensitivity,  $d'$  (Green & Swets, 1966). Subjects who had negative  $d'$  values in either or both of the 1-back and 2-back versions of the task, which suggests that they were not performing it, were *a priori* excluded from the study.

#### **Functional magnetic resonance imaging (fMRI) data acquisition**

In each individual scanning session 266 volumes were acquired from a 1.5-T GE Signa scanner (General Electric Medical Systems, USA). A gradient echo echo-planar imaging (EPI) sequence depicting the blood oxygenation level-dependent (BOLD) contrast was used. Each volume contained 16 axial planes acquired with the following parameters: repetition time (TR)=2000 ms, echo time (TE)=20 ms, flip angle=70°, section thickness=7 mm, section skip=0.7 mm, in-plane resolution=3 × 3 mm. The first 10 volumes were discarded to avoid T1 saturation effects.

#### **Analysis of fMRI activations and deactivations**

fMRI image analyses were performed with the FEAT module included in FSL software (Smith *et al.* 2004). At a first level, images were corrected for movement and eventually co-registered to a common stereotaxic space [Montreal Neurological Institute (MNI) template]. To minimize unwanted movement-related effects, individuals with an estimated maximum absolute movement >3.0 mm or an average absolute movement >0.3 mm were excluded from the study.

General linear models (GLMs) were fitted to generate individual activation maps for the baseline *versus* 1-back and baseline *versus* 2-back contrasts. Group comparisons between patients and controls were performed within the FEAT module, with mixed-effects GLMs (Beckmann *et al.* 2006).

We additionally examined the effect of increasing working memory load on the differences between patients and controls. To do this we fitted models that assume a linear relationship through the baseline,

1-back and 2-back levels of the task, reporting significant differences on regression slopes between the two groups.

All statistical tests were carried out at the cluster level with a corrected  $p$  value of 0.05 using Gaussian random field methods. The default threshold of  $z=2.3$  was used to define the initial set of clusters.

#### **Functional connectivity analysis**

For this analysis, clusters showing significant differences in the comparison between first-episode patients and controls were used as regions of interest (ROIs). Maps portraying the connectivity between these ROIs and all remaining voxels in the brain were generated using a recently described method (Salvador *et al.* 2007, 2008, 2010) based on partial coherences (Brillinger, 1981). Frequencies lower than 0.06 Hz, which contained all major patterns derived from the n-back blocked design, were considered specifically. Group comparison was carried out using statistical tests at the cluster level based on Gaussian random fields with a corrected  $p$  value of 0.05 and a threshold of  $z=2.3$ .

#### **Results**

Demographic data on the patients and controls are shown in Table 1. The groups were selected to be matched for age, sex and estimated pre-morbid IQ (TAP score). However, the first-episode patients had a significantly lower mean current IQ than the controls. Twenty-seven patients were on antipsychotic treatment (25 on atypical neuroleptics, 2 on typical neuroleptics). The mean daily dose (in chlorpromazine equivalents) was  $299.94 \pm 247.71$  mg (range 0–1300 mg).

#### **Diagnostic breakdown of the patients**

Twenty-eight of the patients were reassessed at 6 months (range 5–8 months). Another was seen after 1 year and the remaining patient was lost to follow-up for almost 3 years but was then reinterviewed.

As shown in Table 2, 17 patients received a DSM-IV diagnosis of schizophrenia either at admission ( $n=6$ ) or at follow-up ( $n=11$ ). The remainder were given diagnoses at follow-up of schizo-affective disorder ( $n=1$ ), delusional disorder ( $n=2$ ), unspecified psychosis ( $n=7$ ) or other ( $n=1$ ; in this patient there was insufficient information to decide between schizophrenia and another diagnosis even at follow-up). Two further patients whose presentation at admission and at follow-up was characterized by withdrawal and social decline (accompanied by hypochondriacal beliefs in one) met the provisional criteria for simple deteriorative disorder (i.e. simple schizophrenia) in DSM-IV.

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of patients and controls

	Patients ( <i>n</i> = 30)	Controls ( <i>n</i> = 28)	<i>p</i> value
Age (years)	25.93 ± 5.82 (18–38)	27.43 ± 7.01 (20–46)	0.38
Sex (male/female)	21/9	20/8	0.90
TAP (estimated pre-morbid IQ) score	20.52 ± 3.83 (12–28) <sup>a</sup>	22.44 ± 4.79 (12–28) <sup>b</sup>	0.17
Current IQ (WAIS-III)	98.82 ± 7.67 (88–112) <sup>c</sup>	109.04 ± 10.83 (84–128)	<0.01
GAF score	49.13 ± 10.40 (28–70)		
PANSS score	60.30 ± 17.34 (33–103)		
Positive symptoms	14.97 ± 5.18 (7–28)		
Negative symptoms	15.03 ± 7.96 (7–40)		
General psychopathology	30.30 ± 8.14 (18–48)		

TAP, Word Accentuation Test (Test de Acentuación de Palabras); WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scale III; GAF, Global Assessment of Functioning; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale.

<sup>a</sup>Missing data for three patients.

<sup>b</sup>Missing data for one control.

<sup>c</sup>Missing data for two patients.

