



VNIVERSITAT
E VALÈNCIA [Q 人]
Facultat de Medicina i Odontologia

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA 3139

**PARADIGMA AUDITIVO EN RESONANCIA MANGÉTICA FUNCIONAL
COMO MARCADOR PREDICTIVO EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS**

Doctorando: Carlos González Vivas

Director: Dr. Julio Sanjuan Arias

Departamento de Medicina

Facultad de Medicina, Universidad de Valencia

Valencia, diciembre 2022



PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA 3139

PARADIGMA AUDITIVO EN RESONANCIA MANGÉTICA FUNCIONAL COMO MARCADOR PREDICTIVO EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS

Doctorando: Carlos González Vivas

Director: Dr. Julio Sanjuan Arias

Departamento de Medicina

Facultad de Medicina, Universidad de Valencia

Valencia, diciembre 2022

INFORME FAVORABLE DIRECTOR



INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Director (es) / Codirector (es):

1.- Apellidos y nombre: Sanjuan Arias, Julio N.I.F. 50414704S,
Departamento/Instituto: Psiquiatría Centro: Facultad de Medicina

Director y tutor de la tesis doctoral: **"PARADIGMA AUDITIVO EN RESONANCIA MANGÉTICA FUNCIONAL COMO MARCADOR PREDICTIVO EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS"**
de D/Dña. Carlos González Vivas,

estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina** (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València,
emiten informe FAVORABLE para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: Valencia, a 29 de noviembre de 2022

Fdo.: Julio Sanjuan Arias

JULIO
ANTONIO|
SANJUAN|
ARIAS

Firmado digitalmente
por JULIO ANTONIO|
SANJUAN|ARIAS
Fecha: 2022.11.29
09:31:27 +01'00'

Director/a

ESCUELA DOCTORAL
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

AGRADECIMIENTOS

Resulta complejo concentrarme, al fin, en la tarea de agradecer. Complejo por haber sido un período largo, más largo de lo previsto, debido a cambios personales y profesionales y a situaciones anómalas que sobra comentar. Parece mentira.

La primera persona a la que tengo mucho que agradecerle es a mi tutor y director de tesis, Julio Sanjuan. Julio es bueno en muchísimas cosas, pero es excelente como docente, ya que es capaz de contagiar su pasión y curiosidad. Fruto de ese contagio estoy aquí escribiendo estas líneas, porque en los seminarios que impartía a los residentes del HCUV nos apremiaba, siempre, a formarnos, a investigar y a integrar. Ahora, ya como tutor de residentes, siento que esos aprendizajes me guían. Gracias también por haberme allanado el camino en todo momento, haciendo que esta experiencia sea larga, sí, pero estimulante.

Gracias también a los pacientes, a los que han participado en esta investigación y a los que no, pero especialmente a todos aquellos afectados por un trastorno mental grave. Ellos son una lección constante de supervivencia ante la adversidad, de recuperación tras el derrumbe de su pensamiento, su cerebro, su mundo. Y de lucha, muchas veces contra viento y marea, contra los miedos de un estigma que todavía les persigue y que les responsabiliza de sus sufrimientos.

Gracias a mi pareja, Isa, mi incansable compañera de viaje, por aguantar todo lo aguantable durante estos años. Es, sin duda, la persona que más disfruta aprendiendo del mundo y una de las mejores profesionales que conozco. Su tesón, inteligencia y calidez me inspiran cada día. Confío, también, en resultar de inspiración para su, quién sabe, próximo desafío doctoral.

Y, por supuesto, gracias a mis padres, Manuel y Milagros, y a mi hermana Lucía. Aunque pueda quedar un poco lejano para un doctorado, yo sé que soy yo por ellos. Por su sacrificio, por su responsabilidad y por su afabilidad he aprendido a no rendirme, a esforzarme, a organizarme y a conocer y querer a personas maravillosas. Todo lo que haga de valor en esta vida va a ser gracias a vosotros.

Gracias.

*“No es el conocimiento, sino el acto de aprendizaje;
Y no la posesión, sino el acto de llegar a ella,
Lo que concede el mayor disfrute.”*

Carl Friedrich Gauss

ÍNDICE GENERAL

1. PRESENTACIÓN	12
2. INTRODUCCIÓN.....	14
2.1. LA PSICOSIS	14
2.2. CURSO DE LA PSICOSIS.....	15
2.3. BIOMARCADORES EN PSICOSIS	16
2.3.1. Marcadores Genéticos:.....	17
2.3.2. Marcadores neurocognitivos.....	18
2.3.3. Marcadores sanguíneos.....	19
2.3.4. Marcadores en neuroimagen	19
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	27
3.1. HIPÓTESIS.....	27
3.2. OBJETIVOS.....	27
4. METODOLOGÍA	29
4.1. EVALUACIÓN CLÍNICA	29
4.1.1. BASAL.....	29
4.1.2. MEDIDAS DE RESPUESTA A TRATAMIENTO Y CURSO (12 meses después del estudio basal).....	30
4.2. RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL	30
4.3. REVISIÓN SISTEMÁTICA	35

4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS	35
5. RESULTADOS	37
5.1. REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE ESTUDIOS LONGITUDINALES CON RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS.....	37
5.2. DIFERENCIAS EN ACTIVACIÓN CON PARADIGMA AUDITIVO EMOCIONAL EN UN ESTUDIO LONGITUDINAL ENTRE PACIENTES Y CONTROLES.	40
5.3. CÓMO LAS VOCES CAMBIAN EL CEREBRO. ESTUDIO DE CASOS	44
6. DISCUSIÓN.....	47
7. LIMITACIONES Y FORTALEZAS	54
8. CONCLUSIONES	56
8. BIBLIOGRAFÍA.....	57
10. APÉNDICES	78
10.1. APÉNDICE 1: TRABAJOS PUBLICADOS EN EL DESARROLLO DE LA TESIS DOCTORAL.....	79
10.1.1. PRIMER TRABAJO PUBLICADO.....	79
10.1.2. SEGUNDO TRABAJO PUBLICADO	90
10.1.3. TERCER TRABAJO PUBLICADO	103
10.2. APÉNDICE 2: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	112
10.3. APÉNDICE 3: APROBACIÓN COMITÉ ÉTICA.....	129
10.4. APÉNDICE 4: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE.....	133

LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y SIGLAS

NAMI: National Alliance on Mental Illness

PEP: Primer Episodio Psicótico

UPEP: Unidad de Primeros Episodios Psicóticos

EMAR: Estado Mental de Alto Riesgo

RMf: Resonancia Magnética funcional

Rs-fMRI: Resting-state functional Magnetic Resonance Imaging

PSC: Percent Signal Change

HCUV: Hospital Clínico Universitario de Valencia

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5ª versión

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale

PSYRATS: Psychotic Symptom Rating Scales

YMRS: Young Mania Rating Scale

WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale

SFS: Social Functioning Scale

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PFC: Prefrontal Córtex

MRI: Magnetic Resonance Imaging

DLPFC: Dorso Lateral Pre Frontal Córtex

ALFF: Amplitudes of Low Frequency Fluctuations

ReHo: Regional Homogeneity

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1 (material suplementario): **Table S1.** Areas of emotional functional activation in FEP patients in basal (MR1) and follow-up (MRI2) fMRI evaluation ($p < 0.05$ FWE-corrected).

Tabla 2 (material suplementario): **Table S2.** Areas of emotional functional activation in healthy control subjects in basal (MR1) and follow-up (MRI2) fMRI evaluation ($p < 0.05$ FWE-corrected).

Tabla 3 (material suplementario): **Supplementary Table 1.** Clinical evaluations at the different stages when fMRI was obtained. Abbreviations: PANSS =Positive and Negative Syndrome Scale and its subscales PANSS-P (positive symptoms) and PANSS-N (negative symptoms); PSYRATS = Psychotic Symptom Rating Scale; WAIS = Wechsler Adult Intelligence Scale; DSM5= Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition

Tabla 4 (material suplementario): **Supplementary Table 2.** Percent Signal Change values (mean $\pm$ std) of emotional functional activation in basal and follow-up MR evaluations.

Figura 1. Diseño de bloques del paradigma auditivo emocional

Figura 2. Principales hallazgos de línea base pacientes vs. Controles

Figura 3. Principales cambios longitudinales en el seguimiento

Figura 4. Pacientes vs controles en RMf basal. Activación media observada en bloques de palabras emocionales

Figura 5. Trayectorias de activación en grupo de pacientes

Figura 6. Activación longitudinal de la paciente A

Figura 7. Activación longitudinal de la paciente B

Figura 8: Modelo de desconexión en esquizofrenia. Tomado de Dong et al., 2018).

Figura 9 (material suplementario): Parametric maps showing areas of emotional functional response in healthy control subjects in basal (top row) and follow-up (bottom row) fMRI evaluation ($p < 0.05$ FWE-corrected).

Figura 10 (material suplementario): Parametric maps showing areas of emotional functional response in FEP patients in basal (top row) and follow-up (bottom row) fMRI evaluation ($p < 0.05$ FWE-corrected).

Figura 11 (material suplementario): **Supplementary Figure 1.** fMRI functional activation maps showing follow-up of Patient A. Top row: acute-naïve first-episode psychosis, active hallucinations. Middle row: full remission of hallucinations. Bottom row: psychotic relapse with active hallucinations.

Figura 12 (material suplementario): **Supplementary Figure 2.** fMRI functional activation maps showing the follow-up of Patient B. Top row: acute naïve first episode psychosis, active hallucinations. Middle row: full remission of symptoms and clinical stability followed by brief hallucinating relapse two days after imaging acquisition. Bottom row: full recovery.

1. PRESENTACIÓN

Esta tesis doctoral nace con el objetivo de profundizar en el conocimiento de los marcadores biológicos en salud mental, tema complejo y novedoso. Hablamos de un campo de la medicina, la salud mental, en el que la mayoría de herramientas y etiquetas diagnósticas operan en el mundo de lo abstracto, de la palabra y el lenguaje, de las vivencias internas, de las creencias y estilos de personalidad de los pacientes y dependen, por tanto, en ocasiones de la subjetividad, formación, estilo, experiencia y personalidad del evaluador, o de la mayor o menor expresividad conductual de la patología en el paciente, favoreciendo o dificultando así la fiabilidad y validez de los diagnósticos.

Se torna, entonces, necesario y complejo disponer de herramientas objetivas, aprehensibles, de evaluación, que permitan una aproximación más certera y operativa a estos problemas de salud que tanto coste económico y humano generan en todo el mundo.

Y esta tesis es, también, un viaje a lo desconocido, un intento de arrojar luz (y colores) a estados mentales alterados, los propios de los episodios psicóticos, caracterizados por experiencias de ruptura con la realidad, con síntomas tan espectaculares para el observador como angustiantes para el que lo padece.

También es, por otro lado, una lección de humildad, de las limitaciones de nuestra tecnología y conocimiento actuales, y una reivindicación a la aproximación holística del paciente, en toda su individualidad, en toda su subjetividad. De ahí que los trabajos

presentados vayan de lo general a lo concreto, de una revisión sistemática a un estudio de casos.

Por último, esta tesis supone también un esfuerzo de integración, tanto de perfiles (un psicólogo investigando en neurociencia médica), como de métodos e intervenciones, así como de campos de aplicación (la reivindicada intersección entre la clínica y la investigación).

Esta tesis no es, como tantas otras, un descubrimiento revolucionario, un hallazgo histórico, la herramienta diagnóstica definitiva en casos complejos, con entrevistas complejas, con pacientes que (la mayoría de las veces) han tenido vidas difíciles. No lo es, no, pero sí aporta su grano de arena, o eso pretende, a las aplicaciones neurocientíficas en la salud mental.

La tesis comienza con una introducción general al tema de estudio, para a continuación exponer los trabajos ya publicados: una revisión sistemática sobre resonancia magnética funcional en primeros episodios, seguido de un estudio comparativo utilizando el paradigma auditivo emocional en una muestra de pacientes y otra de controles y, finalmente, un estudio de casos (n=2) que terminó siendo una carta al editor presentando, con este paradigma, las diferencias en el curso de la enfermedad de dos pacientes evaluadas con esta metodología. Por último, se exponen algunas conclusiones acerca de los estudios.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. LA PSICOSIS

La psicosis es un grupo heterogéneo de trastornos mentales caracterizado por una importante afectación en el funcionamiento vital, que suele cursar con deterioro cognitivo, problemas interpersonales y con unos elevados costes económicos y sociales, en los que la característica más definitoria es la pérdida de contacto con la realidad. A menudo, la persona que sufre un episodio psicótico ve, oye o cree cosas que no son reales. Los síntomas psicóticos suelen categorizarse en síntomas positivos (aquellos que aparecen con la enfermedad) y los negativos (el funcionamiento que se pierde o se dificulta). Algunos de los síntomas positivos, como las alucinaciones y los delirios, son algunas de las manifestaciones sintomáticas más llamativas de los trastornos psicóticos (Tandon et al., 2013). Podríamos dividir los trastornos psicóticos en los no afectivos (esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, trastorno psicótico breve y trastorno psicótico no especificado), los afectivos (trastorno bipolar con síntomas psicóticos y trastorno depresivo mayor con síntomas psicóticos) y los inducidos por sustancias o condición médica (van Os & Kapur, 2009).

En estos momentos se considera a la psicosis como un trastorno multicausal, pudiendo su aparición asociarse con variables de tipo genético (van Os et al., 2014), ambientales intrapsíquicas como una historia de trauma psicológico, ambientales externas como el consumo de sustancias psicoactivas o algunas condiciones o lesiones físicas. En este sentido, se han hecho también esfuerzos en proponer modelos integrativos de factores de riesgo y variables genéticas en la génesis de los síntomas psicóticos, como las alucinaciones (Aguilar et al., 2008).

Estos trastornos mentales ocurren en alrededor de un 3% de la población en algún momento de su vida, según datos de la NAMI en 2017. Suelen comenzar al principio de la vida adulta y están asociados con niveles muy elevados de disfuncionalidad, dificultando y muchas veces impidiendo el desempeño académico o laboral, causando dificultades en el pensamiento o procesamiento de la información, generando problemas interpersonales importantes, llegando al aislamiento y desconfianza más extremas y, lamentablemente en un número importante de casos, provocando el suicidio, con tasas de entre el 5 y el 14% (Bachmann, 2018). Resultan, por tanto, un campo de estudio de principal interés debido a los enormes costes personales y económicos que suponen cada año en todo el mundo (Gustavsson et al., 2011).

2.2. CURSO DE LA PSICOSIS

Podemos definir un primer episodio psicótico (PEP) como la primera aparición de un síntoma psicótico en la vida de una persona. El inicio de estos trastornos suele ubicarse en la adolescencia tardía y el comienzo de la edad adulta. En este sentido, en los últimos años ha cobrado fuerza el interés por la detección rápida en estos casos, incrementándose los estudios sobre PEP y demostrando los beneficios de una intervención temprana (generalmente en los primeros 18 meses desde el inicio de los síntomas) (Albert & Weibell, 2019; Berk et al., 2010; Lalevic et al., 2019). Por otro lado, a peor funcionamiento premórbido y a un mayor retraso en la intervención tras la aparición de un PEP, peores son los resultados de respuesta a tratamiento en el futuro. Los estados prodrómicos de la enfermedad han recibido también un gran interés de investigación, conformando los **EMAR** (Estados Mentales de Alto Riesgo), identificando

así factores de riesgo que suelen aparecer con frecuencia antes de la aparición de la sintomatología psicótica franca en alrededor de un 30% de los casos (Millan et al., 2016).

Sin embargo, solo una parte de las personas en un EMAR llegarán a sufrir un PEP, y las razones por las que esto ocurre todavía no han sido clarificadas (Fusar-Poli, 2017). Además, otras cuestiones como la heterogeneidad clínica de la psicosis, los diferentes cursos evolutivos de la enfermedad, la diversa respuesta a los tratamientos y la distinta probabilidad de recaídas suponen un emergente campo de estudio.

Respecto a la prognosis de la psicosis, habida cuenta de la heterogeneidad clínica, la dificultad en detectar los síntomas prodrómicos y lo complejo de la implementación de intervenciones terapéuticas, nos encontramos con un curso que en aproximadamente dos tercios de los casos se vuelve episódico o crónico, requiriendo mantenimiento de algunos tratamientos durante la vida del individuo (Flashman & Green, 2004; Heilbronner et al., 2016a, 2016b).

2.3. BIOMARCADORES EN PSICOSIS

Por todo ello, se torna relevante profundizar en herramientas objetivas que permitan, además de la mejor comprensión de estas enfermedades, una mejor y más rápida detección y diagnóstico, superando las herramientas de diagnóstico clásicas, así como la capacidad de predicción acerca de la gravedad, el curso o la adecuación de determinados tratamientos. Es así como comienza el estudio por la aplicación de marcadores biológicos a la psicosis.

Un biomarcador o marcador biológico es una característica que puede ser medida objetivamente y que está relacionada con un proceso biológico específico, una patología o una respuesta al tratamiento. Varios biomarcadores se han propuesto para el estudio de la psicosis, pero en la actualidad cabe destacar dos de ellos:

2.3.1. Marcadores Genéticos:

La esquizofrenia tiene una heredabilidad de entre el 60 y el 80% (Owen et al., 2016), siendo la mayor parte atribuible a ciertos alelos. En los últimos años se han realizado esfuerzos importantes a partir de estudios multicéntricos con grandes muestras de pacientes para identificar los alelos relacionados con la etiopatogenia de los trastornos psicóticos, especialmente de la esquizofrenia. Actualmente hay identificados 120 genes relacionados con la etiopatogenia de la esquizofrenia (Trubetskoy et al., 2022). Sin embargo, el hallazgo principal de estos estudios no deja lugar a dudas: no existe un solo gen responsable de manera directa de la psicosis. Antes bien, las variables genéticas se entienden como factores de riesgo que necesitan de la interacción con otras variables ambientales para que se desarrolle la enfermedad. La influencia de estos genes en el desarrollo de la psicosis se materializaría a partir de su influencia en la función neuronal, incluyendo la organización sináptica, la diferenciación y la transmisión neuronal.

Los hallazgos más prometedores de estudios recientes destacan la importancia que pueden jugar los genes DRD2 y GRM3, así como otros implicados en la neurotransmisión glutamatérgica (GRIN2A, SRR, CLCN3 y GRIA1), genes que participan en el señalamiento de calcio (CACNA1C, CACNA11, CACNB2, RIMS1...) y otros implicados

de manera más general en la función sináptica (KCTD13, CNTN4, PAK6) (Foley et al., 2017).

También se han realizado esfuerzos para encontrar marcadores genéticos de síntomas concretos, como las alucinaciones, encontrando la participación del gen FOXP2, relacionado con alteraciones en el lenguaje. En un modelo hipotético, este gen actuaría como un predisponente a padecer un trastorno del lenguaje, y necesitaría de la interacción con otros genes que predispusieran a alteraciones en el circuito de saliencia emocional, así como cambios cerebrales en áreas clave como el lóbulo temporal o la corteza límbica, y todo ello en interacción con factores de riesgo cultural y ambiental para explicar la aparición de alucinaciones auditivas (Aguilar et al., 2008).

En definitiva, la búsqueda de biomarcadores genéticos, si bien parece arrojar datos esperanzadores para el aislamiento de genes relacionados con la psicosis, parece poco probable encontrar una etiopatogenia clara que no tenga en cuenta las influencias ambientales.

2.3.2. Marcadores neurocognitivos

Otro de los intentos por encontrar un marcador biológico de la psicosis ha consistido en la elaboración de “biotipos” o categorías de clasificación de sujetos diagnosticados de psicosis en base a sus resultados en diferentes tareas experimentales (por ejemplo, tareas neuropsicológicas, de control atencional...). La agrupación de los pacientes en estos biotipos parece correlacionar con diferentes trayectorias de la enfermedad (Clementz et al., 2016), aunque no ofrece una explicación de estas diferencias.

2.3.3. Marcadores sanguíneos

Algunos de los intentos más recientes de investigación han sido llevados a cabo en cuanto al papel que juega la expresión de determinadas proteínas y mecanismos celulares en la aparición de trastornos mentales. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos realizados, no se ha podido encontrar una relación clara entre variables sanguíneas y predictores de curso de la enfermedad o de respuesta al tratamiento (Oliver Schubert et al., 2015).

2.3.4. Marcadores en neuroimagen

Uno de los principales instrumentos utilizados en la investigación sobre marcadores biológicos en PEP es la neuroimagen (Tarcijonas & Sarpal, 2019). Dentro de las técnicas de neuroimagen empleadas en investigación podemos diferenciar, según su metodología y aparataje, las técnicas de electroencefalografía (EEG), la tomografía por emisión de positrones (PET), la espectroscopia (SPECT), las técnicas de difusor de tensión (DTI), la magnetoencefalografía (MEG), la resonancia magnética (RM) y la resonancia magnética funcional (RMf).