**Table 2.** Diagnostic breakdown of the first-episode patients at initial presentation and follow-up

Diagnosis	Admission	Follow-up
Schizophrenia	6	17
Schizophreniform psychosis	9	0
Schizo-affective psychosis	0	1
Delusional disorder	1	2
Brief psychosis	3	0
Unspecified psychosis	10	7
Simple schizophrenia	1	2
Other <sup>a</sup>		1

<sup>a</sup>See text for explanation.

We also categorized patients according to whether they met RDC criteria for schizophrenia. These require only a 2-week duration of active psychotic symptoms and do not specify deterioration from the pre-morbid level of functioning, but are stricter than DSM-IV about the presence of core schizophrenic symptoms such as first rank symptoms and characteristic auditory hallucinations (two classes of symptom are needed for a definite diagnosis). Fifteen patients met RDC criteria for definite schizophrenia. Eleven of these also met DSM-IV criteria for schizophrenia but the remaining four met DSM-IV criteria for unspecified psychosis.

### Behavioural performance

The patients were significantly impaired compared to the controls on both the 1-back (mean  $d' = 3.75 \pm 1.09$  *v.* mean  $d' = 4.26 \pm 0.68$ ,  $t = 2.12$ ,  $p = 0.04$ ) and the 2-back

(mean  $d' = 2.56 \pm 0.99$  *v.*  $3.32 \pm 1.09$ ,  $t = 2.74$ ,  $p = 0.008$ ) versions of the task.

### fMRI findings

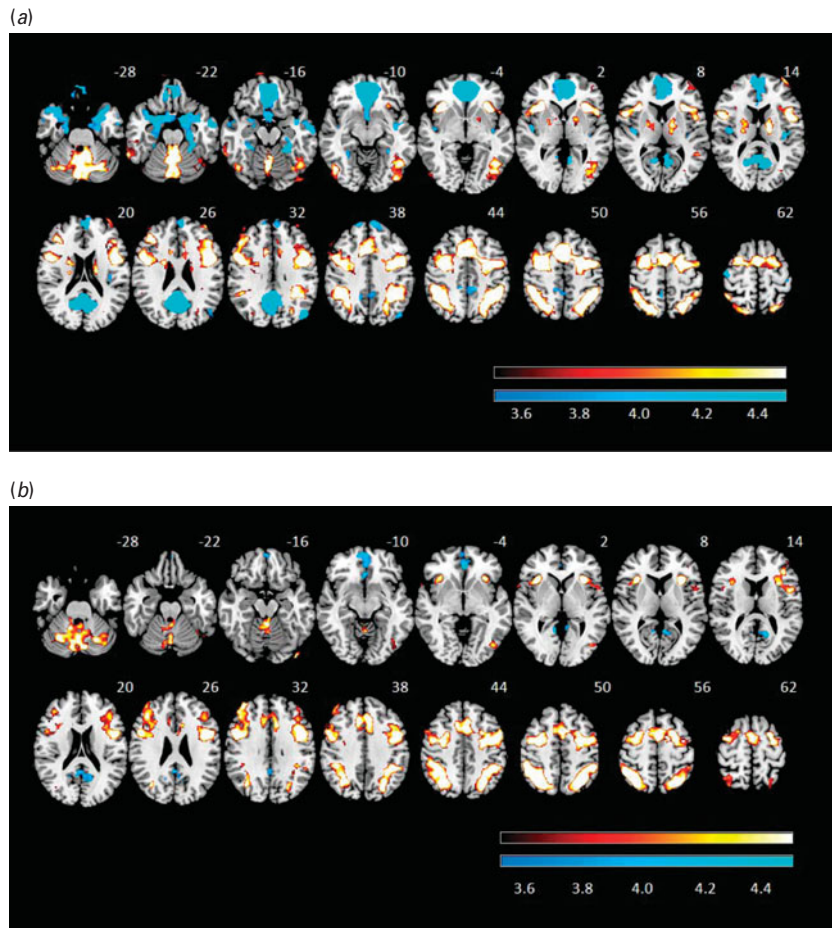
Activation and deactivation findings were generally more marked in the 2-back *versus* baseline than in the 1-back *versus* baseline version. Therefore, only these results are reported in the following sections. Effects at the 1-back level were taken into account in the analysis of working memory load.

#### Average (within-group) task-related activations and deactivations

The healthy subjects showed activation in a network of frontal and other regions. As shown in Fig. 1a, this included the anterior insula bilaterally and neighbouring regions of the frontal operculum, extending dorsally to the precentral gyrus, and reaching both the left and right DLPFC and the supplementary motor area. Other clusters of activation were seen in the basal ganglia and thalamus, the cerebellum, and bilaterally in regions of the temporal, occipital and parietal cortex.

The healthy subjects also showed areas of task-related deactivation in the medial frontal cortex and the posterior cingulate cortex/precuneus. Deactivation was additionally seen in the temporal poles bilaterally, extending to the amygdala, parahippocampal gyrus and marginally to the hippocampus. This bilateral cluster also involved the middle temporal cortex/posterior insula, the left angular gyrus and the pre/post-central cortex.

Findings for the first-episode patients are shown in Fig. 1b. They revealed activation in a frontal network



**Fig. 1.** Brain regions showing a significant effect in the 2-back *versus* baseline contrast (a) in controls and (b) in the first-episode patients. Red/yellow indicates a positive association (activation) with the task. Blue indicates areas where the task led to a decrease in the blood oxygenation level-dependent (BOLD) response (deactivation). Numbers refer to MNI z coordinates of the slice shown. The right side of each image represents the left side of the brain. Colour bars indicate z scores from the group-level analysis.

similar to that seen in the healthy controls: this included the DLPFC bilaterally, the anterior insula bilaterally and neighbouring regions of the frontal operculum, and extended dorsally to the precentral gyrus and supplementary motor area. Activation was also present in the left temporal cortex. However, unlike the controls, no activation was seen in the basal ganglia or thalamus.

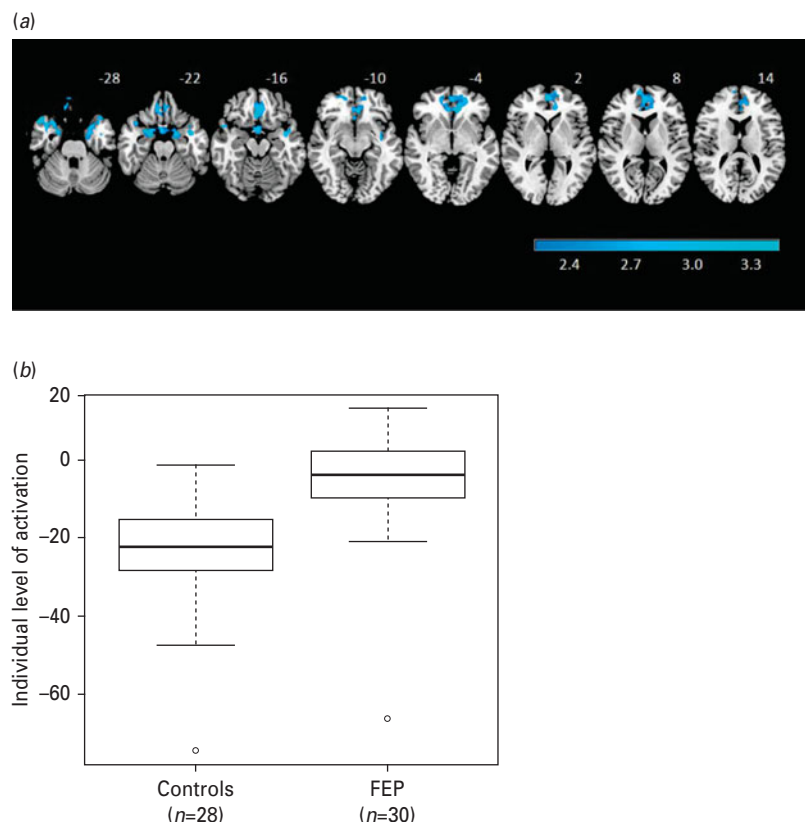
The first-episode patients also showed deactivation. This was evident in both the medial frontal cortex and posterior cingulate cortex/precuneus. Unlike the healthy controls, they did not show deactivation in the amygdala, parahippocampus or hippocampus, temporal poles, posterior insula, angular gyrus, or the pre/post-central cortex.

#### *Controls versus first-episode patients*

There were no areas where the first-episode patients showed significantly less activation than the controls.

The patients showed significantly reduced deactivation compared to the controls in two contiguous clusters (see Fig. 2a). One included the gyrus rectus, plus adjacent areas of the inferior frontomedial, orbital and superior frontomedial cortex and the anterior cingulate gyrus [2151 voxels, peak activation in Brodmann area (BA) 11/10, MNI (-10, 38, -2),  $z$  score = 4.38,  $p = 4.1 \times 10^{-5}$ ]. The other cluster extended over both temporal poles, reached the parahippocampal gyrus bilaterally and involved marginally the hippocampus and amygdala [2856 voxels, peak activation in BA 36, MNI (28, 10, -38),  $z$  score = 4.42,  $p = 2.26 \times 10^{-6}$ ].

Boxplots of the averaged levels of activation for these two areas of significant difference combined are shown in Fig. 2b. These confirm that the between-group differences in the medial frontal cortex and bilateral temporal lobe represented failure of deactivation in the first-episode patients.



**Fig. 2.** (a) Brain regions showing significant differences between first-episode patients and controls in the 2-back *versus* baseline contrast. The right side of each image represents the left side of the brain. (b) Boxplots showing the levels of activation/deactivation in first-episode patients and controls averaged across the clusters where there were significant differences in the comparison between groups.

To determine whether differences in n-back performance were contributing to the difference in deactivation found, we entered each subject's  $d'$  score as a covariate in the 2-back *versus* baseline contrast. After this, the medial frontal area of failure of deactivation remained, although it became smaller in size (1513 *v.* 2151 voxels). The temporal pole/parahippocampal gyrus cluster separated into left- and right-sided clusters (left > right) and was also reduced in size (2036 *v.* 2856 voxels).