2.3.4.1. *RM Estructural*

En este sentido, la mayoría de estudios de neuroimagen se han llevado a cabo con técnicas de imagen estructural (Wright et al., 2000), reportando generalmente estos estudios el hallazgo hasta la fecha más apoyado con neuroimagen respecto a la psicosis

(Johnstone et al., 1976): la dilatación ventricular en la esquizofrenia (Steen et al., 2006) Se ha encontrado una relación entre el incremento de los ventrículos laterales y peores resultados respecto a funcionamiento vital y respuesta a tratamiento en pacientes con esquizofrenia de una manera consistente (J. Lieberman et al., 2001). También se ha relacionado esta dilatación ventricular con la utilización de diferentes fármacos antipsicóticos, encontrando generalmente una menor dilatación ventricular y, por lo tanto, un mejor funcionamiento y respuesta general al tratamiento, utilizando antipsicóticos de segunda generación en comparación a la primera (J. A. Lieberman et al., 2005). Además de esta dilatación ventricular, también se han reportado pérdidas generales de materia gris (Glahn et al., 2008), especialmente en pacientes que tienden a un curso crónico de la enfermedad, lo que se ha relacionado con la presencia de síntomas negativos (de déficit). Esta pérdida no ocurre de manera uniforme en todo el cerebro, sino que se ha destacado la disminución de volumen cerebral especialmente en áreas como el giro frontal medial y el cortex medial temporal (Quarantelli et al., 2014).

Sin embargo, las técnicas de RM estructural adolecen de especificidad, pues sus hallazgos pueden encontrarse en diferentes patologías y con diferentes comorbilidades y trayectorias de la enfermedad, por lo que se necesitan instrumentos más sensibles (Dazzan et al., 2015).

2.3.4.2. RM Funcional

Un método con una mayor precisión que la RM tradicional es la RMf, ya que gracias a que es capaz de medir los cambios hemodinámicos en el cerebro con una elevada

resolución temporal y espacial sin la utilización de técnicas invasivas, permite conocer los cambios en la actividad cerebral durante la realización de determinadas tareas o procesamiento de información. Además, no supone una exposición radioactiva para el sujeto de evaluación y la adquisición de las imágenes es relativamente sencilla (Zhan & Yu, 2015).

La capacidad de detectar pequeños cambios en activación cerebral viene dada por la sensibilidad del escáner a percibir pequeños cambios en el magnetismo de la oxihemoglobina y la desoxihemoglobina, que son las sustancias encargadas del transporte de oxígeno a las neuronas cuando estas se activan. El contraste utilizado para calcular las diferencias en la activación neuronal es llamado BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent).

En este sentido, cabe diferenciar dos metodologías de estudio utilizadas en la investigación con RMf. Por un lado, los estudios en reposo o “resting-state”, y los estudios de tarea o “task”:

Rs-fMRI

En este tipo de estudios, se miden los cambios en actividad cerebral en estado de reposo. Esto es: no se le propone al sujeto de evaluación que realice ninguna tarea en concreto durante la evaluación. Es la metodología más utilizada en la literatura científica sobre psicosis, pero presenta algunas limitaciones metodológicas importantes como el hecho de no controlar lo que el sujeto está procesando en ese momento, pudiendo obtener resultados muy heterogéneos. También es muy variada la metodología utilizada, tanto teniendo en cuenta la variabilidad técnica (resolución propia del escáner), como los métodos de cálculo utilizados para evaluar las diferencias

en activación cerebral, así como las áreas de interés en las que se centra cada estudio (Soldevila-Matías et al., 2021). Gracias a esta metodología de estudio se han descubierto redes de funcionamiento neuronal como las de funcionamiento por defecto, la red central ejecutiva, el circuito neuronal de la saliencia emocional, del lenguaje, el procesamiento sensoriomotor, auditivo y visual. De todos ellos, para la psicosis se han estudiado especialmente el modo por defecto (Default Mode Network) y el circuito de saliencia (Saliency Network) (Bressler & Menon, 2010; Palaniyappan & Liddle, 2012; Sridharan et al., 2008).

Task-related fMRI

La otra metodología utilizada comúnmente en estudios de RMf tiene que ver con el diseño y aplicación de tareas para ser realizadas por el sujeto evaluado durante el escáner. Este tipo de tareas permiten controlar mejor las condiciones experimentales, en tanto que controlan la actividad cognitiva que el sujeto está realizando en ese momento. Por ello, aunque conllevan un mayor coste en el diseño y desarrollo de las tareas, suponen una gran herramienta para el estudio de determinados procesos mentales.

Los paradigmas de investigación más comúnmente utilizados en investigación con RMf en psicosis son fundamentalmente visuales, e involucran capacidades cognitivas como la atención visual, la atención sostenida, memoria o cognición social (González-Vivas et al., 2019).

Limitaciones de la RMf en PEP

Sin embargo, a pesar de los notables avances que la investigación con resonancia magnética funcional ha traído acerca del funcionamiento del cerebro y de determinados procesos mentales, los costes relacionados con los dispositivos técnicos necesarios, así como los derivados de la elaboración, diseño e implementación de paradigmas, dificultan la aplicación extensiva de estos métodos de evaluación. Además, hemos de tener en cuenta también que no son solamente utilizados en el campo de la salud mental, sino que también son ampliamente utilizados en otras áreas de la medicina como la oncología, traumatología, neurología, etc. Por otro lado, el seguimiento en el tiempo a pacientes con un trastorno psicótico se torna más complicado que a una persona sin este tipo de patologías, por lo que no hay demasiados estudios longitudinales que utilicen esta metodología de investigación en psicosis.

En cuanto al paradigma utilizado, la gran mayoría de estudios longitudinales con RMf en muestras de primeros episodios utilizan, o bien un paradigma de reposo, o un paradigma de tareas cognitivas presentadas en modalidad visual. Si tenemos en cuenta que la mayoría de síntomas positivos (alucinatorios) de los trastornos psicóticos se presentan en modalidad auditiva y no visual (más propia de cuadros de origen orgánico), el desarrollo de paradigmas auditivos para suponer una aproximación más cercana al fenómeno psicótico per se, para poder explorar estos circuitos neuronales con las técnicas de RMf.

Paradigma auditivo emocional

Las alucinaciones auditivas se consideran, por tanto, uno de los síntomas nucleares de la psicosis. Sin embargo, se han desarrollado hasta la fecha pocos paradigmas de investigación que intenten simular la experiencia alucinatoria auditiva de pacientes psicóticos. La utilización de este tipo de paradigmas cobra importancia a raíz de la emergencia de modelos explicativos de la psicosis que han recibido una importante aceptación (Kapur, 2003a, 2004)

Uno de estos pocos paradigmas, liderado por investigadores de la Universidad de Valencia y el instituto INCLIVA (CIBERSAM G23), en colaboración con la Facultad de Medicina de la Universidad de Pittsburgh, ha sido utilizado en algunas investigaciones sobre el fenómeno alucinatorio y en muestras de pacientes de la UPEP en los últimos años (de La Iglesia-Vaya et al., 2014; Escartí et al., 2010; Sanjuán et al., 2005).

La tarea consiste, experimentalmente, en un diseño de bloques. Estos bloques están formados por palabras emocionales, escogidas cuidadosamente tras realizar encuestas a pacientes con alucinaciones auditivas, y palabras no emocionales (de contenido emocional neutro). Ambos bloques de palabras son leídos por un actor de doblaje, con el mismo lapso de tiempo entre palabras. Los bloques duran 20 segundos cada uno, con un período de 20 segundos de descanso entre ellos.

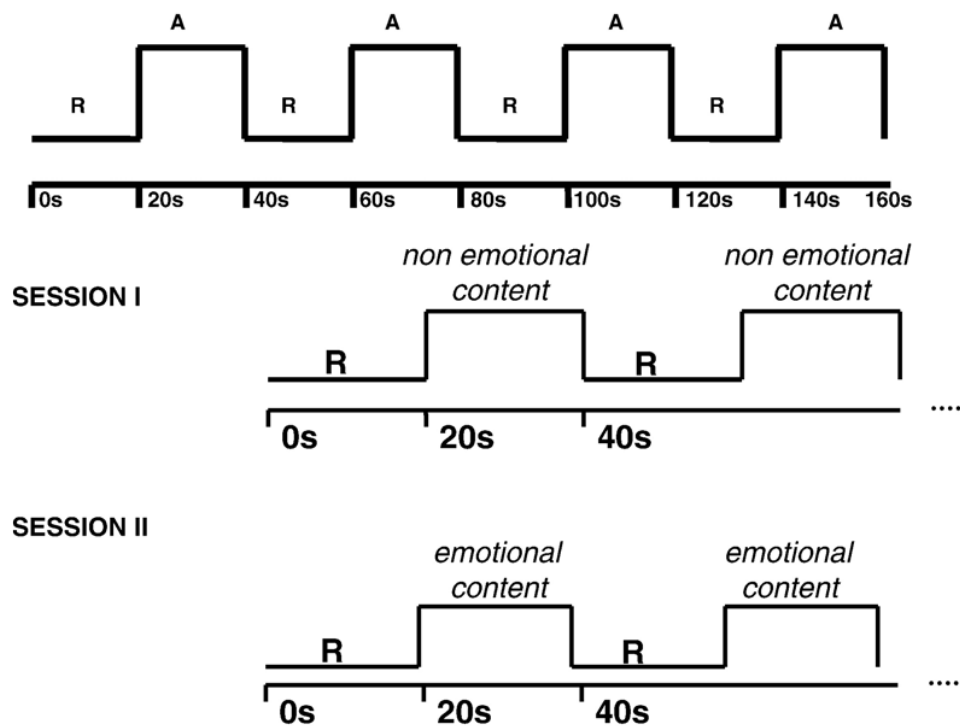


Fig 1: Diseño de bloques del paradigma auditivo emocional

Durante la tarea, el escáner toma imágenes volumétricas y analiza los cambios en el BOLD, para posteriormente comparar los resultados obtenidos en activación durante cada uno de los bloques. Las diferencias en activación son presentadas numéricamente como PSC (Percent Signal Change) y se trasladan a imágenes en modelos estandarizados cerebrales con un sistema de gradación cromática.

En cuanto a su utilidad, con este paradigma se ha encontrado una elevada activación durante la tarea en la corteza límbica y frontal en pacientes con alucinaciones crónicas en comparación con los sujetos control (Sanjuan et al., 2007).

También se ha utilizado como variable dependiente para demostrar los resultados de algunos tratamientos, como la terapia cognitiva para la psicosis, encontrando los autores una normalización de la activación tras la administración del tratamiento en una muestra de pacientes con alucinaciones (Aguilar et al., 2017).

Por ello, consideramos que la utilización de un paradigma que semeja la experiencia real psicótica es una aproximación más certera al fenómeno de estudio, y que para comprobar el potencial valor como biomarcador resulta necesario el seguimiento longitudinal de estos pacientes, para poder así comparar resultados, trayectorias y cursos de enfermedad.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS

Las hipótesis de trabajo para esta tesis doctoral son las siguientes:

- Los pacientes con un PEP tendrán patrones de activación cerebral ante el paradigma auditivo emocional en el momento basal significativamente diferentes con respecto a:
 - Sujetos control
 - Pacientes psicóticos crónicos
 - Ellos mismos después de, al menos, dos años de evolución
- Los patrones de activación funcional en el momento basal permiten predecir la respuesta al tratamiento y el curso de la enfermedad en los siguientes años.

3.2. OBJETIVOS

- El objetivo principal de la investigación es el estudio de la validez del paradigma auditivo emocional medido en RMf como marcador biológico en pacientes con un PEP en cuanto a poder predecir el inicio, curso de la enfermedad y respuesta al tratamiento.

Para cumplir este objetivo principal, será necesario cumplir con los siguientes objetivos específicos:

- Realizar una revisión sistemática de la literatura sobre estudios longitudinales de RMf en muestras de pacientes con PEP.

- Realización de RMf con paradigma auditivo a todos los pacientes de la UPEP del Hospital Clínico de Valencia que ya tengan la primera resonancia hecha con el inicio de los síntomas en, al menos, 1 año después.
- Reclutamiento de sujetos controles y evaluación longitudinal en neuroimagen utilizando el mismo paradigma, buscando una distribución semejante por edad y sexo.
- Reunir una muestra suficiente (>15 pacientes) de pacientes con un seguimiento longitudinal tras un PEP que tengan, al menos, 2 RMf.
- Realizar también evaluaciones clínicas de los pacientes, en los mismos días de las evaluaciones en neuroimagen, para poder comparar los datos de imagen con los datos clínicos durante el seguimiento.
- Analizar los datos longitudinales recogidos, participar en el post-procesamiento de las imágenes obtenidas y discutir los resultados.
- Trabajar con la base de datos de la UPEP para mejorar su organización y claridad, permitiendo así un trabajo más agilizado y eficiente para futuras investigaciones.
- Elaborar y publicar artículos científicos en revistas de impacto.
- Elaborar documento de tesis doctoral y preparar su defensa.

4. METODOLOGÍA

Para conseguir los objetivos citados anteriormente, se ha desarrollado la siguiente metodología:

En primer lugar, se realizaron evaluaciones clínicas de los pacientes de la UPEP del HCUV en dos momentos temporales diferentes: una medida basal y otra medida al menos doce meses más tarde. Las variables que se recogieron son las siguientes:

4.1. EVALUACIÓN CLÍNICA

4.1.1. BASAL

1. Generales:

Datos socio-demográficos. Antecedentes Psiquiátricos Personales y Familiares, Ajuste premórbido, Consumo de tóxicos,

Diagnóstico DSM-5, fecha de inicio de los síntomas y primer diagnóstico, Dosis del tratamiento antipsicótico utilizado (equivalentes de Clorpromacina).

2. Escalas Clínicas:

Psicopatología: PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*), para psicopatología psicosis, (Peralta & Cuesta, 1994); PSYRATS (*Psychotic Symptom Rating Scales*)(Drake et al., 2007), para evaluación de alucinaciones y delirios; YMRS (*Young Mania Rating Scale*, para el estado de euforia-manía), CALGARY y HAMILTON (para el estado depresivo).

3. Escalas Neuropsicológicas: Vocabulario WAIS (*Wechsler Adult Intelligence Scale*), SCIP (*Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry*).

4. Escala de Evaluación del Funcionamiento Social: SFS (*Social functioning scale*)

4.1.2. MEDIDAS DE RESPUESTA A TRATAMIENTO Y CURSO (12 meses después del estudio basal)

- Se aplicaron todas las Escalas Clínicas, Neuropsicológicas y de Funcionamiento Social que hemos utilizado en la situación Basal y a estos datos se añadieron: Criterios DSM-5 sobre curso de la enfermedad, Nº de Hospitalizaciones, Nº de visitas a Urgencia, Adherencia al tratamiento.

4.2. RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

Además de la evaluación clínica, se realizaron al menos 2 RMf a cada paciente de la UPEP.

Cálculo del tamaño de la muestra:

Partimos de los 70 pacientes de la Unidad de Primeros Episodios Psicóticos (UPEP) que ya tienen una RMf en el estado basal. Aunque en un principio, a tenor de las investigaciones anteriores y teniendo en cuenta los datos disponibles, se pensó en poder llegar a una muestra de 55 pacientes en total, las vicisitudes que surgieron en tanto a la dificultad para reclutar nuevamente a la muestra (y hacerles pasar por una experiencia no muy agradable), así como algunos errores instrumentales que aparecieron en la

revisión de las imágenes y en la base de datos, finalmente se seleccionaron 35 pacientes para la muestra del estudio principal.

Por otra parte, se decidió finalmente realizar un estudio de caso de $n=2$, con ambos casos formando parte de la muestra anterior, con la intención de mostrar de una manera más detallada la evolución diferencial de dos casos paradigmáticos.

Criterios de selección de la muestra:

1. Criterios de inclusión-exclusión del grupo pacientes ($n = 35$):

a) Sufrir un tipo de enfermedad médica que pueda afectar a la función cerebral; b) Cumplir criterios de abuso/dependencia de sustancias (excepto tabaco); c) Ser portador de una prótesis metálica; d) Claustrofobia; e) Dar el consentimiento informado.

2. Criterios de selección del grupo control ($n= 13$)

a) No tener historia personal de haber estado en tratamiento psiquiátrico; b) No tener historia de enfermedades neurológicas; c) No tener historia de consumo de sustancias (excepto tabaco); d) No ser portador de una prótesis metálica; e) No tener claustrofobia.

Los dos grupos estuvieron emparejados por edad, sexo y lateralidad motora.

Adquisición de datos de RM:

Se adquirieron imágenes de RM de alta resolución espacial y temporal, en un equipo Philips de 3 Teslas. Para la adquisición del paradigma de estimulación funcional, que monitorizó la respuesta hemodinámica cerebral mientras el sujeto era estimulado

auditivamente, se utilizó una secuencia eco de gradiente T2* con contraste BOLD, con los siguientes parámetros: TR=2000 ms; TE=28 ms; ángulo de inclinación = 90°, 40 cortes axiales, tamaño de vóxel de 1.69 mm x 1.69 mm x 3.6 mm. En total se adquirieron 80 dinámicos en cada una de las dos sesiones (emocional y no emocional) para cada sujeto. Posteriormente, se adquirió una imagen de alta resolución T1 3D para utilizarla tanto en la superposición de resultados como en la cuantificación morfométrica. Los parámetros de esta secuencia serán los siguientes: TR=11.6 ms; TE=5.69 ms; ángulo de inclinación 8°; 280 cortes axiales. Con esta secuencia es posible conseguir un tamaño de vóxel adquirido de 0.48 x 0.48 x 0.50 mm.

Paradigma de estimulación funcional:

El paradigma auditivo se divide en dos sesiones separadas. Primero una sesión que consiste en la presentación auditiva de palabras de contenido neutro, y posteriormente otra sesión de estimulación con palabras de alto contenido emocional. Para la presentación del estímulo dentro de la RM, se colocaron unos auriculares a cada sujeto por los que se aplicó el estímulo auditivo durante la adquisición de la secuencia dinámica.

El paradigma está agrupado por bloques, intercalando períodos de silencio con bloques de estimulación verbal auditiva. Dicha estimulación verbal consiste en la presentación de diferentes palabras seleccionadas a partir de entrevistas previas a 82 pacientes con esquizofrenia, de donde se recogieron las 13 palabras que más frecuentemente aparecían en las alucinaciones auditivas. Posteriormente, se seleccionaron 13 palabras con similar número de sílabas a las recogidas anteriormente, pero con contenido

semántico neutro. Para la grabación de audio, se contrató a un actor profesional con el fin de garantizar una pronunciación más correcta y niveles de sonoridad similares (65dB).

Postproceso de las imágenes de RM:

Todas las imágenes se anonimizaron y enviaron a una estación de postproceso avanzado para su análisis. Las imágenes de RM funcional se realinearon para corregir el movimiento involuntario de la cabeza del paciente durante la prueba. Posteriormente, se aplicó una corrección temporal para corregir los desfases entre los diferentes dinámicos (*slice timing*). Las imágenes se normalizaron frente a una plantilla EPI estándar que permite estimar las oscilaciones neuronales entre diferentes individuos.

Tras estos procesos, los datos se filtraron con un núcleo tridimensional Gaussiano que aumentó la relación señal a ruido y minimizó las diferencias inter-sujeto.

Para el análisis morfométrico/volumétrico con la secuencia T1-3D, se utilizaron las herramientas Freesurfer (<http://freesurfer.net/>) y SPM (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) combinadas con algoritmos propios de minimización de artefactos y mejora de la calidad de las imágenes (heterogeneidades de brillo, ruido, etc.). Como primer paso, se utilizaron métodos de filtrado que

tienen como objetivo aumentar la relación señal a ruido, manteniendo la integridad de los datos. Tras este filtrado, se aplicaron métodos de normalización y segmentación de estructuras corticales y subcorticales, cuyos volúmenes (medidos en mililitros) se registraron en tablas de resultados para su posterior estudio. Paralelamente, se

analizaron también mapas paramétricos de sustancia gris y sustancia blanca para determinar, con técnicas basadas en vóxel, si existen variaciones sutiles de la densidad tisular en todo el SNC.

Análisis estadístico de los datos de neuroimagen:

El análisis estadístico de los datos se ha realizado en dos pasos. En el primero de ellos, se realizó un análisis de primer nivel en el que, para cada sujeto y exploración, se obtendrán los correspondientes mapas de activación y distribución tisular cortical de forma individualizada. En una segunda etapa, se realizó un análisis adicional grupal, o de segundo nivel, para determinar si existen patrones estadísticamente significativos de respuesta entre cada uno de los grupos de estudio. Ambos tipos de análisis (primer y segundo nivel) se evaluaron tanto de forma longitudinal como transversal. Todos ellos se realizaron con la herramienta de análisis paramétrico de imágenes médicas *Statistical Parametric Mapping* (SPM8, *Wellcome Institute*, Londres).