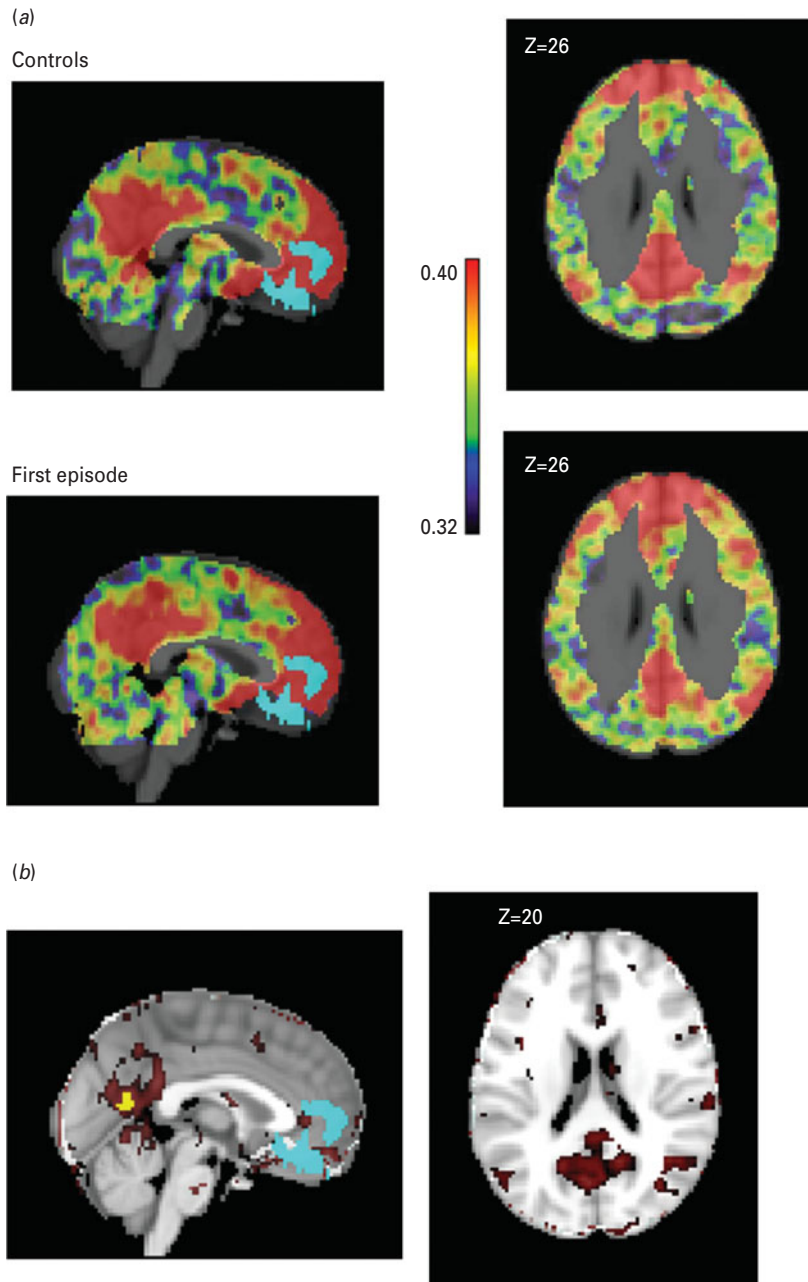
#### Analysis by working memory load

Increasing working memory load was not associated with any differences in activation between the patients and controls. However, it was associated with differences in deactivation affecting a single cluster that was similar in size and location to the two contiguous clusters seen in the 2-back *versus* baseline contrast between patients and controls. In this analysis the cluster also extended to the posterior part of both parahippocampi.

#### Connectivity analysis

We first examined the connectivity of an ROI based on the more medial of the two frontal clusters, where significant differences in deactivation were found between the first-episode patients and controls in the 2-back *versus* baseline contrast. Fig. 3a shows the average connectivity maps of this deactivation cluster in each of the groups. In both the patients and the controls, high levels of connectivity were found with parts of the default mode network, the posterior cingulate gyrus/precuneus, and angular gyrus extending to other parts of the parietal cortex bilaterally. Additionally, high connectivity was seen with areas adjacent to the medial frontal cluster of group difference, involving the orbitofrontal cortex, the hippocampus and amygdala, the fusiform gyri, and the inferior surface of the temporal lobes.

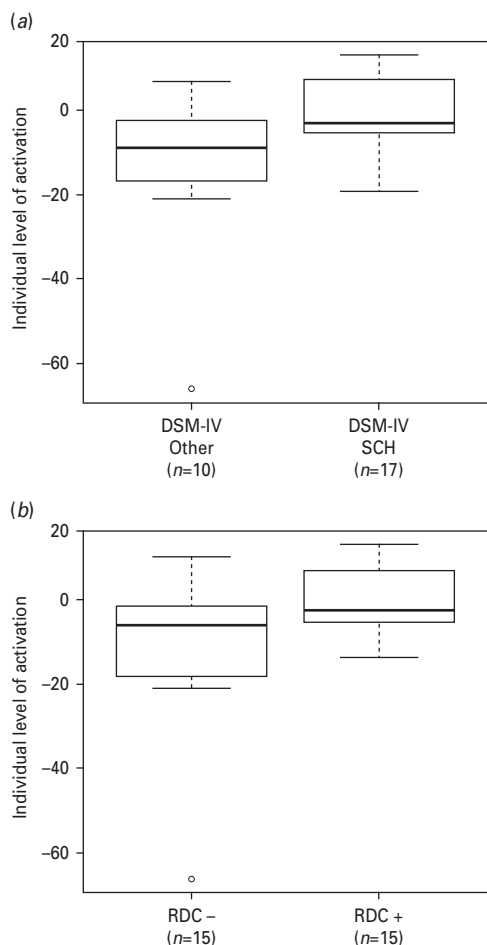
Comparing the connectivity of this medial frontal ROI between the first-episode patients and the controls revealed several clusters where there were differences between them. The largest was located in the



**Fig. 3.** (a) Averages of connectivity images for the controls and the group of first-episode patients using a region of interest (ROI, depicted here in cyan) based on the medial cluster where there were significant differences between the groups in the 2-back *versus* baseline task. (b) Brain areas (shown in red) that, after a subtraction between the two average images shown in Fig. 4, showed a reduction in connectivity  $>0.04$  (measured in partial coherence units) in the patients. The cluster in the precuneus (shown in yellow) is where the differences reached significance at  $p=0.05$  corrected. The left side of the image represents the left side of the brain.

precuneus (MNI: 2,  $-60$ , 14;  $p=2.56 \times 10^{-5}$ ) with a peak reduction in connectivity in the first-episode patients of  $-0.10$  in partial coherence units. Fig. 3b shows the location of this cluster, with the area where the reduction was significant superimposed on an exploratory image showing areas with reductions of connectivity greater than 0.04 in patients. Another

cluster with reduced connectivity in patients (difference:  $-0.09$ ) was seen in the left orbitofrontal cortex, pars triangularis (MNI:  $-36$ , 30, 8;  $p=0.04$ ). There was also a third cluster, which showed significantly increased connectivity in the patients (difference: 0.12), located in the right precentral gyrus (MNI: 44,  $-14$ ,  $-38$ ;  $p=0.0005$ ).



**Fig. 4.** (a) Boxplot comparing patients who met DSM-IV criteria for schizophrenia at presentation or follow-up ( $n = 17$ ) with those who had other diagnoses at follow-up ( $n = 10$ ). (b) Boxplot comparing patients who met RDC criteria for schizophrenia ( $n = 15$ ) with those who did not ( $n = 15$ ). Values are means from the two significant clusters found in the 2-back *versus* baseline comparison between patients and controls.

We repeated the previous analysis, this time using an ROI based on the combination of the two contiguous clusters where there were significant differences between the first-episode patients and controls. This made very little difference to the pattern of connectivity observed with the posterior cingulate/precuneus and the parietal cortex. However, it resulted in much greater local extension: in both the patients and the controls, connectivity now extended across most of the anterior medial frontal cortex and, inferiorly, covered most of the anterior ventral surface of the brain (data not shown).

#### **Relationship to diagnosis of schizophrenia versus other diagnoses**

We examined this using a ROI encompassing the two clusters where there were significant differences in

deactivation between the patients and controls in the 2-back *versus* baseline contrast. First, we compared patients who met DSM-IV criteria for schizophrenia at presentation or follow-up ( $n = 17$ ) to those with other diagnoses ( $n = 10$ ) (the two patients who were given a diagnosis of simple schizophrenia and the one patient in whom the diagnosis remained uncertain at follow-up were excluded). The results are shown in Fig. 4a. Those meeting DSM-IV criteria for schizophrenia showed significantly greater failure of deactivation ( $t = 2.39, p = 0.02$ ).

Second, we compared patients who met RDC criteria for schizophrenia ( $n = 15$ ) to those who did not ( $n = 15$ ). Once again there was a significant difference, with the RDC positive group showing more failure to deactivate ( $t = 2.17, p = 0.04$ ) (see Fig. 4b).

#### **Correlations with symptoms and cognitive function**

PANSS positive, negative and disorganization scores were correlated with each patient's mean deactivation value in the above defined ROI. These correlations were all insignificant (positive symptoms:  $r = -0.11, p = 0.57$ ); negative symptoms:  $r = 0.18, p = 0.33$ ; disorganization:  $r = 0.22, p = 0.26$ ). Correlations with neuropsychological measures were also insignificant (BADs profile score:  $r = -0.15, p = 0.51$ ; WMS composite score:  $r = -0.15, p = 0.50$ ). Additionally, there was no significant correlation with performance on the 2-back version of the n-back task ( $r = -0.13, p = 0.50$ ).

#### **Discussion**

Our failure to find differences in prefrontal activation between first-episode patients and controls is consistent with the balance of evidence from other studies, where those that have found reduced prefrontal activation (Barch *et al.* 2001; Mendrek *et al.* 2004; Boksman *et al.* 2005; Snitz *et al.* 2005; Tan *et al.* 2005; Broome *et al.* 2009) are outnumbered by those that have had negative or marginal findings (Rasser *et al.* 2005; Schneider *et al.* 2007; Scheuerecker *et al.* 2008; Whitfield-Gabrieli *et al.* 2009; Woodward *et al.* 2009; van Veelen *et al.* 2010; Nejad *et al.* 2011). Some of these studies were carried out on drug-free or drug-naïve patients, but it does not seem likely that the differences among them can be attributed to treatment as there were positive and negative findings in studies using both treated and untreated patients.

We also failed to find evidence of task-related hyperactivations in our first-episode sample. Although 'hyperfrontality' seems to be a robust finding in schizophrenia in general (Minzenberg *et al.* 2009), once again the evidence seems to be against it characterizing first-episode psychosis. Thus, including our study, hyperactivations have been found in only three out of



14 studies, and in these its location varied from the inferior frontal gyrus bilaterally (Tan *et al.* 2005), to the right ventrolateral prefrontal cortex and insula (Schneider *et al.* 2007), to the right DLPFC (Whitfield-Gabrieli *et al.* 2009). Additionally, in the study of Whitfield-Gabrieli *et al.* (2009), the region of hyperactivation was very small.