Se recogieron las siguientes variables:

Neuroimagen estructural: a) Mapas de diferencias en sustancia gris (SG) y sustancia blanca (SB) según situación Basal/Seguimiento; b) Mapas de diferencia en SG y SB por grupo clínico (pacientes vs controles)

Neuroimagen funcional: a) Mapas de activación individual (primer nivel) para el estímulo auditivo neutro; b) Mapas de activación individual (primer nivel) para el estímulo auditivo emocional; c) Mapas de diferencia grupal (segundo nivel) entre

activación del estímulo neutro vs estímulo emocional; d) Mapas de diferencia grupal (segundo nivel) entre activación auditiva

según situación (Basal / Seguimiento); e) Mapas de diferencia grupal (segundo nivel) entre activación auditiva por grupo clínico.

4.3. REVISIÓN SISTEMÁTICA

Para la realización del trabajo de revisión sistemática de la literatura científica se ha seguido la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (Moher et al., 2009; Urrútia & Bonfill, 2010).

4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS

Se realizó un análisis de primer nivel para cada individuo. Para aumentar la especificidad, la respuesta de activación en RMf se midió durante las palabras emocionales en todos los sujetos en especial en aquellas áreas que previamente habían aparecido como más significativas en el paradigma utilizado: amígdala, hipocampo, giro cingulado, ínsula, corteza frontal y regiones temporales. En esas áreas se llevó a cabo una medida relativa de activación, a partir del PSC, calculado como la diferencia en la proporción de señal de la media de los bloques de reposo y la media de los bloques de activación emocional. Se aplicó también una corrección de Bonferroni para minimizar el sesgo asociado a comparaciones estadísticas múltiples y para controlar el número esperado de falsos positivos.

Posteriormente, se construyó un ANOVA factorial para medir los cambios en activación entre sujetos contando con dos factores principales: el grupo clínico (pacientes vs controles) y la adquisición longitudinal (basal vs seguimiento).

5. RESULTADOS

5.1. REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE ESTUDIOS LONGITUDINALES CON RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS.

El primer trabajo realizado en este tema fue, por una cuestión lógica respecto a la metodología de estudio del tema, una revisión sistemática, actualizada en 2019, centrándonos en los estudios longitudinales (es decir, trabajos en los que los pacientes analizados realizaron, al menos, 2 RM) de pacientes con PEP y cuya evaluación se hubiera realizado con RMf.

Para esta revisión, decidimos no excluir estudios con otro tipo de paradigmas o con resting-state, debido al reducido número de trabajos encontrados. También encontramos una fuente importante de exclusión de trabajos en función de la muestra, ya que muchos de ellos utilizaban grupos de pacientes con esquizofrenia cuya fecha de inicio de los síntomas era muy anterior a la fecha de evaluación.

Finalmente, un total de 11 estudios reunieron los criterios de inclusión, con una muestra de pacientes analizada de 236 personas con un PEP. Un primer resultado llamativo de esta revisión es, precisamente, el reducido número de trabajos encontrados para tratarse de una revisión sistemática.

A pesar de la heterogeneidad encontrada en los estudios, la mayoría de ellos han encontrado resultados de hipoactivación en la evaluación basal (esto es, con síntomas activos y antes del tratamiento), principalmente en áreas como el córtex prefrontal, amígdala, hipocampo y ganglios basales. Otras áreas en las que se

encontró hipoactivación basal en alguno de los estudios fueron el cíngulo, tálamo y corteza cingulada posterior.

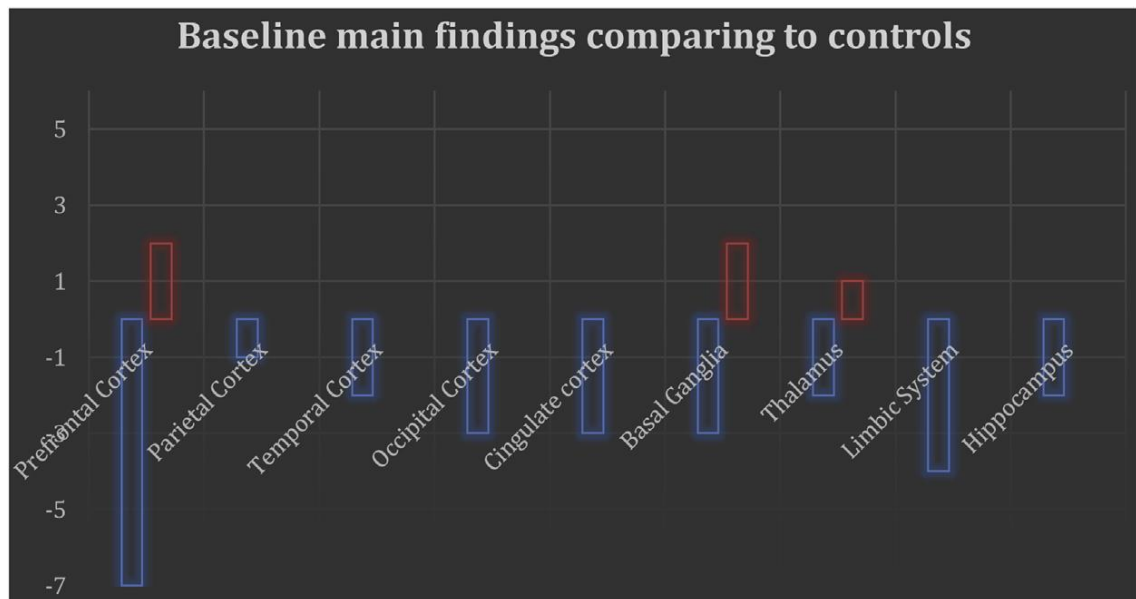


Fig 2. Principales hallazgos de línea base pacientes vs. controles

Una gran mayoría de los estudios encontraron normalización de la hipoactivación previa en las evaluaciones de seguimiento, independientemente del paradigma utilizado. Especialmente, aumentos en la activación del PFC, ganglios basales, córtex parietal y occipital con respecto a la resonancia basal fueron reportados.

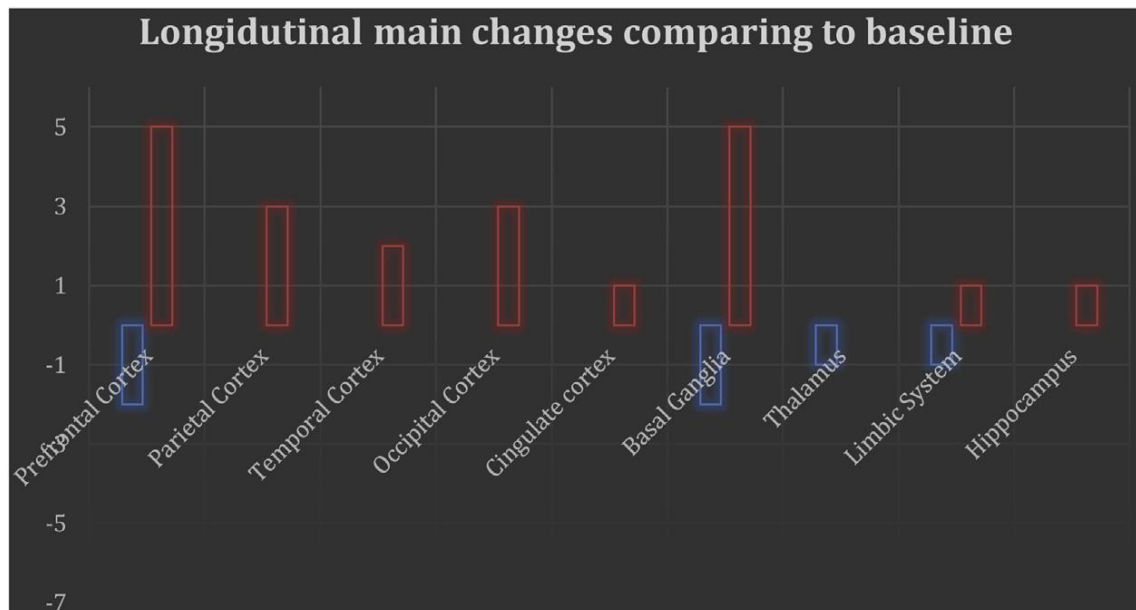


Fig 3: Principales cambios longitudinales en el seguimiento

Estas conclusiones fueron extraídas a pesar de la limitación que supone la elevada heterogeneidad metodológica encontrada en los estudios, en los que se mezclaban paradigmas, modalidades perceptivas, diferentes máquinas de resonancia magnética, distintas regiones de interés y post-procesamiento de los datos.

Esta heterogeneidad es, en sí, una de las conclusiones más importantes de esta revisión, e invita a pensar en la necesidad de desarrollar métodos más homogéneos y adaptados para estudiar el fenómeno.

5.2. DIFERENCIAS EN ACTIVACIÓN CON PARADIGMA AUDITIVO EMOCIONAL EN UN ESTUDIO LONGITUDINAL ENTRE PACIENTES Y CONTROLES.

En nuestro segundo trabajo publicado, llevamos a cabo un estudio con una muestra de 35 pacientes con un diagnóstico de PEP atendidos en la UPEP del Hospital Clínico de Valencia. Estos pacientes fueron diagnosticados y evaluados clínicamente y a través de neuroimagen en las siguientes dos semanas desde su admisión en la unidad. La primera RMf, por lo tanto, se realizaba antes del inicio de tratamiento y, la segunda, se realizó en una media de 25 meses después (lo cual es un rango temporal muy amplio, en comparación con el resto de estudios).

El grupo control fue reclutado intentando generar muestras equivalentes de sujetos, especialmente en edad y sexo.

El grupo de pacientes recibió una evaluación clínica, con las escalas ya comentadas, además de la evaluación en neuroimagen, incluyendo el paradigma auditivo emocional, que recibieron ambos grupos de sujetos.

Comparando los dos grupos, en los bloques de palabras emocionales se encontró una activación significativamente mayor en el grupo de pacientes en áreas del córtex frontal y temporal. Estas diferencias se hicieron más sutiles durante el seguimiento.

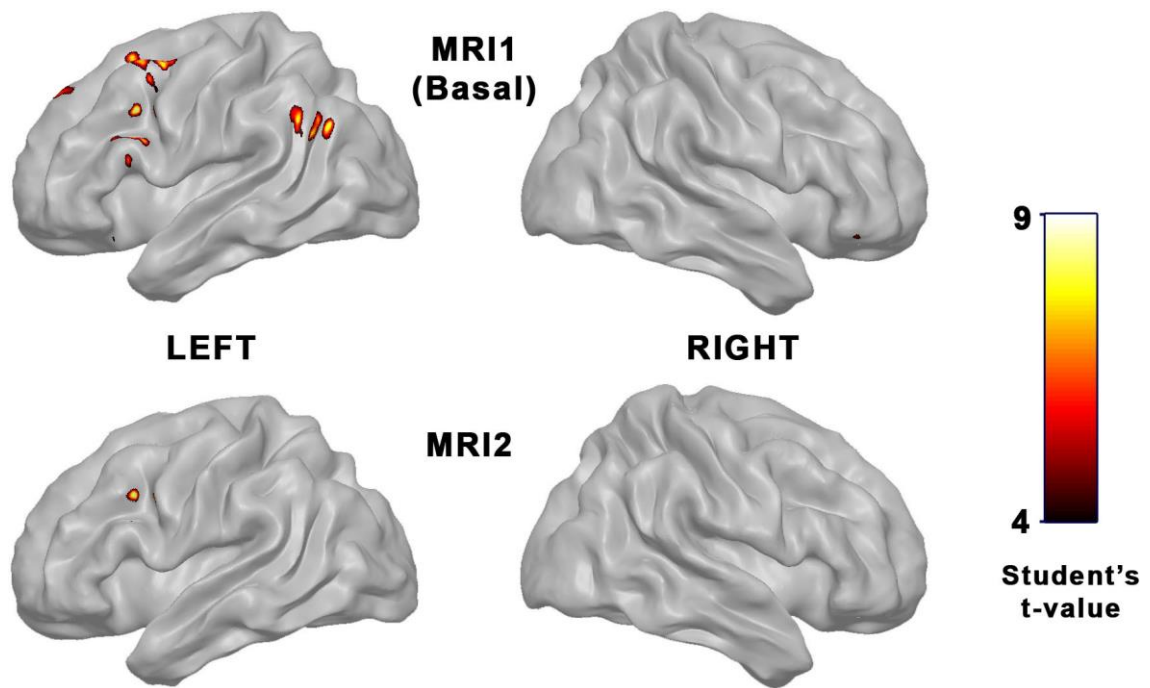


Fig 4: Pacientes vs controles en RMf basal. Activación media observada en bloque de palabras emocionales

En cuanto a las diferencias encontradas entre el seguimiento frente a la evaluación inicial, cabe destacar las diferencias encontradas en el grupo de pacientes en el hipocampo ($F = 4.81$; $p = 0.03$), encontrando una activación significativamente inferior en el seguimiento. También se encontró un descenso en la activación en la amígdala y el córtex cingulado, si bien las diferencias no llegaron a niveles de significación suficientes. En controles no se encontraron diferencias.

A pesar de haber hallado estas diferencias en el hipocampo, resultó llamativo comprobar la importante heterogeneidad en cuanto a las trayectorias de activación encontradas. Esto es, mientras algunos pacientes exhibían un claro descenso en la activación demostrada en la resonancia de seguimiento, otros mostraban un patrón de incremento de activación.

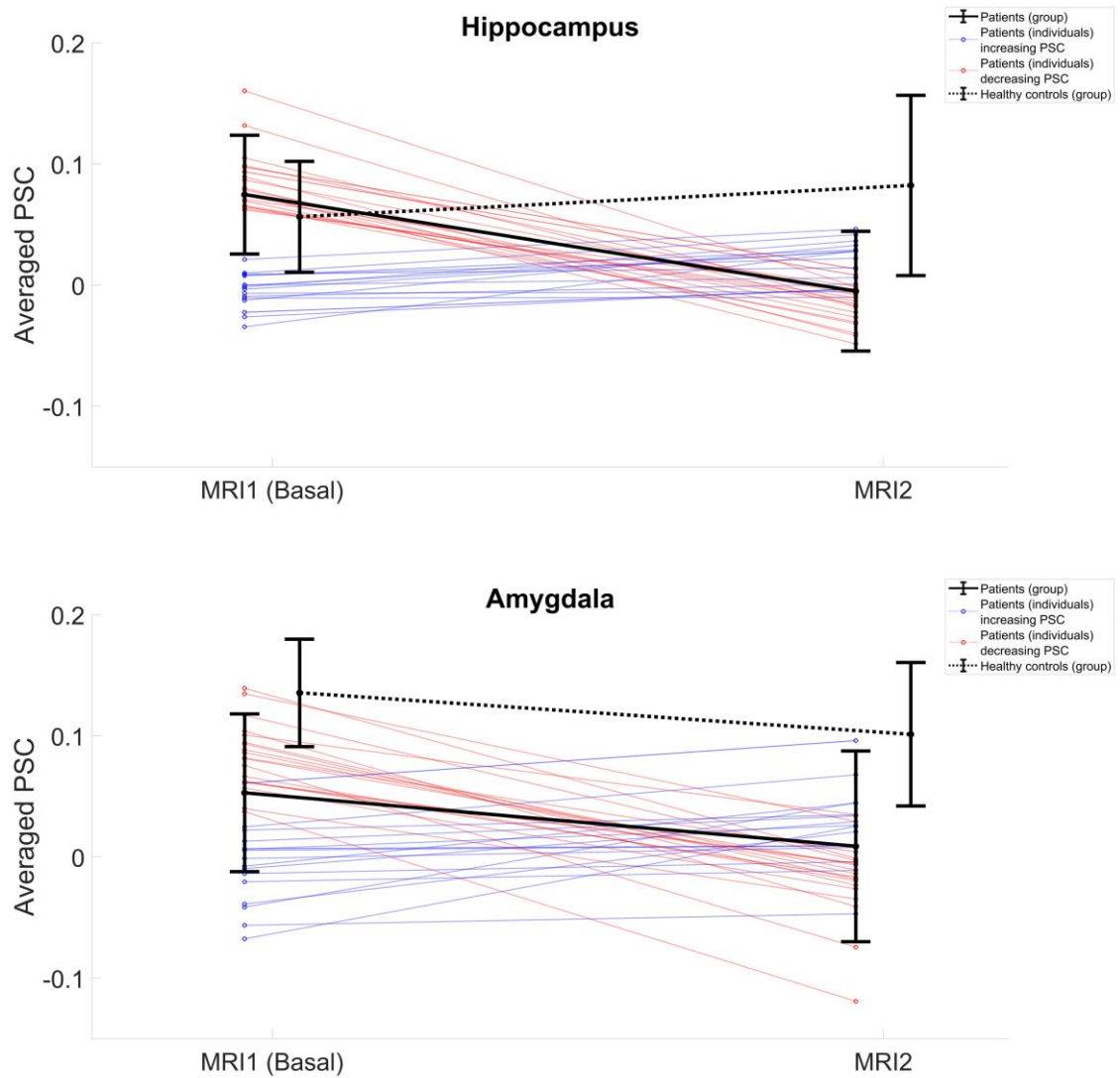


Fig 5: Trayectorias de activación en grupo de pacientes

Al analizar la interacción entre la variable grupos (Pacientes vs. Controles) y la variable tiempo (Basal vs. Seguimiento), en la evaluación basal encontramos una reducción significativa de la activación en amígdala en el grupo de pacientes en comparación con los controles ($F = 4.67$; $p = 0.04$). Por otro lado, se encontraron activaciones superiores en el córtex frontal ($F = 4.23$; $p = 0.04$) y temporal ($F = 3.96$; $p = 0.04$).

En el seguimiento, tanto la amígdala ($F = 4.69$; $p = 0.04$), como el hipocampo ($F = 5.03$; $p = 0.03$) mostraron una reducción significativa de la activación en la comparación de pacientes con controles, mientras que el giro frontal medio fue la única región cerebral en la que se encontró una mayor activación en el grupo de pacientes ($F = 4.53$; $p = 0.04$).

No se encontraron correlaciones entre los datos de neuroimagen obtenidos y las evaluaciones clínicas, ni tampoco con el tratamiento empleado.

5.3. CÓMO LAS VOCES CAMBIAN EL CEREBRO. ESTUDIO DE CASOS

Nuestro tercer trabajo dentro de esta tesis doctoral partió de los resultados anteriores relacionados con la heterogeneidad de las trayectorias de activación en diferentes pacientes.

Nuestro interés estaba, por tanto, en averiguar el motivo de estas diferencias. Encontrar, por ende, qué variables se pueden relacionar con la diferente progresión de la enfermedad, los diferentes resultados en activación y, por lo tanto, acercarnos a nuestro objetivo de la búsqueda del biomarcador.

Para ello, seleccionamos a dos pacientes que presentaron alucinaciones auditivas en el inicio de la enfermedad y que habían sido evaluadas en tres ocasiones, durante un período superior a tres años, con el objetivo de describir longitudinalmente los cambios en activación encontrados, utilizando para ello el paradigma auditivo emocional.

El caso A ilustra la progresión de la enfermedad desde un PEP con alucinaciones hasta una fase crónica de la sintomatología. En este caso, las alucinaciones auditivas estaban presentes en la MRI 1, mientras que los síntomas habían remitido completamente en la MRI 2. Estas imágenes se asemejan a las obtenidas en sujetos controles previamente con este paradigma, en los que se observa una activación propia de las áreas que procesan la información auditiva, esencialmente en la corteza temporal. Sin embargo, en la MRI 3, durante una recidiva de la sintomatología alucinatoria y psicótica, se obtuvieron unos resultados en activación similares a los obtenidos en las muestras de pacientes con un trastorno psicótico crónico, evidenciando ese patrón de hiperactivación en áreas temporales y límbicas.

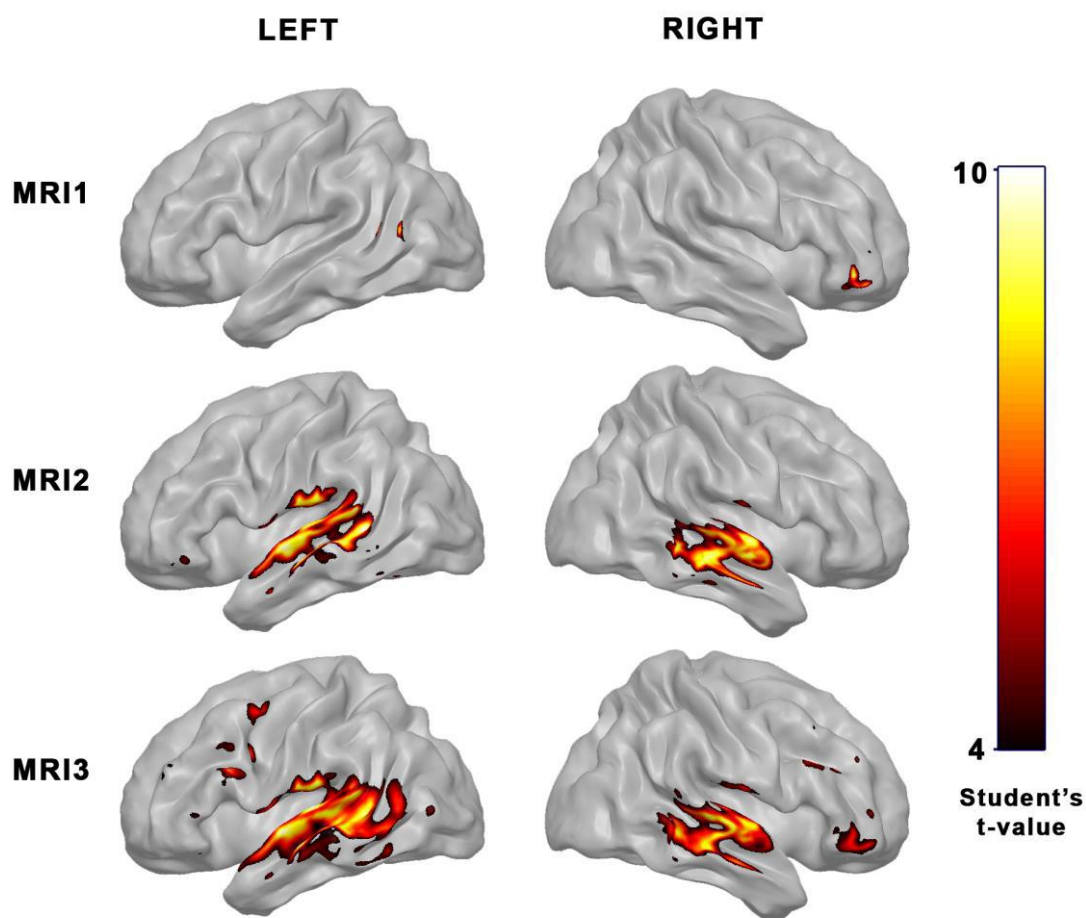


Fig 6: Activación longitudinal de la paciente A

La paciente B, por otro lado, se aprecia una relación más clara entre las escalas clínicas y, por tanto, los síntomas y funcionamiento, y los resultados de activación en neuroimagen funcional. Así, por tanto, se observa hiperactivación de áreas límbicas y temporales en la MRI 1, durante el PEP. Posteriormente, la paciente presentaba una sintomatología leve en el momento de la MRI 2 y la ausencia total de síntomas psicóticos en la MRI 3, pudiendo observar la correspondencia con los resultados de activación obtenidos y las escalas clínicas administradas.

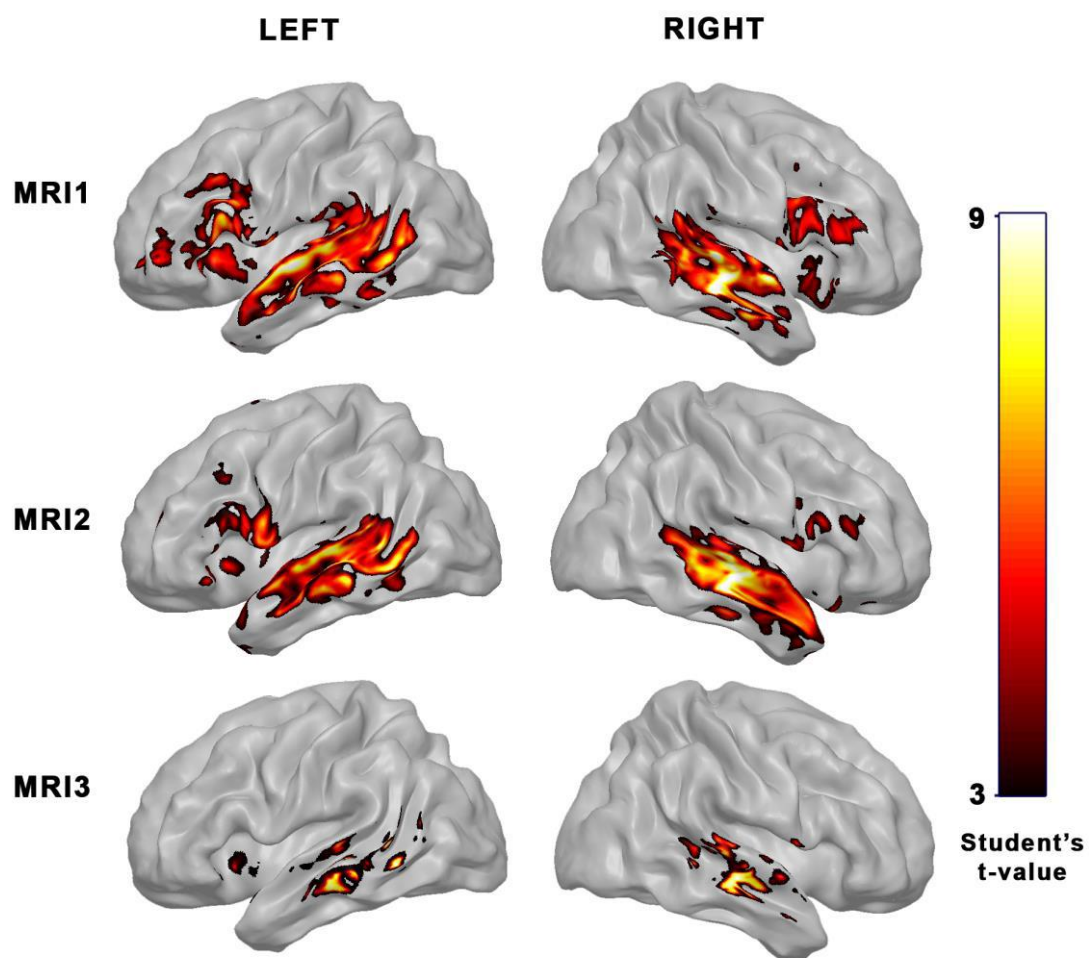


Fig 7: Activación longitudinal de la paciente B

6. DISCUSIÓN

En esta tesis doctoral se ha analizado el posible valor como biomarcador de la RMf utilizando un paradigma auditivo emocional en PEP. En este sentido, esta tesis incluye trabajos que son, hasta nuestro conocimiento, pioneros en el estudio longitudinal con esta metodología en pacientes que debutan con sintomatología psicótica.

En primer lugar, en el artículo de revisión sistemática, hemos podido comprobar la diferencia existente en la literatura científica actual entre la cantidad de trabajos que han estudiado la psicosis con una metodología de RM estructural y los que lo han hecho con metodología funcional. Así, nos encontramos con resultados robustos, ampliamente compartidos por la comunidad científica, de alteraciones en neuroimagen estructural, especialmente en pacientes con cuadros psicóticos crónicos. Algunas de estos hallazgos en RM estructural son:

- Disminución del volumen de materia gris cerebral, especialmente en el córtex prefrontal, en el tálamo y a nivel cerebral global (Dietsche et al., 2017).
- Disminución de la densidad cortical en el córtex frontal superior e inferior, así como en la corteza temporal superior.
- Papel poco claro de las variaciones en volumen de materia blanca cerebral.
- Y, especialmente, la dilatación ventricular en pacientes con esquizofrenia (Cavelti et al., 2018; Glahn et al., 2008).

Sin embargo, a pesar de que las pruebas de RMf presentan una mejor resolución espacial y temporal, en el momento actual no existe un consenso equiparable en cuanto a los resultados que ofrecen los datos obtenidos en estudios de RMf. Esto es debido, en

parte, al reducido número de estudios longitudinales con muestras de primeros episodios. Pero, por otro lado, hemos de comentar la problemática asociada a la utilización de muy diferentes métodos de investigación. Así, podríamos sintetizar las diferencias metodológicas encontradas en:

- Diferentes muestras de sujetos, partiendo de las dificultades en el diagnóstico con pacientes que tienden a esconder u ocultar sus síntomas, así como por la imprecisión sobre el momento de inicio de los mismos (el inicio con síntomas prodrómicos negativos es habitual). Todo ello relativiza la categorización como paciente con PEP.
- Heterogeneidad clínica, empleando muestras de pacientes con síntomas y déficits muy diferentes entre sí, lo que claramente podría afectar a los resultados.
- Utilización de diferentes regiones de interés en la aproximación técnica y metodológica a los datos, pudiendo aumentar la posibilidad de error tipo 1 en las investigaciones.
- Las diferentes tareas empleadas en los diseños experimentales durante la evaluación en el escáner, ya que involucran la actividad de diferentes áreas cerebrales. En este sentido, la importancia de algunas áreas concretas podría estar representada en relación a los paradigmas más frecuentemente utilizados, como la DLPFC en paradigmas de control cognitivo, o los ganglios basales en algunas tareas atencionales.
- También existe una variable de confusión importante en los índices y métodos de cálculo de las diferencias en activación. Así, para cada tipo de investigación y paradigma (reposo o tareas), y en función de las hipótesis a

verificar, se emplean diferentes métodos que miden diferencias en activación en condiciones exactas (PSC), que miden la conectividad entre dos o más áreas concretas, hipotetizadas como áreas funcionales (functional connectivity), que se interesan por la amplitud de ciertas ondas de activación (ALFF) o que miden la homogeneidad de la respuesta en algunas regiones de interés (ReHo).

- Por último, existen también algunas diferencias, y resulta algo tremendamente relevante, en los tratamientos empleados, bien sea por momento de inicio (antes o después de la evaluación basal), o por el tipo de tratamiento y la dosis empleada.

A pesar de todo ello, en líneas generales parece que el resultado más consistente encontrado en RMf en PEP es el de la hipoactivación basal, especialmente de zonas de la corteza prefrontal, que se normaliza gracias al tratamiento.

Sin embargo, la hipoactivación es un resultado poco específico de PEP, ya que se ha reportado notablemente también en muestras de pacientes crónicos con esquizofrenia (Glahn et al., 2005). Estos mismos autores ya proponían el estudio de redes de funcionamiento neuronal, más que el de áreas cerebrales específicas, puesto que hipotetizaban que, mientras la activación decrecía en el DLPFC, debía aumentar en otras áreas como consecuencia de la limitación en el control ejecutivo.

Investigaciones más recientes han ofrecido una explicación más integrada de los hallazgos encontrados, proponiendo el “síndrome de desconexión” en esquizofrenia, que implicaría la interacción entre disfunciones en redes neurales de la atención

orientada, redes de procesamiento emocional y circuitos de saliencia (Dong et al., 2018a).

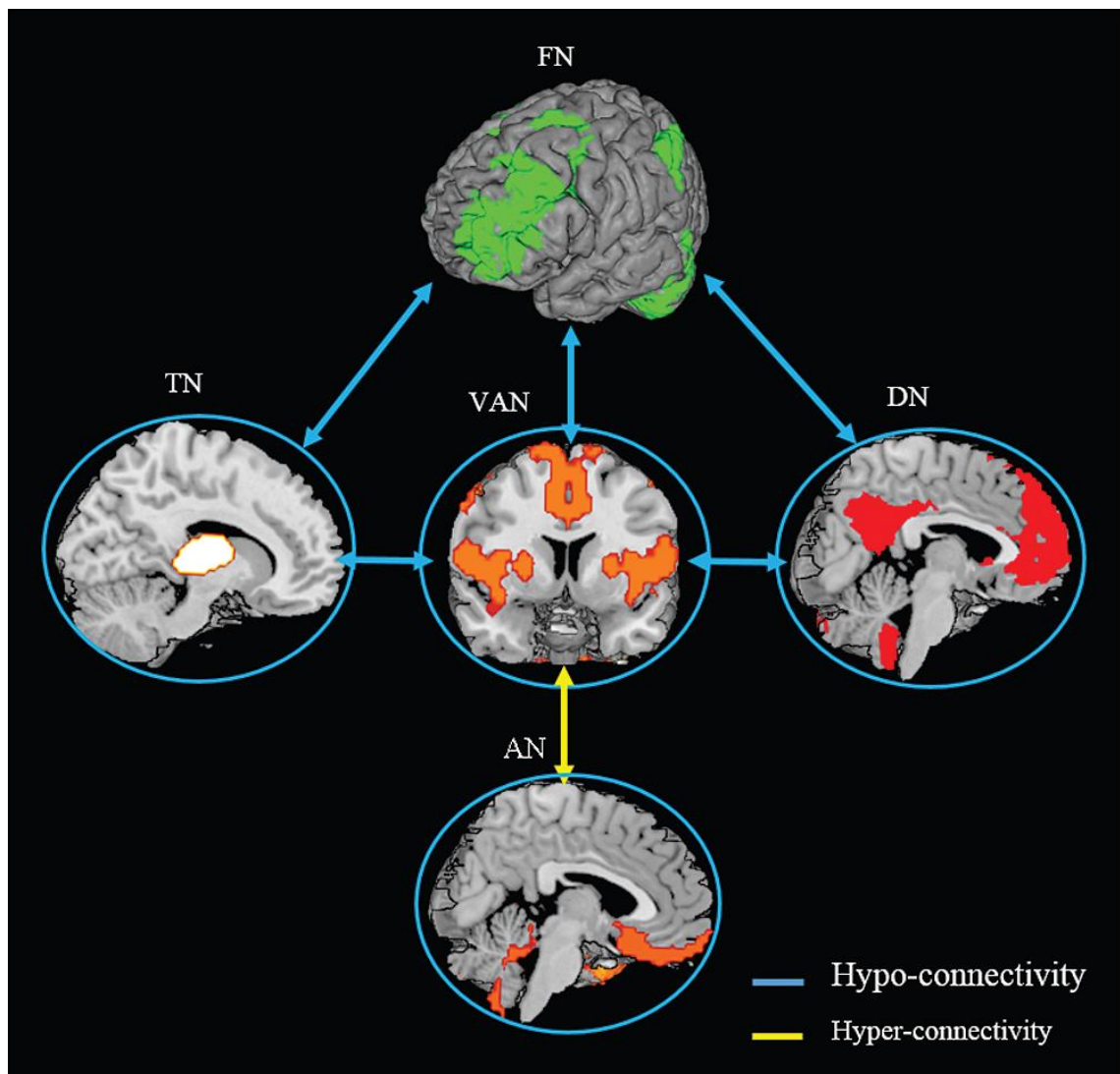


Fig. 8: Modelo de desconexión en esquizofrenia. Tomado de Dong et al., 2018). Frontoparietal Network (FN), Thalamus Network (TN), Ventral Attention Network (VAN), Default Network (DN), Emotion Processing (AN).

El modelo de saliencia emocional se refiere a la alteración en el sistema neural de procesamiento de la información que causaría una alteración en la atribución de significación emocional a determinados estímulos, dificultando así la capacidad para discernir entre estímulos verdaderamente amenazantes y otros que no lo fueran (Kapur, 2003b).

Así, existirían circuitos neuronales implicados en la saliencia emocional que estarían hipoconectados, en concreto aquellos implicados en la elección del foco atencional y el control cognitivo, y otros circuitos que estarían hiperconectados, los que tienen que ver con la respuesta emocional a esos estímulos, lo que generaría déficits en percepción y regulación emocional.

Así, los paradigmas más empleados hasta la fecha en estudios de RMf podrían estar estudiando áreas y circuitos implicados solo en una parte del funcionamiento cerebral implicado en la psicosis. De esta manera, paradigmas en modalidad visual, que desarrollen algún tipo de tarea de control ejecutivo o atencional, podrían reflejar las hipoactivaciones relacionadas con los síntomas negativos de la enfermedad.

Por otra parte, esos mismos paradigmas parecen poco apropiados para dar cuenta de la respuesta a estímulos emocionales y, por tanto, para el estudio de los síntomas positivos como las alucinaciones y delirios.

En este sentido, parece que el paradigma auditivo emocional empleado en nuestras investigaciones no se vería afectado por las limitaciones atencionales y cognitivas propias de la enfermedad psicótica crónica, y podría ser, por tanto, una mejor herramienta para el estudio de las etapas iniciales de la psicosis.

Así, hipocampo y amígdala parecen revelarse como dos áreas cerebrales fundamentales en la comprensión de la sintomatología psicótica, especialmente en la experiencia alucinatoria. En ambas áreas hemos encontrado previamente una hiperactivación respecto a sujetos controles con muestras de pacientes crónicos (Escartí et al., 2010). Por otro lado, estas áreas están implicadas en la respuesta emocional y la memoria, dos procesos que juegan un papel central en los modelos explicativos ya

comentados (Dong et al., 2018b; Howes & Kapur, 2009; Kapur, 2004; van Os & Kapur, 2009).

Sin embargo, la heterogeneidad clínica encontrada en nuestro estudio principal (González-Vivas et al., 2020) da cuenta de la realidad clínica existente, con diferentes manifestaciones psicopatológicas y distintos cursos de la enfermedad. Por lo tanto, refuerza así la necesidad de realizar estudios individualizados para una comprensión más precisa del fenómeno.

El relevante papel que juegan estas áreas cerebrales queda mejor escenificado gracias al estudio de casos presentado.

Este estudio de casos aporta una comparación en imagen entre las alucinaciones en un PEP y las de un cuadro crónico, gracias a un seguimiento detallado de ambas pacientes con 3 RMf en un período de más de 3 años.

Aunque las diferencias en los patrones de activación cerebral entre pacientes con PEP y crónicos han sido ampliamente evaluadas, los resultados son controvertidos. En una revisión sistemática reciente (Mwansisya et al., 2017) se ha encontrado un patrón de disfunción frontotemporal en PEP similar al observado en pacientes con esquizofrenia crónica. En contraste, otros investigadores (T. Li et al., 2017) aportan evidencia para diferencias en la conectividad entre PEP y pacientes crónicos. Además, la evidencia proveniente de recientes meta-análisis ha encontrado que el área izquierda del precúneo y la ínsula parecen ser las más afectadas en PEP y no las áreas prefrontales (Soldevila-Matías et al., 2020).

El hallazgo más importante encontrado en este detallado seguimiento de dos pacientes con un comienzo similar pero muy distintas trayectorias de enfermedad tiene

que ver con la progresiva mayor activación en áreas de la corteza límbica. Hipotetizamos que, a medida que la enfermedad psicótica se cronifica, las experiencias alucinatorias o delirantes se repiten tanto que terminan generando una mayor activación de los circuitos implicados en el procesamiento de la información emocional y la memoria. La relevancia de las áreas de memoria en el fenómeno alucinatorio ha sido estudiada anteriormente (Curcic-Blake et al., 2017). Por otro lado, el caso B ilustra un curso de enfermedad diferente, en el que los fenómenos alucinatorios disminuyen y la activación cerebral, medida con el paradigma auditivo emocional, se normaliza. Incluso podemos ver cómo, en la segunda RMf, en la que la paciente había tenido dos días de experiencias alucinatorias aisladas, la respuesta en activación es ligeramente superior a la tercera RMf, donde se encontraba totalmente libre de síntomas.

Cabe mencionar también los resultados de la primera RMf de la paciente A, en los que la ausencia aparente de activación cerebral puede relacionarse con un artefacto experimental ya que, al calcularse las diferencias entre palabras emocionales y no emocionales, es posible que la activación fuera elevada en ambos bloques, debido al estado agudo psicótico de la paciente durante la realización de la prueba.

Existe también, en este estudio, una relación más clara entre la evidencia obtenida en neuroimagen y las evaluaciones clínicas realizadas, que encajan con la progresión de la enfermedad en el caso A y la recuperación en el caso B.

Parece, por tanto, que el paradigma auditivo emocional, empleado durante evaluaciones de RMf en pacientes con PEP, puede suponer una herramienta prometedora en la comprensión del funcionamiento cerebral en áreas clave para el entendimiento de la psicosis.

7. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Algunas limitaciones deben ser remarcadas a la luz de estos estudios. La primera tiene que ver con la dificultad para sacar conclusiones válidas partiendo de estudios con muestras relativamente pequeñas. Las dificultades de reclutamiento y seguimiento, así como los elevados costes de la RMf, son algunos de los factores que explican que la media de tamaños muestrales encontrados esté en alrededor de 20 sujetos. Con todo, nuestra muestra de 35 es de las mayores encontradas en seguimiento longitudinal de PEP.