Nevertheless, differences in prefrontal function between first-episode patients and controls did emerge strongly in our study, in the form of failure to deactivate in a large area that included the medial inferior frontal cortex but also extended to both temporal poles and the parahippocampal gyri. As noted in the introduction, failure of deactivation in the medial frontal cortex has been found in several studies of schizophrenia (Pomarol-Clotet *et al.* 2008; Whitfield-Gabrieli *et al.* 2009; Milanovic *et al.* 2011; Salgado-Pineda *et al.* 2011; Schneider *et al.* 2011), although most of these were carried out on chronic or unselected patients. Only three studies of first-episode schizophrenic patients have reported on task-related deactivations: two of them had findings very similar to ours (Tan *et al.* 2005; Whitfield-Gabrieli *et al.* 2009) but the third (Nejad *et al.* 2011) had negative findings for this brain area (although it did find failure of activation in a non-frontal area).

Failure of deactivation, together with its location in the medial frontal cortex, suggests that there is default mode network dysfunction in first-episode psychosis. This suggestion is strengthened by our connectivity findings, that this medial frontal cluster showed high connectivity with other regions of the default mode network, namely the posterior cingulate cortex/precuneus and parts of the parietal lobes, and that connectivity was significantly lower in the patients in part of the posterior cingulate cortex/precuneus. A sizable body of research now implicates the default mode network in schizophrenia, although the precise nature of the dysfunction remains a matter of debate. Thus, studies examining task-related deactivations have found failure of deactivation (Pomarol-Clotet *et al.* 2008; Whitfield-Gabrieli *et al.* 2009), increased deactivation (Harrison *et al.* 2007) and, in one case, a mixed pattern increased and decreased deactivation in different parts of the default mode network (Garrity *et al.* 2007). Similarly, connectivity studies have found both decreased (Liang *et al.* 2006; Bluhm *et al.* 2007; Camchong *et al.* 2010; Ongur *et al.* 2010) and increased (Zhou *et al.* 2007; Calhoun *et al.* 2008; Whitfield-Gabrieli *et al.* 2009; Liu *et al.* 2010; Salvador *et al.* 2010) connectivity. Nevertheless, it is noteworthy that both deactivation (Pomarol-Clotet *et al.* 2008; Whitfield-Gabrieli *et al.* 2009) and connectivity (Whitfield-Gabrieli *et al.* 2009; Camchong *et al.* 2010; Salvador *et al.* 2010) studies have often localized the

abnormality to the anterior midline node of the network in the medial frontal cortex.

The failure of deactivation we found extended beyond the medial frontal cortex to include the temporal poles, the parahippocampal gyrus and marginally the hippocampus and amygdala. Although current concepts of default mode network include the hippocampus and parahippocampal gyrus (Buckner *et al.* 2008), such a prominent involvement of the temporal poles would have to be considered atypical. It is difficult to speculate on what this finding might mean, but it is interesting to note that failure of deactivation in areas outside the default mode network has recently been found in schizophrenia in two other studies: in the fusiform gyrus bilaterally in a mixed group of patients while they performed a paced verbal fluency task (John *et al.* 2011), and in the right temporoparietal region (Nejad *et al.* 2011) in first-episode patients during the n-back task.

The medial frontal failure of deactivation we found was not significantly correlated with positive, negative or disorganization symptoms. Nor, beyond the fact that it became smaller after controlling for n-back task performance, was there any evidence of an association with cognitive impairment. One interpretation of this finding might be that, unlike hypofrontality and hyperfrontality, failure of deactivation represents a trait marker for schizophrenia, that is, an abnormality that is present independent of stage of illness and unrelated to its clinical features. If so, it is of some interest that we found failure of deactivation to be more marked in first-episode patients who subsequently went on to acquire a DSM-IV diagnosis of schizophrenia and/or showed the core defining symptoms of the disorder such as auditory hallucinations, multiple delusions and first rank symptoms at initial presentation (i.e. met RDC criteria for schizophrenia). This would seem to suggest that failure of deactivation may be a marker for severity of the disease process.

In summary, this study finds that failure of deactivation, presumptively affecting the default mode network, is a feature of early psychosis, where it seems to identify patients showing features associated with progression to schizophrenia. This, and the fact that it was not associated with other clinical features of the illness, suggests that it is a trait rather than state marker for illness presence. Further studies using resting state connectivity and carried out on non-neuroleptic-treated patients would be desirable to confirm and extend these findings.

#### Acknowledgements

This study was supported by the Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación en Red

de Salud Mental (CIBERSAM), and the following grants: Instituto de Salud Carlos III CB07/09/0030 (CIBERSAM), CP07/00048 (RS) and PI05/2693 (EP-C). This work will be included as part of A. Guerrero-Pedraza's doctoral thesis at the Universitat Autònoma de Barcelona (Psychiatry and Clinical Psychology Programme).

#### Declaration of Interest

None.