Por otro lado, la comparación entre pacientes y controles se ha realizado con muestras no del todo homogéneas en términos de edad, sexo y lateralidad, por lo que cabe esperar una mejora en este sentido para futuras investigaciones, sobre todo a raíz de tener una mayor muestra de sujetos evaluados.

Los resultados obtenidos en activación con muestras de PEP son, a veces, observados también en muestras de pacientes crónicos. Por lo tanto, consideramos que la metodología actual, en la que se toman en consideración pacientes con grandes diferencias clínicas entre sí, puede oscurecer el papel del paradigma auditivo emocional como biomarcador. Mejores estrategias de categorización diagnóstica de pacientes y homogeneización de muestras serán necesarias en futuras investigaciones.

Al mismo tiempo que detectamos un problema en la heterogeneidad de metodologías empleadas en la investigación en este campo, contribuimos añadiendo un paradigma distinto. Esfuerzos de convergencia investigadora, puede que, con estudios

multicéntricos, podrían contribuir a una mayor homogeneidad metodológica, que conllevaría un mayor tamaño de la muestra y a más potentes y precisas conclusiones.

Con todo, los estudios recogidos en esta tesis doctoral suponen un avance en la comprensión de la psicosis, y especialmente en lo que ocurre a nivel cerebral durante las primeras fases de la enfermedad que son, como ya hemos comentado, los momentos cruciales para la prevención de cuadros crónicos incapacitantes.

Hemos realizado la primera revisión sistemática de estudios longitudinales en PEP con RMf. También hemos presentado los análisis de datos obtenidos longitudinalmente con un paradigma novedoso y oportuno para medir la experiencia psicótica, y hemos enlazado los datos obtenidos con algunas de las explicaciones teóricas más relevantes de la actualidad, como el modelo de saliencia y los circuitos neuronales. Por último, hemos aportado un estudio de casos con un seguimiento largo y detallado de dos pacientes con un PEP y trayectorias diferentes. A pesar del reducido tamaño muestral, se ha puesto de manifiesto el papel clave de algunas áreas cerebrales cuya implicación no quedaba clara en anteriores investigaciones.

8. CONCLUSIONES

1. En la revisión sistemática llevado a cabo para iniciar esta tesis doctoral, hemos encontrado en la literatura que el resultado más frecuentemente reportado por otros estudios con muestras de PEP es el descenso de la activación, respecto a controles, especialmente en el córtex prefrontal.
2. También en la revisión, una de las conclusiones más encontradas en los estudios se refiere a la gran heterogeneidad clínica objeto de estudio. Dentro de un PEP se toman, generalmente, una amplia variedad de problemas clínicos.
3. De nuevo según los resultados obtenidos mediante revisión sistemática, hemos encontrado que la mayoría de estudios longitudinales en RMf con muestra de PEP se han realizado utilizando paradigmas de tipo cognitivo, y especialmente en la modalidad visual.
4. En nuestro estudio longitudinal con una muestra de PEP utilizando un paradigma auditivo emocional, hemos obtenido resultados de una mayor activación en pacientes que en controles, especialmente en la amígdala y el hipocampo.
5. En este mismo estudio, a pesar de las conclusiones generales de activación comparando el grupo de pacientes con el de controles, hemos obtenido también una importante heterogeneidad en activación dentro del propio grupo de pacientes. Por lo tanto, a pesar de utilizar una misma metodología longitudinalmente, consideramos que estas diferencias se deben a una importante heterogeneidad clínica dentro del grupo de pacientes de la UPEP.
6. En el tercer trabajo de esta tesis, en el que se realiza un seguimiento detallado, tanto clínico como en neuroimagen, de dos pacientes, encontramos una divergencia significativa en las trayectorias de evolución clínicas, que coinciden con diferentes trayectorias de activación realizando el mismo paradigma a lo largo del tiempo.
7. Estas diferentes trayectorias sugieren que el paradigma auditivo emocional puede ser útil como predictor del curso de la enfermedad, aunque tomando siempre como referencia cada caso individual.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Abbott, C. C., Jaramillo, A., Wilcox, C. E., & Hamilton, D. A. (2013). Antipsychotic drug effects in schizophrenia: a review of longitudinal fMRI investigations and neural interpretations. *Current Medicinal Chemistry*, 20(3), 428-437. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.08.021>. Secreted
2. Aguilar, E. J., Corripio, I., García-Martí, G., Grasa, E., Martí-Bonmatí, L., Gómez-Ansón, B., Sanjuán, J., Núñez-Marín, F., Lorente-Rovira, E., Escartí, M. J., Brabban, A., & Turkington, D. (2017). Emotional fMR auditory paradigm demonstrates normalization of limbic hyperactivity after cognitive behavior therapy for auditory hallucinations. *Schizophrenia Research*. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.07.024>
3. Aguilar, E. J., Sanjuan, J., García-Martí, G., Lull, J. J., & Robles, M. (2008). MR and genetics in schizophrenia: focus on auditory hallucinations. *European Journal of Radiology*, 67(3), 434-439. <https://doi.org/10.1016/J.EJRAD.2008.02.046>
4. Albert, N., & Weibell, M. A. (2019). The outcome of early intervention in first episode psychosis. En *International Review of Psychiatry* (Vol. 31, Issues 5-6, pp. 413-424). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/09540261.2019.1643703>
5. Algarabel, S. (1996). *Índices de interés psicolingüístico de 1917 palabras castellanas* - Dialnet. Cognitiva 1. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=122648>
6. Anticevic, A., Hu, X., Xiao, Y., Hu, J., Li, F., Bi, F., Cole, M. W., Savic, A., Yang, G. J., Repovs, G., Murray, J. D., Wang, X.-J., Huang, X., Lui, S., Krystal, J. H., & Gong, Q. (2015). Early-course unmedicated schizophrenia patients exhibit elevated

- prefrontal connectivity associated with longitudinal change. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 35(1), 267-286. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2310-14.2015>
7. Arango, C. (2015). First-Episode Psychosis Research: Time to Move Forward (by Looking Backwards). *Schizophrenia Bulletin*, 41(6), 1205-1206. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv126>
 8. Bachmann, S. (2018). Epidemiology of Suicide and the Psychiatric Perspective. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(7). <https://doi.org/10.3390/IJERPH15071425>
 9. Bergé, D., Carmona, S., Salgado, P., Rovira, M., Bulbena, A., & Vilarroya, O. (2014). Limbic activity in antipsychotic naïve first-episode psychotic subjects during facial emotion discrimination. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 264(4), 271-283. <https://doi.org/10.1007/s00406-013-0465-5>
 10. Berk, M., Hallam, K., Malhi, G. S., Henry, L., Hasty, M., Macneil, C., Yucel, M., Pantelis, C., Murphy, B., Vieta, E., Dodd, S., & McGorry, P. D. (2010). Evidence and implications for early intervention in bipolar disorder. *Journal of Mental Health*, 19(2), 113-126. <https://doi.org/10.3109/09638230903469111>
 11. Bernardo, M., Cabrera, B., Arango, C., Bioque, M., Castro-fornieles, J., Lafuente, A., Parellada, M., Saiz-ruiz, J., & Vieta, E. (2019). *One decade of the first episodes project (PEPs): Advancing towards a precision psychiatry Una década del proyecto de primeros episodios (PEPs): Avanzando hacia*. 12(3).
 12. Blasi, G., Popolizio, T., Taurisano, P., Caforio, G., Romano, R., di Giorgio, A., Sambataro, F., Rubino, V., Latorre, V., lo Bianco, L., Fazio, L., Nardini, M.,

- Weinberger, D. R., & Bertolino, A. (2009). Changes in prefrontal and amygdala activity during olanzapine treatment in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 173(1), 31-38. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2008.09.001>
13. Bressler, S. L., & Menon, V. (2010). Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends in Cognitive Sciences*, 14(6), 277-290. <https://doi.org/10.1016/J.TICS.2010.04.004>
 14. Brugger, S. P., & Howes, O. D. (2017). Heterogeneity and Homogeneity of Regional Brain Structure in Schizophrenia: A Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 74(11), 1104-1111. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2663>
 15. Cadena, E. J., White, D. M., Kraguljac, N. v., Reid, M. A., Maximo, J. O., Nelson, E. A., Gawronski, B. A., & Lahti, A. C. (2018). A Longitudinal Multimodal Neuroimaging Study to Examine Relationships Between Resting State Glutamate and Task Related BOLD Response in Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, 9(November), 1-11. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00632>
 16. Cao, H., Chén, O. Y., Chung, Y., Forsyth, J. K., McEwen, S. C., Gee, D. G., Bearden, C. E., Addington, J., Goodyear, B., Cadenhead, K. S., Mirzakhani, H., Cornblatt, B. A., Carrión, R. E., Mathalon, D. H., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Belger, A., Seidman, L. J., Thermenos, H., ... Cannon, T. D. (2018). Cerebello-thalamo-cortical hyperconnectivity as a state-independent functional neural signature for psychosis prediction and characterization. *Nature Communications*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06350-7>
 17. Cavelti, M., Kircher, T., Nagels, A., Strik, W., & Homan, P. (2018). Is formal thought disorder in schizophrenia related to structural and functional aberrations in the language network? A systematic review of neuroimaging

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.051>

18. Clementz, B. A., Sweeney, J. A., Hamm, J. P., Ivleva, E. I., Ethridge, L. E., Pearlson, G. D., Keshavan, M. S., & Tamminga, C. A. (2016). Identification of Distinct Psychosis Biotypes Using Brain-Based Biomarkers. *The American Journal of Psychiatry*, 173(4), 373-384. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2015.14091200>
19. Curcic-Blake, B., Ford, J., Hubl, D., Orlov, N., Sommer, I., Waters, F., Allen, P., Jardri, R., Woodruff, P., David, O., Mulert, C., Woodward, T., & Aleman, A. (2017). Interaction of language, auditory and memory brain networks in auditory verbal hallucinations. *Prog Neurobiol*, 148, 1-20. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.11.002>
20. Davidson, L. L., & Heinrichs, R. W. (2003). Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 122(2), 69-87. [https://doi.org/10.1016/S0925-4927\(02\)00118-X](https://doi.org/10.1016/S0925-4927(02)00118-X)
21. Dazzan, P., Arango, C., Fleischacker, W., Galderisi, S., Glenthøj, B., Leucht, S., Meyer-Lindenberg, A., Kahn, R., Rujescu, D., Sommer, I., Winter, I., & McGuire, P. (2015). Magnetic resonance imaging and the prediction of outcome in first-episode schizophrenia: A review of current evidence and directions for future research. *Schizophrenia Bulletin*, 41(3), 574-583. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv024>
22. de La Iglesia-Vaya, M., Escartí, M. J., Molina-Mateo, J., Martí-Bonmatí, L., Gadea, M., Castellanos, F. X., Aguilar García-Iturrospe, E. J., Robles, M., Biswal, B. B., & Sanjuan, J. (2014). Abnormal synchrony and effective connectivity in

- patients with schizophrenia and auditory hallucinations. *NeuroImage: Clinical*, 6, 171-179. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.08.027>
23. del Casale, A., Rapinesi, C., Kotzalidis, G. D., Ferracuti, S., Padovano, A., Grassi, C., Sani, G., Girardi, P., & Pompili, M. (2018). Neural functional correlates of emotional processing in patients with first-episode psychoses: an activation likelihood estimation (ALE) meta-analysis. *Archives Italiennes de Biologie*, 156(1-2), 1-11. <https://doi.org/10.12871/00039829201811>
24. Dietsche, B., Kircher, T., & Falkenberg, I. (2017). *Structural brain changes in schizophrenia at different stages of the illness : A selective review of longitudinal magnetic resonance imaging studies*. <https://doi.org/10.1177/0004867417699473>
25. Dong, D., Wang, Y., Chang, X., Luo, C., & Yao, D. (2018a). Dysfunction of Large-Scale Brain Networks in Schizophrenia: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. *Schizophrenia Bulletin*, 44(1), 168-181. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx034>
26. Dong, D., Wang, Y., Chang, X., Luo, C., & Yao, D. (2018b). Dysfunction of Large-Scale Brain Networks in Schizophrenia: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. *Schizophrenia Bulletin*, 44(1), 168-181. <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBX034>
27. Drake, R., Haddock, G., Tarrier, N., Bentall, R., & Lewis, S. (2007). The Psychotic Symptom Rating Scales (PSYRATS): their usefulness and properties in first episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 89(1-3), 119-122. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2006.04.024>

28. Duan, H.-F., Gan, J.-L., Yang, J.-M., Cheng, Z.-X., Gao, C.-Y., Shi, Z.-J., Zhu, X.-Q., Liang, X.-J., & Zhao, L.-M. (2015). A longitudinal study on intrinsic connectivity of hippocampus associated with positive symptom in first-episode schizophrenia. *Behavioural Brain Research*, 283, 78-86. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.01.022>
29. Escartí, M. J., de la Iglesia-Vayá, M., Martí-Bonmatí, L., Robles, M., Carbonell, J., Lull, J. J., García-Martí, G., Manjón, J. V., Aguilar, E. J., Aleman, A., & Sanjuán, J. (2010). Increased amygdala and parahippocampal gyrus activation in schizophrenic patients with auditory hallucinations: An fMRI study using independent component analysis. *Schizophrenia Research*, 117(1), 31-41. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.12.028>
30. Flashman, L. A., & Green, M. F. (2004). Review of cognition and brain structure in schizophrenia: Profiles, longitudinal course, and effects of treatment. *Psychiatric Clinics of North America*, 27(1), 1-18. [https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(03\)00105-9](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(03)00105-9)
31. Foley, C., Corvin, A., & Nakagome, S. (2017). Genetics of Schizophrenia: Ready to Translate? *Current Psychiatry Reports*, 19(9). <https://doi.org/10.1007/S11920-017-0807-5>
32. Fond, G., Albi, M., Jamain, S., Tamouza, R., Arango, C., & Fleischhacker, W. W. (2015). *The Promise of Biological Markers for Treatment Response in First-Episode Psychosis: A Systematic Review*. 41(3), 559-573. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv002>
33. Fusar-Poli, P. (2017). The Clinical High-Risk State for Psychosis (CHR-P), Version II. *Schizophrenia Bulletin*, 43(1), 44-47. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw158>

34. García-Martí, G., Martí-Bonmatí, L., Aguilar, E. J., Sanz-Requena, R., Alberich-Bayarri, Á., Bonmatí, A., & Sanjuán, J. (2013). Functional neuroimaging in the study of aggressive behaviour in patients with schizophrenia. *Revista de Neurologia*, 56(4), 193-199. <https://doi.org/10.33588/rn.5604.2012627>
35. Glahn, D. C., Laird, A. R., Ellison-Wright, I., Thelen, S. M., Robinson, J. L., Lancaster, J. L., Bullmore, E., & Fox, P. T. (2008). Meta-Analysis of Gray Matter Anomalies in Schizophrenia: Application of Anatomic Likelihood Estimation and Network Analysis. *Biological Psychiatry*, 64(9), 774-781. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.031>
36. Glahn, D. C., Ragland, J. D., Abramoff, A., Barrett, J., Laird, A. R., Bearden, C. E., & Velligan, D. I. (2005). Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Human Brain Mapping*, 25(1), 60-69. <https://doi.org/10.1002/HBM.20138>
37. Gong, Q., Lui, S., & Sweeney, J. A. (2016). A selective review of cerebral abnormalities in patients with first-episode schizophrenia before and after treatment. *American Journal of Psychiatry*, 173(3), 232-243. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15050641>
38. González-Vivas, C., García-Martí, G., Soldevila-Matías, P., Sanz-Requena, R., Aguilar, E. J., Castro-Bleda, M. J., Martí-Bonmatí, L., & Sanjuan, J. (2020). First-Episode Psychotic Patients Showed Longitudinal Brain Changes Using fMRI With an Emotional Auditory Paradigm. *Frontiers in Psychiatry*, 11(December), 1-9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.593042>
39. González-Vivas, C., Soldevila-Matías, P., Sparano, O., García-Martí, G., Martí-Bonmatí, L., Crespo-Facorro, B., Aleman, A., & Sanjuan, J. (2019). Longitudinal

- studies of functional magnetic resonance imaging in first-episode psychosis: A systematic review. *European Psychiatry*, 59, 60-69.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.04.009>
40. Gray, G. E. (2004). *Concise guide to evidence-based psychiatry*. American Psychiatric Pub.
41. Gustavsson, A., Svensson, M., Jacobi, F., Allgulander, C., Alonso, J., Beghi, E., Dodel, R., Ekman, M., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Gannon, B., Jones, D. H., Jennum, P., Jordanova, A., Jönsson, L., Karampampa, K., Knapp, M., Kobelt, G., Kurth, T., ... Olesen, J. (2011). Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, 21(10), 718-779.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.08.008>
42. Hahn, B., Robinson, B. M., Kaiser, S. T., Matveeva, T. M., Harvey, A. N., Luck, S. J., & Gold, J. M. (2012). Kraepelin and bleuler had it right: People with schizophrenia have deficits sustaining attention over time. *Journal of Abnormal Psychology*, 121(3), 641-648. <https://doi.org/10.1037/A0028492>
43. Heilbronner, U., Samara, M., Leucht, S., Falkai, P., & Schulze, T. G. (2016a). The Longitudinal Course of Schizophrenia Across the Lifespan. *Harvard Review of Psychiatry*, 24(2), 118-128. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000092>
44. Heilbronner, U., Samara, M., Leucht, S., Falkai, P., & Schulze, T. G. (2016b). The Longitudinal Course of Schizophrenia Across the Lifespan: Clinical, Cognitive, and Neurobiological Aspects. *Harvard Review of Psychiatry*, 24(2), 118-128.
<https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000092>

45. Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III - The final common pathway. En *Schizophrenia Bulletin* (Vol. 35, Issue 3, pp. 549-562). Oxford Academic. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006>
46. Hu, M.-L., Zong, X.-F., Zheng, J.-J., Pantazatos, S. P., Miller, J. M., Li, Z.-C., Liao, Y.-H., He, Y., Zhou, J., Sang, D.-E., Zhao, H.-Z., Lv, L.-X., Tang, J.-S., Mann, J. J., & Chen, X.-G. (2016). Short-term Effects of Risperidone Monotherapy on Spontaneous Brain Activity in First-episode Treatment-naïve Schizophrenia Patients: A Longitudinal fMRI Study. *Scientific Reports*, 6(1), 34287. <https://doi.org/10.1038/srep34287>
47. Ikuta, T., Robinson, D. G., Gallego, J. A., Peters, B. D., Gruner, P., Kane, J., John, M., Sevy, S., Malhotra, A. K., & Szeszko, P. R. (2014a). Subcortical modulation of attentional control by second-generation antipsychotics in first-episode psychosis. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 221(2), 127-134. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2013.09.010>
48. Ikuta, T., Robinson, D. G., Gallego, J. A., Peters, B. D., Gruner, P., Kane, J., John, M., Sevy, S., Malhotra, A. K., & Szeszko, P. R. (2014b). Subcortical modulation of attentional control by second-generation antipsychotics in first-episode psychosis. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 221(2), 127-134. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2013.09.010>
49. Johnstone, E., Frith, C. D., Crow, T. J., Husband, J., & Kreel, L. (1976). Cerebral Ventricular Size and Cognitive Impairment in Chronic Schizophrenia. *The Lancet*, 308(7992), 924-926. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(76\)90890-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(76)90890-4)
50. Jongsma, H. E., Gayer-Anderson, C., Lasalvia, A., Quattrone, D., Mulè, A., Szöke, A., Selten, J.-P., Turner, C., Arango, C., Tarricone, I., Berardi, D., Tortelli, A.,

- Llorca, P.-M., de Haan, L., Bobes, J., Bernardo, M., Sanjuán, J., Santos, J. L., Arrojo, M., ... European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions Work Package 2 (EU-GEI WP2) Group. (2018). Treated Incidence of Psychotic Disorders in the Multinational EU-GEI Study. *JAMA Psychiatry*, 75(1), 36-46.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3554>
51. Kani, A. S., Shinn, A. K., Lewandowski, K. E., & Öngür, D. (2017). Converging effects of diverse treatment modalities on frontal cortex in schizophrenia: A review of longitudinal functional magnetic resonance imaging studies. *Journal of Psychiatric Research*, 84, 256-276.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.10.012>
52. Kapur, S. (2003a). Psychosis as a State of Aberrant Salience: A Framework Linking Biology, Phenomenology, and Pharmacology in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160(1), 13-23.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.13>
53. Kapur, S. (2003b). Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 160(1), 13-23. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.160.1.13>
54. Kapur, S. (2004). How antipsychotics become anti-‘psychotic’ – from dopamine to salience to psychosis. *Trends in Pharmacological Sciences*, 25(8), 402-406.
<https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.06.005>
55. Keedy, S. K., Reilly, J. L., Bishop, J. R., Weiden, P. J., & Sweeney, J. A. (2015). Impact of Antipsychotic Treatment on Attention and Motor Learning Systems