#### References

- Barch DM, Carter CS, Braver TS, Sabb FW, MacDonald 3rd A, Noll DC, Cohen JD (2001). Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naive patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* **58**, 280–288.
- Beckmann CF, Jenkinson M, Woolrich MW, Behrens TE, Flitney DE, Devlin JT, Smith SM (2006). Applying FSL to the FIAC data: model-based and model-free analysis of voice and sentence repetition priming. *Human Brain Mapping* **27**, 380–391.
- Bluhm RL, Miller J, Lanius RA, Osuch EA, Boksman K, Neufeld RW, Theberge J, Schaefer B, Williamson P (2007). Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default network. *Schizophrenia Bulletin* **33**, 1004–1012.
- Boksman K, Theberge J, Williamson P, Drost DJ, Malla A, Densmore M, Takhar J, Pavlosky W, Menon RS, Neufeld RW (2005). A 4.0-T fMRI study of brain connectivity during word fluency in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research* **75**, 247–263.
- Brillinger DR (1981). *Time Series. Data Analysis and Theory*. Holden Day: San Francisco.
- Broome MR, Matthiasson P, Fusar-Poli P, Woolley JB, Johns LC, Tabraham P, Bramon E, Valmaggia L, Williams SC, Brammer MJ, Chitnis X, McGuire PK (2009). Neural correlates of executive function and working memory in the 'at-risk mental state'. *British Journal of Psychiatry* **194**, 25–33.
- Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJ (2009). Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* **33**, 279–296.
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1124**, 1–38.
- Calhoun VD, Maciejewski PK, Pearlson GD, Kiehl KA (2008). Temporal lobe and 'default' hemodynamic brain modes discriminate between schizophrenia and bipolar disorder. *Human Brain Mapping* **29**, 1265–1275.
- Callicott JH, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJ, Duyn J, Coppola R, Goldberg TE, Weinberger DR (2000). Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cerebral Cortex* **10**, 1078–1092.
- Callicott JH, Mattay VS, Verchinski BA, Marenco S, Egan MF, Weinberger DR (2003). Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *American Journal of Psychiatry* **160**, 2209–2215.
- Camchong J, MacDonald III AW, Bell C, Mueller BA, Lim KO (2010). Altered functional and anatomical connectivity in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* **37**, 640–650.
- Del Ser T, Gonzalez-Montalvo JI, Martinez-Espinosa S, Delgado-Villalpalos C, Bermejo F (1997). Estimation of premorbid intelligence in Spanish people with the Word Accentuation Test and its application to the diagnosis of dementia. *Brain and Cognition* **33**, 343–356.
- Garrity AG, Pearlson GD, McKiernan K, Lloyd D, Kiehl KA, Calhoun VD (2007). Aberrant 'default mode' functional connectivity in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* **164**, 450–457.
- Gevins A, Cuttillo B (1993). Spatiotemporal dynamics of component processes in human working memory. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **87**, 128–143.
- Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A, Barrett J, Laird AR, Bearden CE, Velligan DI (2005). Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Human Brain Mapping* **25**, 60–69.
- Green DM, Swets JA (1966). *Signal Detection Theory and Psychophysics*. Krieger: New York.
- Gusnard DA, Raichle ME (2001). Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nature Reviews. Neuroscience* **2**, 685–694.
- Harrison BJ, Yucel M, Pujol J, Pantelis C (2007). Task-induced deactivation of midline cortical regions in schizophrenia assessed with fMRI. *Schizophrenia Research* **91**, 82–86.
- Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CM, Nimmo-Smith I, McKenna PJ (2004). Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **110**, 243–256.
- John JP, Halahalli HN, Vasudev MK, Jayakumar PN, Jain S (2011). Regional brain activation/deactivation during word generation in schizophrenia: fMRI study. *British Journal of Psychiatry* **198**, 213–222.
- Johnson MR, Morris NA, Astur RS, Calhoun VD, Mathalon DH, Kiehl KA, Pearlson GD (2006). A functional magnetic resonance imaging study of working memory abnormalities in schizophrenia. *Biological Psychiatry* **60**, 11–21.
- Liang M, Zhou Y, Jiang T, Liu Z, Tian L, Liu H, Hao Y (2006). Widespread functional disconnectivity in schizophrenia with resting-state functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport* **17**, 209–213.
- Liu H, Kaneko Y, Ouyang X, Li L, Hao Y, Chen EY, Jiang T, Zhou Y, Liu Z (2010). Schizophrenic patients and their unaffected siblings share increased resting-state connectivity in the task-negative network but not its anticorrelated task-positive network. *Schizophrenia Bulletin*. Published online: 30 June 2010. doi:10.1093/schbul/sbq074.