- in First-Episode Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 41(2), 355-365.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbu071>
56. Lalevic, G., Scriven, M., & O'Brien, S. (2019). Early intervention in psychosis in the North Lee Mental Health Services programme: A 5-year review. En *Irish Journal of Psychological Medicine* (Vol. 36, Issue 4, pp. 271-277). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/ipm.2019.17>
57. Lee, S. K., Chun, J. W., Lee, J. S., Park, H. J., Jung, Y. C., Seok, J. H., & Kim, J. J. (2014). Abnormal neural processing during emotional salience attribution of affective asymmetry in patients with schizophrenia. *PLoS ONE*, 9(3), 1-8.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090792>
58. Li, F., Lui, S., Yao, L., Hu, J., Lv, P., Huang, X., Mechelli, A., Sweeney, J. A., & Gong, Q. (2016). Longitudinal Changes in Resting-State Cerebral Activity in Patients with First-Episode Schizophrenia: A 1-Year Follow-up Functional MR Imaging Study. *Radiology*, 279(3), 867-875. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015151334>
59. Li, T., Wang, Q., Zhang, J., Rolls, E. T., Yang, W., Palaniyappan, L., Zhang, L., Cheng, W., Yao, Y., Liu, Z., Gong, X., Luo, Q., Tang, Y., Crow, T. J., Broome, M. R., Xu, K., Li, C., Wang, J., Liu, Z., ... Feng, J. (2017). Brain-Wide Analysis of Functional Connectivity in First-Episode and Chronic Stages of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 43(2), 436-448. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw099>
60. Lieberman, J. A., Tollefson, G. D., Charles, C., Zipursky, R., Sharma, T., Kahn, R. S., Keefe, R. S. E., Green, A. I., Gur, R. E., McEvoy, J., Perkins, D., Hamer, R. M., Gu, H., & Tohen, M. (2005). Antipsychotic Drug Effects on Brain Morphology in First-Episode Psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 62(4), 361-370.
<https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.62.4.361>

61. Lieberman, J., Chakos, M., Wu, H., Alvir, J., Hoffman, E., Robinson, D., & Bilder, R. (2001). Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 49(6), 487-499.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01067-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01067-8)
62. Liemburg, E. J., Knegtering, H., Klein, H. C., KorteKaas, R., & Aleman, A. (2012). Antipsychotic medication and prefrontal cortex activation: A review of neuroimaging findings. *European Neuropsychopharmacology*, 22(6), 387-400.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.12.008>
63. Linszen, D., Dingemans, P., & Lenior, M. (2001). Early intervention and a five year follow up in young adults with a short duration of untreated psychosis: ethical implications. *Schizophrenia Research*, 51(1), 55-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11479066>
64. Martí-Bonmatí, L., Lull, J. J., Garcia-Martí, G., Aguilar, E. J., Moratal-Pérez, D., Poyatos, C., Robles, M., & Sanjuán, J. (2007). Chronic auditory hallucinations in schizophrenic patients: MR analysis of the coincidence between functional and morphologic abnormalities. *Radiology*, 244(2), 549-556.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2442060727>
65. Mezquida, G., Cabrera, B., Bioque, M., Amoretti, S., Lobo, A., González-Pinto, A., Espliego, A., Corripio, I., Vieta, E., Castro-Fornieles, J., Bergé, D., Escartí, M. J., Ibañez, Á., Penadés, R., Sánchez-Torres, A. M., Bernardo, M., Meseguer, A., Fernandez-Egea, E., Vidal, J., ... Balanzá-Martínez, V. (2017). The course of negative symptoms in first-episode schizophrenia and its predictors: A prospective two-year follow-up study. *Schizophrenia Research*, 189, 84-90.
<https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2017.01.047>

66. Millan, M. J., Andrieux, A., Bartzokis, G., Cadenhead, K., Dazzan, P., Fusar-Poli, P., Gallinat, J., Giedd, J., Grayson, D. R., Heinrichs, M., Kahn, R., Krebs, M. O., Leboyer, M., Lewis, D., Marin, O., Marin, P., Meyer-Lindenberg, A., McGorry, P., McGuire, P., ... Weinberger, D. (2016). Altering the course of schizophrenia: Progress and perspectives. *Nature Reviews Drug Discovery*, 15(7), 485-515. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.28>
67. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
68. Mwansisya, T. E., Hu, A., Li, Y., Chen, X., Wu, G., Huang, X., Lv, D., Li, Z., Liu, C., Xue, Z., Feng, J., & Liu, Z. (2017). Task and resting-state fMRI studies in first-episode schizophrenia: A systematic review. En *Schizophrenia Research* (Vol. 189, pp. 9-18). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.02.026>
69. Nesvåg, R., Lawyer, G., Varnäs, K., Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Frigessi, A., Jönsson, E. G., & Agartz, I. (2008). Regional thinning of the cerebral cortex in schizophrenia: Effects of diagnosis, age and antipsychotic medication. *Schizophrenia Research*, 98(1-3), 16-28. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.09.015>
70. Nielsen, M. O., Rostrup, E., Wulff, S., Bak, N., Broberg, B. V., Lublin, H., Kapur, S., & Glenthøj, B. (2012). Improvement of brain reward abnormalities by antipsychotic monotherapy in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 69(12), 1195-1204. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.847>

71. Niendam, T. A., Ray, K. L., Iosif, A. M., Lesh, T. A., Ashby, S. R., Patel, P. K., Smucny, J., Ferrer, E., Solomon, M., Ragland, J. D., & Carter, C. S. (2018). Association of Age at Onset and Longitudinal Course of Prefrontal Function in Youth with Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 75(12), 1217-1224. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.2538>
72. Northoff, G., & Qin, P. (2011). How can the brain's resting state activity generate hallucinations? A 'resting state hypothesis' of auditory verbal hallucinations. *Schizophrenia Research*, 127(1-3), 202-214. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2010.11.009>
73. Oliver Schubert, K., Clark, S. R., & Baune, B. T. (2015). The use of clinical and biological characteristics to predict outcome following First Episode Psychosis. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 49(1), 24-35. <https://doi.org/10.1177/0004867414560650>
74. Owen, M. J., Sawa, A., & Mortensen, P. B. (2016). Schizophrenia. *Lancet (London, England)*, 388(10039), 86-97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01121-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6)
75. Palaniyappan, L., & Liddle, P. F. (2012). Does the salience network play a cardinal role in psychosis? An emerging hypothesis of insular dysfunction. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 37(1), 17-27. <https://doi.org/10.1503/JPN.100176>
76. Palaniyappan, L., Simmonite, M., White, T. P., Liddle, E. B., & Liddle, P. F. (2013). Neural primacy of the salience processing system in schizophrenia. *Neuron*, 79(4), 814-828. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.06.027>

77. Pankow, A., Katthagen, T., Diner, S., Deserno, L., Boehme, R., Kathmann, N., Gleich, T., Gaebler, M., Walter, H., Heinz, A., & Schlagenhauf, F. (2016). Aberrant Salience Is Related to Dysfunctional Self-Referential Processing in Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 42(1), 67-76. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv098>
78. Perälä, J., Suvisaari, J., Saarni, S. I., Kuoppasalmi, K., Isometsä, E., Pirkola, S., Partonen, T., Tuulio-Henriksson, A., Hintikka, J., Kieseppä, T., Härkänen, T., Koskinen, S., & Lonnqvist, J. (2007). Lifetime Prevalence of Psychotic and Bipolar I Disorders in a General Population. *Archives of General Psychiatry*, 64(1), 19. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.1.19>
79. Peralta, V., & Cuesta, M. J. (1994). Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 53(1), 31-40. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(94\)90093-0](https://doi.org/10.1016/0165-1781(94)90093-0)
80. Quarantelli, M., Palladino, O., Prinster, A., Schiavone, V., Carotenuto, B., Brunetti, A., Marsili, A., Casiello, M., Muscettola, G., Salvatore, M., & de Bartolomeis, A. (2014). Patients with poor response to antipsychotics have a more severe pattern of frontal atrophy: A voxel-based morphometry study of treatment resistance in Schizophrenia. *BioMed Research International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/325052>
81. Quattrone, D., di Forti, M., Gayer-Anderson, C., Ferraro, L., Jongsma, H. E., Tripoli, G., la Cascia, C., la Barbera, D., Tarricone, I., Berardi, D., Szöke, A., Arango, C., Lasalvia, A., Tortelli, A., Llorca, P.-M., de Haan, L., Velthorst, E., Bobes, J., Bernardo, M., ... Reininghaus, U. (2018). Transdiagnostic dimensions of psychopathology at first episode psychosis: findings from the multinational

- EU-GEI study. *Psychological Medicine*, 1-14.
<https://doi.org/10.1017/S0033291718002131>
82. Reske, M., Kellermann, T., Habel, U., Jon Shah, N., Backes, V., von Wilmsdorff, M., Stöcker, T., Gaebel, W., & Schneider, F. (2007). Stability of emotional dysfunctions? A long-term fMRI study in first-episode schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 41(11), 918-927.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2007.02.009>
83. Roiser, J. P., Howes, O. D., Chaddock, C. A., Joyce, E. M., & McGuire, P. (2013). Neural and behavioral correlates of aberrant salience in individuals at risk for psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 39(6), 1328-1336.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbs147>
84. Rosa, A. R., González-Ortega, I., González-Pinto, A., Echeburúa, E., Comes, M., Martínez-Àran, A., Ugarte, A., Fernández, M., & Vieta, E. (2012). One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125(4), 335-341.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01830.x>
85. Sanjuán, J., Castro-Martínez, X. H., García-Martí, G., González-Fernández, J., Sanz-Requena, R., Haro, J. M., Meana, J. J., Martí-Bonmatí, L., Nacher, J., Sebastián-Ortega, N., Gilabert-Juan, J., & Moltó, M. D. (2021). FOXP2 expression and gray matter density in the male brains of patients with schizophrenia. *Brain Imaging and Behavior*, 15(3), 1403-1411. <https://doi.org/10.1007/S11682-020-00339-X/FIGURES/2>
86. Sanjuan, J., Lull, J. J., Aguilar, E. J., Martí-Bonmatí, L., Moratal, D., Gonzalez, J. C., Robles, M., & Keshavan, M. S. (2007). Emotional words induce enhanced

- brain activity in schizophrenic patients with auditory hallucinations. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 154(1), 21-29.
<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2006.04.011>
87. Sanjuán, J., Lull, J. J., Martí-Bonmati, L., Aguilar, E. J., Gadea, M., Moratal-Pérez, D., González, J. C., & Robles, M. (2005). Emotional auditory paradigm in neuroimaging: a base for the study of psychosis. *Actas Espanolas de Psiquiatria*, 33(6), 383-389.
88. Santesteban-Echarri, O., Paino, M., Rice, S., González-Blanch, C., McGorry, P., Gleeson, J., & Alvarez-Jimenez, M. (2017). Predictors of functional recovery in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Clinical Psychology Review*, 58, 59-75.
<https://doi.org/10.1016/J.CPR.2017.09.007>
89. Sarpal, D. K., Robinson, D. G., Lencz, T., Argyelan, M., Ikuta, T., Karlsgodt, K., Gallego, J. A., Kane, J. M., Szeszko, P. R., & Malhotra, A. K. (2015). Antipsychotic Treatment and Functional Connectivity of the Striatum in First-Episode Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 72(1), 5.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1734>
90. Shenton, M. E., Dickey, C. C., Frumin, M., & Mccarley, R. W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. En *Schizophr Res* (Vol. 49, Issue 2).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2812015/pdf/nihms166514.pdf>
91. Smieskova, R., Roiser, J. P., Chaddock, C. A., Schmidt, A., Harrisberger, F., Bendfeldt, K., Simon, A., Walter, A., Fusar-Poli, P., McGuire, P. K., Lang, U. E., Riecher-Rössler, A., & Borgwardt, S. (2014). Modulation of motivational

- salience processing during the early stages of psychosis. *Schizophrenia Research*, 166(1-3), 17-23. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.04.036>
92. Smitha, K. A., Akhil Raja, K., Arun, K. M., Rajesh, P. G., Thomas, B., Kapilamoorthy, T. R., & Kesavadas, C. (2017). Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *The Neuroradiology Journal*, 30(4), 305-317. <https://doi.org/10.1177/1971400917697342>
93. Snitz, B. E., MacDonald, A., Cohen, J. D., Cho, R. Y., Becker, T., & Carter, C. S. (2005). Lateral and medial hypofrontality in first-episode schizophrenia: functional activity in a medication-naïve state and effects of short-term atypical antipsychotic treatment. *The American Journal of Psychiatry*, 162(12), 2322-2329. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.12.2322>
94. Soldevila-Matías, P., Albajes-Eizagirre, A., Radua, J., García-Martí, G., Rubio, J. M., Tordesillas-Gutierrez, D., Fuentes-Durá, I., Solanes, A., Fortea, L., Oliver, D., & Sanjuán, J. (2020). Precuneus and insular hypoactivation during cognitive processing in first-episode psychosis: Systematic review and meta-analysis of fMRI studies. En *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*. Ediciones Doyma, S.L. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2020.08.001>
95. Soldevila-Matías, P., Schoretsanitis, G., Tordesillas-Gutierrez, D., Cuesta, M. J., de Filippis, R., Ayasa-Arriola, R., González-Vivas, C., Setién-Suero, E., Verdolini, N., Sanjuán, J., Radua, J., & Crespo-Facorro, B. (2021). Neuroimaging correlates of insight in non-affective psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*. <https://doi.org/10.1016/J.RPSM.2021.07.001>

96. Sridharan, D., Levitin, D. J., & Menon, V. (2008). A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(34), 12569-12574. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0800005105>
97. Steen, R. G., Mull, C., McClure, R., Hamer, R. M., & Lieberman, J. A. (2006). Brain volume in first-episode schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *British Journal of Psychiatry*, 188(JUNE), 510-518. <https://doi.org/10.1192/bjp.188.6.510>
98. Tandon, R., Gaebel, W., Barch, D. M., Bustillo, J., Gur, R. E., Heckers, S., Malaspina, D., Owen, M. J., Schultz, S., Tsuang, M., van Os, J., & Carpenter, W. (2013). Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia Research*, 150(1), 3-10. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.028>
99. Tarcijonas, G., & Sarpal, D. K. (2019). Neuroimaging Markers of Antipsychotic Treatment Response in Schizophrenia: An Overview of Magnetic Resonance Imaging Studies. *Neurobiology of Disease*, 131, 104209. <https://doi.org/10.1016/J.NBD.2018.06.021>
100. Trubetskoy, V., Pardiñas, A. F., Qi, T., Panagiotaropoulou, G., Awasthi, S., Bigdeli, T. B., Bryois, J., Chen, C. Y., Dennison, C. A., Hall, L. S., Lam, M., Watanabe, K., Frei, O., Ge, T., Harwood, J. C., Koopmans, F., Magnusson, S., Richards, A. L., Sidorenko, J., ... van Os, J. (2022). Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*, 604(7906), 502-508. <https://doi.org/10.1038/S41586-022-04434-5>

101. Urrútia, G., & Bonfill, X. (2010). Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina Clinica*, 135(11), 507-511. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>
102. van Os, J., & Kapur, S. (2009). Schizophrenia. *The Lancet*, 374(9690), 635-645. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60995-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60995-8)
103. van Os, J., Rutten, B. P., Myin-Germeys, I., Delespaul, P., Viechtbauer, W., van Zelst, C., Bruggeman, R., Reininghaus, U., Morgan, C., Murray, R. M., di Forti, M., McGuire, P., Valmaggia, L. R., Kempton, M. J., Gayer-Anderson, C., Hubbard, K., Beards, S., Stilo, S. A., Onyejiaka, A., ... Mirjanic, T. (2014). Identifying gene-environment interactions in schizophrenia: contemporary challenges for integrated, large-scale investigations. *Schizophrenia Bulletin*, 40(4), 729-736. <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBU069>
104. van Veelen, N. M. J., Vink, M., Ramsey, N. F., van Buuren, M., Hoogendam, J. M., & Kahn, R. S. (2011). Prefrontal lobe dysfunction predicts treatment response in medication-naïve first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 129(2-3), 156-162. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.03.026>
105. Vieta, E., Salagre, E., Grande, I., Carvalho, A. F., Fernandes, B. S., Berk, M., Birmaher, B., Tohen, M., & Suppes, T. (2018). Early intervention in Bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 175(5), 411-426. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17090972>
106. Wright, I. C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P. W. R., David, A. S., Murray, R. M., & Bullmore, E. T. (2000). Meta-Analysis of Regional Brain Volumes in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157(1), 16-25. <https://doi.org/10.1176/ajp.157.1.16>

107. Wulff, S., Nielsen, M. O., Rostrup, E., Svarer, C., Jensen, L. T., Pinborg, L., & Glenthøj, B. Y. (2019). The relation between dopamine D2 receptor blockade and the brain reward system: A longitudinal study of first-episode schizophrenia patients. *Psychological Medicine*, 50(2), 220-228. <https://doi.org/10.1017/S0033291718004099>
108. Yung, A. R., McGorry, P. D., McFarlane, C. A., Jackson, H. J., Patton, G. C., & Rakkar, A. (1996). Monitoring and Care of Young People at Incipient Risk of Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 22(2), 283-303. <https://doi.org/10.1093/schbul/22.2.283>
109. Zhan, X., & Yu, R. (2015). A Window into the Brain: Advances in Psychiatric fMRI. *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/542467>
110. Zhou, Y., Wang, Z., Zuo, X.-N., Zhang, H., Wang, Y., Jiang, T., & Liu, Z. (2014). Hyper-coupling between working memory task-evoked activations and amplitude of spontaneous fluctuations in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 159(1), 80-89. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2014.07.023>

10. APÉNDICES

**10.1. APÉNDICE 1: TRABAJOS PUBLICADOS EN EL DESARROLLO DE LA TESIS
DOCTORAL**

10.1.1. PRIMER TRABAJO PUBLICADO

Título: Longitudinal studies of functional magnetic resonance imaging in first-episode psychosis: A systematic review

Revista: European Psychiatry

Fecha de publicación: abril 2019

Factor de impacto (WOS): 5.361



Contents lists available at ScienceDirect

European Psychiatry

journal homepage: <http://www.europsy-journal.com>

Review/Meta-analyses

Longitudinal studies of functional magnetic resonance imaging in first-episode psychosis: A systematic review

Carlos González-Vivas^a, Pau Soldevila-Matías^b, Olga Sparano^c, Gracián García-Martí^{d,e},
Luís Martí-Bonmatí^{e,f}, Benedicto Crespo-Facorro^{d,g}, André Aleman^h, Julio Sanjuan^{a,b,d,*}^a Department of Psychiatry, Clinical University Hospital, Valencia, Spain^b INCLIVA Health Research Institute, Clinical University Hospital, Valencia, Spain^c Department of Psychiatry, La Ribera University Hospital, Valencia, Spain^d Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Valencia, Spain^e Radiology Department, Quirón Hospital, Valencia, Spain^f Radiology Department and GIBI230 Research Group, La Fe University and Polytechnic Hospital, Valencia, Spain^g Department of Medicine and Psychiatry, Marqués de Valdecilla University Hospital, Cantabria University, Santander, Spain^h Department of Neuroscience, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, the Netherlands

ARTICLE INFO

Article history:

Received 12 February 2019

Received in revised form 27 April 2019

Accepted 28 April 2019

Available online xxx

Keywords:

FEP

Psychosis

Neuroimaging

fMRI

Longitudinal

Review

ABSTRACT

Background: Little is known about changes in brain functioning after first-episode psychosis (FEP). Such knowledge is important for predicting the course of disease and adapting interventions. Functional magnetic resonance imaging has become a promising tool for exploring brain function at the time of symptom onset and at follow-up.

Method: A systematic review of longitudinal fMRI studies with FEP patients according to PRISMA guidelines. Resting-state and task-activated studies were considered together.

Results: Eleven studies were included. These reported on a total of 236 FEP patients were evaluated by two fMRI scans and clinical assessments. Five studies found hypoactivation at baseline in prefrontal cortex areas, two studies found hypoactivation in the amygdala and hippocampus, and three others found hypoactivation in the basal ganglia. Other hypoactivated areas were the anterior cingulate cortex, thalamus and posterior cingulate cortex. Ten out of eleven studies reported (partial) normalization by increased activation after antipsychotic treatment. A minority of studies observed hyperactivation at baseline.

Conclusions: This review of longitudinal FEP samples studies reveals a pattern of predominantly hypoactivation in several brain areas at baseline that may normalize to a certain extent after treatment. The results should be interpreted with caution given the small number of studies and their methodological and clinical heterogeneity.

© 2019 Published by Elsevier Masson SAS.

1. Introduction

First-episode psychosis (FEP) is characterized by the appearance of psychotic symptoms for the first time in an individual's life. More than 3% of the general population suffers a psychotic episode at some point in life [1]. The incidence rate is 21.4 per 100,000 person-years, and the average age when the first episode occurs is 30.5 years. However, epidemiologic data must be cautiously interpreted because of the heterogeneity of existing studies [2].

There is enough evidence to indicate the need to improve and develop tools for early diagnosis and interventions in FEP to improve treatment response, reduce dysfunction and improve the quality of life of patients [3–6].

There is a lack of knowledge regarding why some people fully recover from their symptoms while others tend toward deterioration and chronicity. More longitudinal investigations examining the biological markers of FEP are needed [7].

One of the principal instruments used in biomarker research for FEP is magnetic resonance imaging (MRI) [8]. Many studies have used MRI scans to obtain information about the main volumetric changes in the brain during psychosis over time (the possible secondary effects of medication, the loss of grey matter, etc.) [9]. However, structural changes are not specific and cannot be used as

* Corresponding author at: Department of Psychiatry, Clinical University Hospital, Valencia, Spain.

E-mail address: julio.sanjuan@uv.es (J. Sanjuan).

predictors in individual cases, so more sensitive instruments are needed [10–13].

Another way to view the brain is with functional MRI (fMRI). Given recent theoretical models of psychosis, fMRI could provide an important means of understanding what happens in the brain during the processing of different stimuli [14–19]. This knowledge could contribute to an understanding of the biological issues underpinning the longitudinal course of psychosis.

To the best of our knowledge, there is only one systematic review focusing on psychotic patients in general [20] and no systematic reviews of longitudinal fMRI studies in FEP patients. Hence, the purpose of this review is to systematically gather, analyse and review longitudinal fMRI studies in FEP patients with a specific focus on the relevance of methodology, the different paradigms used during scans and the mode of presentation. We think this review could show different methodological biases and activation results to explore their relationships and contribute to the methodological optimization of fMRI studies. In addition, we expect to elucidate the longitudinal changes in the brain and to shed some light on treatment effects in FEP.

2. Materials and methods

This review was methodologically outlined as a protocol prepared according to the PRISMA guidelines [21,22].

2.1. Inclusion criteria

- A longitudinal design involving at least two fMRI scans performed at different times with any interval between them.
- Functional data, including activation or functional connectivity (FC) results.
- Task-activated or resting-state fMRI paradigms.
- Clinical studies with control groups.
- Psychotic spectrum diagnoses (schizophrenia, schizophreniform disorder, bipolar disorder, schizoaffective disorder, brief psychotic episode and psychosis not otherwise specified) verified by structured clinical interviews.
- First-episode samples, defined as individuals who had been diagnosed with a psychotic disorder for the first time in their

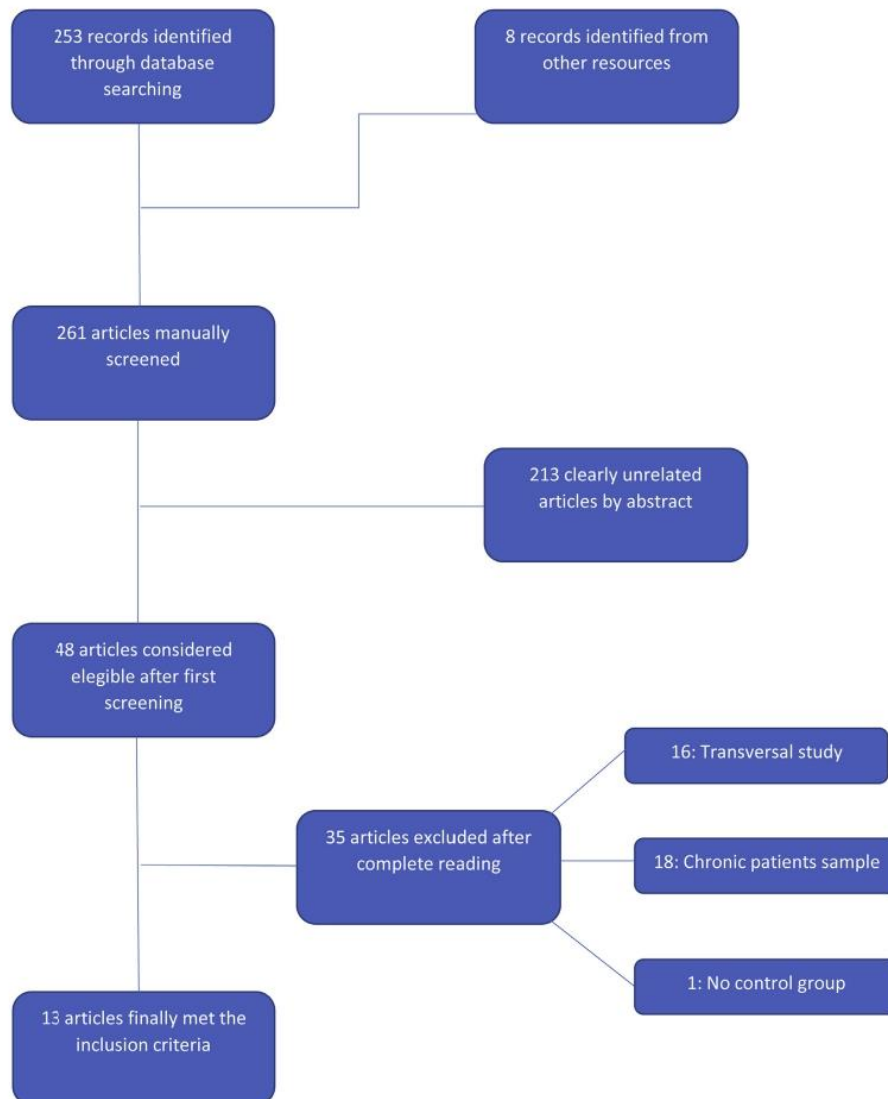


Fig. 1. The results, of every step, in the inclusion process of fMRI longitudinal studies of FEP.

Table 1
Longitudinal studies of fMRI in First Episode Psychosis.

First author and year	FEP Sample	Scales	Medication	DUI	Number of scans and time between scans	ROI	Paradigm and task	Results		Comments
								Pre	Post	
Snitz, 2005	N = 11 Age: 23 Male: 70% Diagnoses: FES	SCID-I BPRS	Naïve at baseline. At follow-up: risperidone (n = 7) 1-4 mg/day; olanzapine (n = 3) 5-10 mg/day; quetiapine (n = 1) 300 mg/day.	Not specified	2 scans 1 month	DLPFC and ACC	Visual stimuli in cognitive control task	Hypoactivation in DLPFC and ACC.	Increased activation in ACC but not in DLPFC.	DLPFC dysfunction associated with negative symptoms before treatment.
Reske, 2007	N = 10. Age: 37.4. Male: 60% Diagnoses: FES	SCID-I PANSS	Under treatment at baseline and at follow-up: double blind with haloperidol (n = 5) 2,6 mg/day or risperidone (n = 5) 2,6 mg/day.	Not specified	2 scans 6 months	Emotional processing regions	Mood induction (happiness and sadness) using visual stimuli	Hypoactivations in regions of emotional processing like right ACC, OFC and ATP and subcortical regions like the caudate, thalamus and hippocampus. Hyperactivation in cerebellum.	Increased activation in the pre and post central gyri and in the inferior frontal cortex and temporal areas. Stability of other hypoactivations.	Stability of emotional dysfunctions is associated with negative symptoms
Van Veelen, 2011	N = 23 Age: 25.3 Male: 100% Diagnoses: FES (12 schizophrenia and 11 schizophreniform disorder)	SCID-I MINI PANSS	Naïve at baseline. At follow-up: olanzapine (n = 13) 15 mg/day; risperidone (n = 4) 4 mg/day; quetiapine (n = 3) 733 mg/day; ziprasidone (n = 3) 65 mg/day.	4,9 months	2 scans 10 weeks	Left fusiform gyrus, left and right superior parietal cortex, ACC and DLPFC Striatum	Visual stimuli in a working memory task	Hypoactivation in DLPFC.	Normalization in good responders to treatment. Persistent hypoactivation in nonresponders.	Prefrontal lobe dysfunction predicts treatment response.
Nielsen, 2012	N = 23 Age: 26 Male: 70% Diagnoses: FES (13 paranoid, 8 undifferentiated, 1 simplex) and 1 schizoaffective disorder	ICD-10 criteria GAF PANSS	Naïve at baseline. At follow-up amisulpride 300 mg.	Not specified	2 scans 6 weeks		Visual detection of targets and reward anticipation	Hypoactivation in bilateral ventral striatum.	Increased activation in right ventral striatum.	Reward-related system activation correlates with clinical improvement
Bergé, 2014	N = 18 Age: 24.83 Male: 55% Diagnoses: FES (13 schizophreniform disorder, 2 schizophrenia, 1 brief psychotic disorder, 1 schizoaffective disorder and 1 psychosis NOS)	SCID-I PANSS SUMD (Insight)	Naïve at baseline. At follow up: risperidone (389%) 7,3 mg/day; olanzapine (556%) 17 mg/day; aripiprazole (5,6%) 30 mg/day.	Not specified	2 scans 3-6 weeks	Limbic system	Visual discrimination of emotional or neutral faces, representing fear, anger, disgust or happiness expressions.	Hypoactivation in ventro-limbic regions (amygdala and right hippocampus), ventral-posterior regions (bilateral lingual gyrus, calcarine fissure and occipital superior gyrus) and fronto-temporal regions.	Increased activation in amygdala, lingual gyrus and calcarine fissure.	Selective hypoactivations of ventral limbic system, improved with antipsychotics
Ikuta, 2014	N = 14 Age: 22 Male: 100% Diagnoses: FES (11 schizophrenia, 2 psychosis NOS and 1 schizophreniform disorder)	SCID-I BPRS	At baseline: 5 days exposure to antipsychotic medication (5 mg aripiprazole or 1 mg risperidone). At follow-up: doses reached maximums of 30 mg aripiprazole and 6 mg of risperidone + lorazepam when anxiety or agitation.	Not specified	2 scans 3 months	Basal ganglia and thalamus	Visual stimuli in cognitive control task	Hyperactivation in basal ganglia, specially globus pallidus.	Decreased activation after treatment, correlated with symptoms improvement.	Basal ganglia play a role in thought disturbance.

Expanded dopamine hypothesis in schizophrenia	Keedy, 2014	N = 14 Age: 23.9 Male: 73%	SCID-I PANSS HAM-D	Diagnoses: FES (17 schizophrenia, 3 schizoaffective disorder and 1 schizophreniform disorder)	Naïve at baseline. At follow-up	Not specified	2 scans 1 month	Motor learning system regions	Visual attention and motor learning tasks, tracking a predictive moving target	Hypoactivation in the neocortical network associated with attentional control of saccades (frontal cortex, left IPS, left lentiform nucleus, posterior cingulate and bilateral insula. Also reduced activation in visual cortex.	Significantly increased activation in supplementary eye fields, IPS, posterior temporal cortex and occipital cortex. Hypoactivation in DLPFC, associated with adverse effects of medication.
	Sarpal, 2015	N = 24 Age: 21.4 Male: 71% Diagnoses: FES	SCID-I BPRS	At baseline: mean of 4.5 days of antipsychotic exposure. At follow-up: double blind with risperidone (1-6 mg) or aripiprazole (5-30 mg).	Not specified	2 scans 3 months	Striatum	Resting-state	No differences between FEP and HC groups.	As symptoms improved, increased functional connectivity between dorsal caudate nucleus and ACC, DLPFC and between ventral caudate and left accumbens and left hippocampus. Decreased functional connectivity between caudate and right accumbens and left supramarginal gyrus and left superior parietal lobule. They both normalized, according with symptoms improvement.	Antipsychotic treatment normalizes the abnormal salience
	Anticevic, 2015	N = 25 Age: 24.29 Male: 43% Diagnoses: FES	DSM-IV criteria GAF PANSS	Naïve at baseline. At follow-up, chlorpromazine equivalent mean dose of 16,883 mg/day.	9 months	2 scans 12 months	Prefrontal Cortex	Resting-state	Hyperconnectivity in medial prefrontal cortex regions. Hypoconnectivity in lateral prefrontal cortex regions.	Hyperconnectivity in medial prefrontal cortex regions. Hypoconnectivity in lateral prefrontal cortex regions. Hyperactivation in left caudate and putamen.	Disconnection syndrome
	Hu, 2016	N = 42 Age: 24.86 Male: 34% Diagnoses: FES	SCID-I PANSS	Naïve at baseline. At follow-up risperidone 4-6 mg/day.	8 months	2 scans 2 months	Striatum	Resting-state	Hyperactivation in left caudate and putamen.	Increased activation in bilateral putamen and right caudate related to compensatory treatment effects.	Dopamine hypothesis of schizophrenia
	Li, 2016	N = 20 Age: 22.9 Male: 30% Diagnoses: FES	SCID-I GAF PANSS	Naïve at baseline. At follow-up atypical antipsychotic medication. Risperidone (n = 13) 267 mg/day; quetiapine (n = 4) 50,875 mg/day; clozapine (n = 3) 3255 mg/day; olanzapine (n = 2) 466 mg/day; sulpiride (n = 2) 438 mg/day; aripiprazole (n = 1) 20 mg/day.	6,4 months	2 scans 12 months	Global approach	Resting-state	Hypoconnectivity in right IPL, right OFC and hyperconnectivity in right occipital gyrus. Hypoconnectivity in bilateral thalami and ventral MPFC, the precuneus and right amygdala. Increased connectivity between the right OFC and DMPFC.	Increased functional connectivity levels in IPL, OFC and occipital gyrus. Persistent abnormalities in subcortical areas.	Dopamine and serotonin hypothesis of schizophrenia
	Niendam, 2018	N = 32 Age: 19.9 Male: 84% Diagnoses: FES (29 schizophrenia, 2 schizoaffective disorder and 1 schizophreniform disorder)	SCID-I GAF BPRS SAPS SANS	At baseline: atypical only (n = 24), other medication (n = 2) and untreated (n = 6). Doses are not specified. At follow-up: not specified.	4,7 months	2 scans 15 months	DLPFC	Visual stimuli in a cognitive control task (AX Continuous Performance Test)	Hypoactivation in bilateral DLPFC.	Stability of DLPFC hypoactivations.	Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia
	Wulff, 2019	N = 22 Age: 23.4 Male: 45% Diagnoses: FES	ICD-10 criteria PANSS SCAN	Naïve at baseline. At follow up amisulpride 232 mg.	17 months	2 scans 6 weeks	Caudate nucleus	Visual detection of targets and reward anticipation	Hypoactivation in caudate nucleus.	Increased activation after treatment in caudate nucleus.	Antipsychotic treatment normalizes the abnormal salience

FEP: First Episode Psychosis; FES: First Episode Schizophrenia; NOS: Not Otherwise Specified; HC: Healthy Control; DUI: Duration of Untreated Illness; ROI: Region of Interest; SCID I: Structured Clinical Interview for DSM-IV; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; PANSS: Positive And Negative Scale Syndrome; MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview; GAF: Global Functioning Scale; SUMD: Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder; HAM-D: Hamilton Rating Scale for Depression; SDS: Schedule for the Deficit Syndrome; SAPS: Scale for the Assessment of Positive Symptoms; SCAN: Schedule of Clinical Assessment in Neuropsychiatry; DLPFC: Dorsolateral Prefrontal Cortex; ACC: Anterior Cingulate Cortex; OFC: Orbito Frontal Cortex; ATP: Anterior Temporal Pole; IPS: Intraparietal Sulcus; IPL: Inferior Parietal Lobule; MPFC: Medial Prefrontal Cortex; DMPFC: Dorsomedial Prefrontal Cortex.

lives and were assessed and scanned for the first time within the first 18 months after symptom onset.

2.2. Exclusion criteria

- Morphometric (MRI, DTI . . .) results.
- Epidemiological studies, reviews and meta-analyses.
- No psychosis spectrum diagnoses.
- Inclusion of chronic patients, defined as those who have had one or more previous psychotic disorder diagnosed in their lifetime, or those who were scanned more than 18 months after the onset of symptoms.

2.3. Study search, selection and data extraction

A systematic search was conducted by two independent researchers (CG-V and PS-M) using the query (“longitudinal” and “fMRI” and “schizophrenia”) combined with (“longitudinal” and “fMRI” and “psychosis”) in the PubMed, MEDLINE and Web of Science (WOS) databases on April 2019. There was potential for an overlap in the final number of studies found due to the multiple databases employed.

These automatic searches were complemented by manual reviews of the references of the eligible articles after the final screening.

The selection of these datasets was performed hierarchically. An initial screening was performed based on the title and abstract, and a second screening was performed based on the full article reading.

Data were extracted using a table that addressed the following points: 1) author and year of publication, 2) sample data, including number of cases, mean age, percentage of males and diagnoses, 3) clinical assessment scales, 4) medication, 5) duration of illness and untreated period, 6) number of scans and intervals between them, 7) approach used (region of interest (ROI) or global), 8) paradigm and task applied, 9) results, according to hypo/hyper activation at baseline or follow-up and 10) comments regarding the discussion.

Given the very few articles that were finally included and the small resulting sample size, we decided to include both task and resting-state paradigms in the same table. The table summarizes the methodology of the studies, and their possible relationship with results will be examined in the discussion.

2.4. Neuroimaging acquisition and data processing

The MR field strength reported in the selected articles was either 1.5 or 3 T. Scans were performed by neuroimaging experts. There was high heterogeneity in the software tools used for data processing and brain mapping. Activation and connectivity studies were both considered.

3. Results

3.1. Included studies and sample description

The results of every step in the inclusion process are summarized in Fig. 1. A total of 13 clinical studies were included [23–35]. By aggregating the included samples, a total of 290 FEP patients and 401 healthy volunteers were assessed. The mean age of the patients was 24.55 years old, and the mean age of the controls was 29.9 years. Males comprised more than half of the study population (62% in both experimental and control groups). Every participant was scanned twice, with an average interval of 4.76 months between scans.

Diagnoses were made according to the DSM-IV-TR or ICD-10 criteria in every included article. Nine out of 13 studies used the Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) for psychotic symptom measurement. The Brief Psychotic Rating Scale (BPRS) was used instead of the PANSS in 4 studies. The Global Assessment of Functioning (GAF) was used in 4 studies for global function measurement. Other clinical scales were used in only one study each and included the following: the Hamilton Depression Scale (HAM-D), the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), the Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder (SUMD) to evaluate insight, the Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS), the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) and the Schedule of Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN).

3.2. Methodological issues

The articles included in this review showed important methodological heterogeneity.

Regarding article design, only 3 out of the 13 included articles used a double-blinded medication approach; these studies were interested in investigating the differences in different antipsychotic effects [24,25,35]. The remaining 10 studies implemented naturalistic designs with longitudinal follow-up of clinically selected samples treated according to a psychiatrist's criteria.

In all studies, the main diagnosis was first-episode schizophrenia (FES), although 4 studies [27,31,32,34] included also patients with schizoaffective disorder. Nine out of 13 studies reported medication naïve patients at baseline, but all of the patients were receiving psychopharmacological treatment at follow-up assessment. Different antipsychotics were managed in the pharmacological treatments. Most of studies applied atypical antipsychotic medications, but 1 study implemented typical antipsychotic treatment (haloperidol) in a half of its patients [24]. Antipsychotic doses are fully described in Table 1.

Second, the ROI approach was implemented in 12 of the 13 included studies. Specifically, the striatum, but also the prefrontal cortex, basal ganglia, hippocampus and limbic system, were the most investigated brain areas. The global approach was used in 1 study [29], and there were 2 articles investigating specific functional networks involving emotional processing (the anterior cingulate cortex, pre-post central gyri and inferior frontal and temporal areas) [24] and motor learning areas (the dorsal prefrontal cortex and striatum) [34].

Third, a resting-state paradigm was used in 4 of 13 studies. In these studies, images are obtained using no task in particular, and

the results reflect the spontaneous fluctuation of the blood oxygen level-dependent (BOLD) signal. In contrast, 9 studies presented some kind of visual stimuli during fMRI scans to develop task paradigms. Two of them presented pictures of human facial emotional expressions to induce a mood or discriminate emotions [24,32]. Four other articles used a cognitive control paradigm [23,25,27,34]. For this purpose, Snitz et al. [23] developed an overcome prepotency task in which the subject received visual targets (arrows pointing to left or right) and had to respond with ipsilateral or contralateral button that would be pressed depending on the target's colour. In the Ikuta et al. study [25], subjects completed the Multi-Source Interference Task (MSIT) to assess attentional control by the identifying targets with interference between the target number and the key. In the Keedy et al. study [34], subjects tracked a white dot along its relocations over the horizontal meridian. Two other studies implemented a reward paradigm to explore the benefits of medication for the brain's reward system by changing the certainty of monetary gains according to the participants' correct responses to target detection tasks [26,31]. Finally, one study developed a visual working memory task by presenting a memory set of 5 digits for 5 s, followed by series of target discrimination tasks [30].