- Manoach DS, Press DZ, Thangaraj V, Searl MM, Goff DC, Halpern E, Saper CB, Warach S (1999). Schizophrenic subjects activate dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task, as measured by fMRI. *Biological Psychiatry* **45**, 1128–1137.
- Mendrek A, Laurens KR, Kiehl KA, Ngan ET, Stip E, Liddle PF (2004). Changes in distributed neural circuitry function in patients with first-episode schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* **185**, 205–214.
- Milanovic SM, Thermenos HW, Goldstein JM, Brown A, Gabrieli SW, Makris N, Tsuang MT, Buka SL, Seidman LJ (2011). Medial prefrontal cortical activation during working memory differentiates schizophrenia and bipolar psychotic patients: a pilot FMRI study. *Schizophrenia Research*. Published online: 24 March 2011. doi:10.1016/j.schres.2011.02.025.
- Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC (2009). Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* **66**, 811–822.
- Nejad AB, Ebdrup BH, Siebner HR, Rasmussen H, Aggernaes B, Glenthøj BY, Baare WF (2011). Impaired temporoparietal deactivation with working memory load in antipsychotic-naïve patients with first-episode schizophrenia. *World Journal of Biological Psychiatry* **12**, 271–281.
- Ongur D, Lundy M, Greenhouse I, Shinn AK, Menon V, Cohen BM, Renshaw PF (2010). Default mode network abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Research* **183**, 59–68.
- Pomarol-Clotet E, Salvador R, Sarro S, Gomar J, Vila F, Martínez A, Guerrero A, Ortiz-Gil J, Sans-Sansa B, Capdevila A, Cebanamos JM, McKenna PJ (2008). Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the default mode network? *Psychological Medicine* **38**, 1185–1193.
- Rasser PE, Johnston P, Lagopoulos J, Ward PB, Schall U, Thienel R, Bender S, Toga AW, Thompson PM (2005). Functional MRI BOLD response to Tower of London performance of first-episode schizophrenia patients using cortical pattern matching. *NeuroImage* **26**, 941–951.
- Salgado-Pineda P, Fakra E, Delaveau P, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E, Blin O (2011). Correlated structural and functional brain abnormalities in the default mode network in schizophrenia patients. *Schizophrenia Research* **125**, 101–109.
- Salvador R, Martínez A, Pomarol-Clotet E, Gomar J, Vila F, Sarro S, Capdevila A, Bullmore E (2008). A simple view of the brain through a frequency-specific functional connectivity measure. *NeuroImage* **39**, 279–289.
- Salvador R, Martínez A, Pomarol-Clotet E, Sarro S, Suckling J, Bullmore E (2007). Frequency based mutual information measures between clusters of brain regions in functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage* **35**, 83–88.
- Salvador R, Sarro S, Gomar JJ, Ortiz-Gil J, Vila F, Capdevila A, Bullmore E, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E (2010). Overall brain connectivity maps show cortico-subcortical abnormalities in schizophrenia. *Human Brain Mapping* **31**, 2003–2014.
- Scheuerecker J, Ufer S, Zipse M, Frodl T, Koutsouleris N, Zetsche T, Wiesmann M, Albrecht J, Bruckmann H, Schmitt G, Moller HJ, Meisenzahl EM (2008). Cerebral changes and cognitive dysfunctions in medication-free schizophrenia – an fMRI study. *Journal of Psychiatric Research* **42**, 469–476.
- Schneider F, Habel U, Reske M, Kellermann T, Stocker T, Shah NJ, Zilles K, Braus DF, Schmitt A, Schlosser R, Wagner M, Frommann I, Kircher T, Rapp A, Meisenzahl E, Ufer S, Ruhrmann S, Thienel R, Sauer H, Henn FA, Gaebel W (2007). Neural correlates of working memory dysfunction in first-episode schizophrenia patients: an fMRI multi-center study. *Schizophrenia Research* **89**, 198–210.
- Schneider FC, Royer A, Grosseclin A, Pellet J, Barral FG, Laurent B, Brouillet D, Lang F (2011). Modulation of the default mode network is task-dependant in chronic schizophrenia patients. *Schizophrenia Research* **125**, 110–117.
- Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady JM, Matthews PM (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage* **23** (Suppl. 1), S208–219.
- Snitz BE, MacDonald 3rd A, Cohen JD, Cho RY, Becker T, Carter CS (2005). Lateral and medial hypofrontality in first-episode schizophrenia: functional activity in a medication-naïve state and effects of short-term atypical antipsychotic treatment. *American Journal of Psychiatry* **162**, 2322–2329.
- Tan HY, Callicott JH, Weinberger DR (2007). Dysfunctional and compensatory prefrontal cortical systems, genes and the pathogenesis of schizophrenia. *Cerebral Cortex* **17** (Suppl. 1), i171–i181.
- Tan HY, Choo WC, Fones CS, Chee MW (2005). fMRI study of maintenance and manipulation processes within working memory in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* **162**, 1849–1858.
- Tan HY, Sust S, Buckholtz JW, Mattay VS, Meyer-Lindenberg A, Egan MF, Weinberger DR, Callicott JH (2006). Dysfunctional prefrontal regional specialization and compensation in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* **163**, 1969–1977.
- Van Snellenberg JX, Torres IJ, Thornton AE (2006). Functional neuroimaging of working memory in schizophrenia: task performance as a moderating variable. *Neuropsychology* **20**, 497–510.
- van Veen NM, Vink M, Ramsey NF, Kahn RS (2010). Left dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in medication-naïve schizophrenia. *Schizophrenia Research* **123**, 22–29.
- Wechsler D (1997). *Wechsler Memory Scale – Third Edition (WMS-III)*. The Psychological Corporation: San Antonio, TX.
- Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK, Berman KF, Goldberg TE (2001). Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biological Psychiatry* **50**, 825–844.
- Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S, Tsuang MT, Faraone SV, McCarley RW,

- Shenton ME, Green AI, Nieto-Castanon A, LaViolette P, Wojcik J, Gabrieli JD, Seidman LJ** (2009). Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **106**, 1279–1284.
- Wilson BA, Burgess PW, Emslie H, Evans JJ** (1996). *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADs)*. Thames Valley Test Company: Reading, UK.
- Woodward ND, Waldie B, Rogers B, Tibbo P, Seres P, Purdon SE** (2009). Abnormal prefrontal cortical activity and connectivity during response selection in first episode psychosis, chronic schizophrenia, and unaffected siblings of individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research* **109**, 182–190.
- Zhou Y, Liang M, Tian L, Wang K, Hao Y, Liu H, Liu Z, Jiang T** (2007). Functional disintegration in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI. *Schizophrenia Research* **97**, 194–205.