Fourth, in terms of the presentation of the results, 3 of the 13 studies reported FC results [29,33,35], presenting BOLD signal changes in networks that involve different brain structures. The other 10 studies presented the results according to the BOLD activation level differences in seed regions.

3.3. Longitudinal changes

Taken together, most of the included studies reported findings of hypoactivation in several brain areas during the basal assessment. Different studies found hypoactivation in the prefrontal cortex (PFC) areas [23,24,27,29,30,33,34] and limbic regions, specifically the amygdala and hippocampus [24,29,32,34]. Hypoactivation was also found in regions such as the basal ganglia, particularly the striatum [24,26,31], anterior cingulate cortex (ACC) [23,24], thalamus [24,29], bilateral precuneus [29] and posterior cingulate cortex (PCC) [34] (Fig. 2).

On the other hand, 5 studies reported some kind of hyperactivation at baseline. One study reported hyperconnectivity around medial prefrontal cortex (MPFC) regions [33]. Two studies reported hyperactivation of the basal ganglia [25,28]. One article reported hyperactivation of the cerebellum in a patient group [24], but only during sadness processing. Finally, one study found hyperconnectivity between the right orbitofrontal cortex (ROFC)

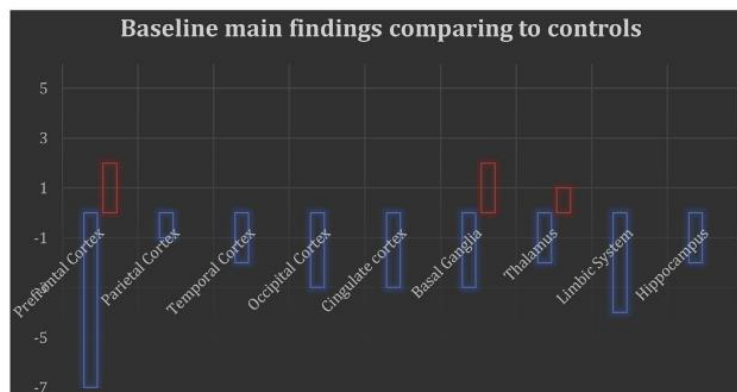


Fig. 2. A summary of the main baseline findings in comparison with healthy control subjects is presented. Y = number of studies reporting this activation. X = grouped areas according to the main results from sources. Multiple studies report some hypoactivation (Blue) results in several brain areas, but specially in PFC, occipital cortex, cingulate cortex, basal ganglia and limbic system (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article).

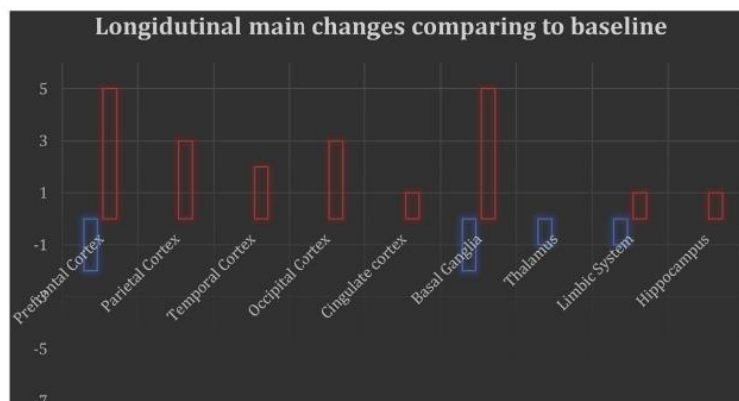


Fig. 3. A summary of longitudinal changes in comparison with baseline results is presented. Y = number of studies reporting this activation. X = grouped areas according to the main results from sources. Increased activation (Red) when compared to baseline was found in most of the included studies. PFC and basal ganglia are the most frequently activated areas after treatment. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article).

and the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) [29]. Just one included article reported no differences between patients and healthy control groups [35].

At follow-up, the main result was increased activation in those hypoactivated regions [23,26,29–35], which could be interpreted as normalization. Most of studies reported increased activation in PFC (OFC, DLPFC and MPFC) and basal ganglia but also in cingulate cortex, limbic system, parietal cortex, temporal cortex and thalamus. Some studies reported marginally decreased activations respect to pretreatment scans in the DLPFC [34], right accumbens [35], MPFC [33] and parietal cortex areas [29,35]. Only one study reported as a main result a decrease in activation in the basal ganglia and thalamus [36]. A summary of the main longitudinal changes can be found in Fig. 3.

Based on the differences in results, different explanatory hypotheses were proposed by the original authors. The dopamine hypothesis of schizophrenia was used in one study [28]. Two studies linked the imaging results with the aberrant salience hypothesis [26,35], which could be considered a version of the dopamine hypothesis. Meanwhile, one study considered the expanded dopamine hypothesis [34], and another proposed the dopamine and serotonin hypothesis [29]. One study was interpreted to support the disconnection syndrome [33]. One study was interpreted to support the neurodevelopmental hypothesis for schizophrenia [27]. The other 6 studies proposed design-specific interpretations related to treatment response.

4. Discussion

In the present review, we examined longitudinal fMRI studies in FEP samples and found general hypoactivation in pretreatment scans that was reduced ("normalized") in the follow-up and after the administration of antipsychotic treatment. Regarding the implicated areas, there is a dependent relationship between results, seed regions and tasks. The main hypoactivated areas were the PFC (OFC, DLPFC and MPFC), the basal ganglia (caudate nucleus and striatum), the limbic system (the amygdala and insula), the hippocampus and the ACC. We also found hypoconnectivity in the included FC studies, which also tended to normalize at follow-up scans.

Notably, there are few papers reporting longitudinal follow-ups of FEP patients, so we considered all those that were available, including resting-state and task-activation designs. Of the 13 included studies, 4 used resting-state scans, and the other 9 studies presented different paradigms (mood induction, emotion

discrimination, reward anticipation, working memory and cognitive control) in visual modalities.

Despite the commonalities, there are some different contributions that deserve to be discussed. Two of the three longest (more than 12 months between scans) articles [33,37] were based on resting-state scans, but they reported different results, which may in part be due to their different ROI. Anticevic et al. [33] studied the PFC as an ROI, and reported hypo- and hyperconnectivity at baseline in the MPFC and DLPFC regions, respectively. Li et al. [29] reported several hypoconnected areas across the brain in their global approach to image processing. Niendam et al. [27] studied the DLPFC using a task, with a long interval between scans (15 months) and they reported the absence of deterioration during the first 2 years of the illness in a very young patients sample. In contrast, Anticevic et al. reported stability of the DLPFC disfunctions starting with the youngest sample that we included in this review. The interpretation of these results is based on the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, in which deficits emerge before illness onset.

According to the employed task, Snitz et al. [23], Ikuta et al. [25], and Niendam et al. [27] implemented cognitive control paradigms and reported different findings (hypoactivation in the DLPFC and ACC versus hyperactivation in the basal ganglia and thalamus). Consequently, differences in the ROI approach (DLPFC and ACC versus the basal ganglia and thalamus), longer intervals between scans and different medication states at baseline (naïve versus prior antipsychotic exposure) must be considered for interpretation. The two studies that implemented emotional paradigms [24,32] found hypoactivation of its ROIs. They used different task and time intervals, but both reported some selective treatment effects resulting in the normalization of aberrant activation in some emotional processing areas, and both link their results with positive improvement in symptoms; and the stability of dysfunctions is more associated with negative symptoms. An important contribution comes from the Danish group, which has published two articles [26,31] using the same task paradigm and the same antipsychotic medication (amisulpride). The results vary according to the ROI, but they are consistent with the basal ganglia hypoactivation at baseline and the normalization after treatment.

We also found that the time between symptom onset and the first scan was not normally specified in our selected studies. Only the most recent articles included this important information for FEP samples categorization. According to the sample size, the largest study [39] (n = 42) only reported hyperactivation of its ROI (striatum) at baseline that increased after treatment. This is one of

the two articles [28,37] that used amplitudes of low frequency fluctuations (ALFF), fractional ALFF (fALFF) and regional homogeneity (ReHo) indices to show spontaneous brain activity during resting-state fMRI scans. They linked these results to the compensatory effects of treatment.

Regarding the use of medication at baseline, Sarpal et al. [35] scanned subjects with prior exposure to antipsychotics; their study is the only one in our review to report no significant differences at baseline between patients and control subjects. It also linked symptom improvement to increased connectivity in cortical areas and decreased connectivity in subcortical areas, normalizing the salience system.

Most of the studies linked their results with clinical variables. Nielsen et al. [31] reported clinical improvement as patients obtained normalization as a brain reward system. Van Veen et al. [30] reported normalization at the DLPFC after treatment in only a subgroup of patients (responders) versus persistent hypoactivation at the DLPFC in non-responders. Finally, only Keedy et al. [34] reported some adverse effects of medication resulting from hypoactivation at the DLPFC after treatment administration.

Other reviews have studied the longitudinal results of fMRI in chronic schizophrenia samples [20]. In these reviews the most consistently reported finding is “normalization” or increased activation in frontal cortical regions, a finding that was consistent with our results. Decreased prefrontal activation (hypofrontality) has been reported in other neuroimaging reviews of chronic patients and is linked with negative symptoms and antipsychotic response [40]. In a recent study [41] of the relationship between BOLD signals and glutamate levels in the salience network (SN) and the default mode network (DMN) during resting-state scans in a sample of schizophrenia patients, the authors found a positive correlation between glutamate levels and activation in the HC group and in the SZ medicated group (positive but decreased at baseline), but a negative relationship in the SZ non-medicated groups. After 6 weeks, all the SZ patients were receiving antipsychotic treatment, and they all showed a positive correlation between glutamate levels and BOLD signals, but with significantly lower activation compared to the HC group in the SN (ACC and bilateral insula) and DMN (precuneus). Regarding other key brain areas, Blasi et al. [42] studied longitudinal changes in a schizophrenia sample and found hyperactivation in the left amygdala and hypoactivation in the right ventrolateral prefrontal cortex (VLPFC) during emotional processing in the SZ group at baseline compared to healthy controls. Both activation alterations were normalized after 8 weeks of treatment with olanzapine. Attending to the hippocampal network, Duan et al. [43], studied FC in a sample with schizophrenia over the course of 24 months. They found hypoconnectivity between the left hippocampal network and the bilateral cerebellum at baseline. After 2 years, decreased FC in the left hippocampal network and increased FC in the right hippocampal network was observed. The authors proposed the disconnection syndrome as an explanatory hypothesis.

As opposed to the very few longitudinal fMRI studies in FEP samples, there are many longitudinal studies that analyse structural neuroimaging results. In a recent review [44], some studies reported significant grey matter loss in the frontal regions, thalamus and total brain volume. They also reported progressive cortical thinning in the superior and inferior frontal cortex and superior temporal cortex. White matter (WM) remained unclear due to contradictory results of recent studies reporting higher WM with longer periods of antipsychotic exposure. In spite of everything, linking structural and functional neuroimaging findings remains a challenge for researching.

In terms of limitations, it should be noted that the included studies present some important biases in sample selection. First, the sample size of most of the fMRI studies in general, but the

longitudinal studies in particular, was small, typically approximately 20 subjects per group. Second, longitudinal course information such as symptom onset or its duration is frequently poorly described, which posed problems when categorizing articles as studies of FEP, high-risk individuals or chronic psychotic patients. Third, the included articles selected groups of patients with different ages, but they are balanced with healthy control groups by age and gender. Fourth, there were different medication and dose selections. Typical and atypical antipsychotics were used for treatment, and we consider that a potential area of confusion when interpreting the results. In general, antipsychotic treatment helps to normalize the BOLD signal in most cerebral regions, even in the first weeks of treatment [45]. Fifth, although all the included patients were on non-affective psychosis spectrum, there could be an important heterogeneity in the phenotypes of the included studies. This bias could be fixed by selecting more homogeneous samples with a specific phenotype.

Another very relevant methodological issue is paradigm selection. The type of paradigm selected is a key to understanding fMRI results [46]. Different tasks have been reported to activate different regions [47]. In general, task-activated studies reported hypoactivations at baseline, while resting-state studies found both hypo and hyperactivations in basal assessments.

Our reviewed task studies mainly reported hypoactivations in the involved areas by their specific task and modality. When the task involves emotional processing, hypoactivations in the PFC, OPFC, ACC, amygdala and ventro-limbic region are reported. In the reward learning task, decreased activation of the striatum was found. In the visual cognitive control task, the involved areas were the DLPFC, ACC, left intraparietal sulcus (IPS), left lentiform nucleus, PCC, bilateral insula and visual cortex. A general decrease in activation was found in these areas.

Our group found important differences in activation (hyperactivation at baseline) and involved brain areas (notably the amygdala) in hallucinatory patients with an emotional auditory paradigm [48], again suggesting a decisive influence of the selected paradigm.

On the other hand, resting-state studies reported both hypoactivations and hyperactivations at baseline. The differences in the areas' activation could be explained by the methodological approach used. Hypoconnectivity between the left hippocampal network and the bilateral posterior lobe of the cerebellum was reported when the ROI was the hippocampal network. MPFC and lateral prefrontal cortex (LPFC) hypoconnectivity was found when the ROI was the prefrontal cortex, and increased activation of the left caudate nucleus and putamen was found in a striatum ROI approach.

Despite these important differences, we decided to combine task-activation and resting-state paradigms because of the lack of longitudinal studies found for each one. Recent studies have reported a convergent hypoactivation effect for the task-activation and resting-state studies in the fronto-temporal pathway that involves regions such as the DLPFC, OFC and superior temporal gyrus (STG) [49].

Regarding the resting-state paradigm, an important issue must be considered. In this paradigm, the investigation subject has to “not to think in something in particular” and wait until the end of the scan. Thus, there is no way to control the internal mental processes that could be modulating brain activation images during the scan [50].

Another important factor to consider is the difficulty of precisely determining the time interval between symptom onset and the first clinical assessment and treatment. Psychotic episodes sometimes start with negative symptoms, which are often hard to place along a timeline. We must also consider the different intervals between scans. In general, when the aim of the study is to

follow the course of the illness, there is a longer period between scans (12 months or longer); in contrast, when the aim of the study is to demonstrate a specific treatment effect, we found shorter intervals (from 1 to 3 months).

In line with the observed heterogeneity in methodology, different interpretations have been proposed for the frequently reported result of normalization after treatment. Methodological homogeneity could help to establish a common theoretical framework. At the moment, the salience model offers an interesting framework for linking biological, clinical and neuroimaging findings. It has to be considered that longitudinal brain studies involving presentation modes other than visual or cognitive paradigms could show interesting results. We think that the development of simpler and more homogeneous paradigms, perhaps involving other modes of presentation, could help us to link this biological and clinical knowledge.

Our review has some limitations. First, there was a small number of longitudinal fMRI studies with FEP samples, so considered all that were available, including task-activation and resting-state paradigms. Second, small sample sizes are very common in functional neuroimaging studies due to the difficulty of recruiting and following an FEP sample over time and the high cost of assessment with fMRI scans. Third, there was no standardization of medications or doses, which could clearly affect the results. Fourth, there was considerable methodological heterogeneity in the included studies. Greater homogeneity of methods is needed to integrate different studies. Fifth, greater clinical heterogeneity in FEP patients than chronic psychosis patients has been reported [51]. This finding is important because some clinical symptoms (negative symptoms) early in the course of the illness may predict more severe mid-term outcomes [52]. Sixth, regarding the follow-up, longer periods are needed to allow a naturalistic observation, which could help provided a prognosis beyond the treatment response.

5. Conclusions

To the best of our knowledge, this is the first review of longitudinal fMRI studies of FEP patients. We summarized the problems of longitudinal neuroimaging follow-ups and their methodological heterogeneity. The main finding was the normalization of brain activity after treatment. Although fMRI seems a promising tool for finding a biological marker of the illness, the mechanisms that distinguish which FEP patients will convert to chronic disease from those who will obtain a full recovery from symptoms have not been clarified. More longitudinal studies with larger samples and simpler and more replicable paradigms could help us to improve our knowledge of this illness and fill the gap between research and clinical practice.

Funding

This study was supported by grants from the Consellería de Educación (PROMETEO/2016/082) and Carlos III Health Institute (ISCIII PI17/00402) cofunded by The European Union through FEDER funds.

References

- Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S, et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:19. doi:http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.64.1.19.
- Jongsma HE, Gayer-Anderson C, Lasalvia A, Quattrone D, Mulè A, Szöke A, et al. Treated incidence of psychotic disorders in the multinational EU-GEI study. *JAMA Psychiatry* 2018;75:36–46. doi:http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3554.
- Linszen D, Dingemans P, Lenior M. Early intervention and a five year follow up in young adults with a short duration of untreated psychosis: ethical implications. *Schizophr Res* 2001;51:55–61.
- Arango C. First-episode psychosis research: time to move forward (by looking backwards). *Schizophr Bull* 2015;41:1205–6. doi:http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbv126.
- Berk M, Hallam K, Malhi GS, Henry L, Hasty M, Macneil C, et al. Evidence and implications for early intervention in bipolar disorder. *J Ment Health* 2010;19:113–26. doi:http://dx.doi.org/10.3109/09638230903469111.
- Rosa AR, González-Ortega I, González-Pinto A, Echeburúa E, Comes M, Martínez-Áran A, et al. One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125:335–41. doi:http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01830.x.
- Fond G, Albus M, Jamain S, Tamouza R, Arango C, Fleischhacker WW. The promise of biological markers for treatment response in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophr Bull* 2015;41:559–73. doi:http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbv002.
- Northoff G, Qin P. How can the brain's resting state activity generate hallucinations? A 'resting state hypothesis' of auditory verbal hallucinations. *Schizophr Res* 2011;127:202–14. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2010.11.009.
- 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;157:16–25. doi:http://dx.doi.org/10.1176/ajp.157.1.16.
- Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;49:.
- Brugger SP, Howes OD. Heterogeneity and homogeneity of regional brain structure in schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017;74:1104. doi:http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2663.
- Taricjones G, Sarpal DK. Neuroimaging markers of antipsychotic treatment response in schizophrenia: an overview of magnetic resonance imaging studies. *Neurobiol Dis* 2018. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2018.06.021 Jun 25. pii: S0969-9961(18)30200-6. [Epub ahead of print].
- Cavelti M, Kircher T, Nagels A, Strik W, Homan P. Is formal thought disorder in schizophrenia related to structural and functional aberrations in the language network? A systematic review of neuroimaging findings. *Schizophr Res* 2018;199:2–16. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.051.
- Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:13–23. doi:http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.13.
- Lee SK, Chun JW, Lee JS, Park HJ, Jung YC, Seok JH, et al. Abnormal neural processing during emotional salience attribution of affective asymmetry in patients with schizophrenia. *PLoS One* 2014;9:1–8. doi:http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0090792.
- Palaniyappan L, Simmonite M, White TP, Liddle EB, Liddle PF. Neural primacy of the salience processing system in schizophrenia. *Neuron* 2013;79:814–28. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2013.06.027.
- Pankow A, Katthagen T, Diner S, Deserno L, Boehme R, Kathmann N, et al. Aberrant salience is related to dysfunctional self-referential processing in psychosis. *Schizophr Bull* 2016;42:67–76. doi:http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbv098.
- Roiser JP, Howes OD, Chaddock CA, Joyce EM, McGuire P. Neural and behavioral correlates of aberrant salience in individuals at risk for psychosis. *Schizophr Bull* 2013;39:1328–36. doi:http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbs147.
- Smieskova R, Roiser JP, Chaddock CA, Schmidt A, Harrisberger F, Bendfeldt K, et al. Modulation of motivational salience processing during the early stages of psychosis. *Schizophr Res* 2014;166:17–23. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2015.04.036.
- Kani AS, Shinn AK, Lewandowski KE, Öngür D. Converging effects of diverse treatment modalities on frontal cortex in schizophrenia: a review of longitudinal functional magnetic resonance imaging studies. *J Psychiatr Res* 2017;84:256–76. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.10.012.
- Gray GE. Concise guide to evidence-based psychiatry. *American Psychiatric Pub*; 2004.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097. doi:http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097.
- Snitz BE, MacDonald A, Cohen JD, Cho RY, Becker T, Carter CS. Lateral and medial hypofrontality in first-episode schizophrenia: functional activity in a medication-naïve state and effects of short-term atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2005;162:2322–9. doi:http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.162.12.2322.
- Reske M, Kellermann T, Habel U, Jon Shah N, Backes V, von Wilmsdorff M, et al. Stability of emotional dysfunctions? A long-term fMRI study in first-episode schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2007;41:918–27. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2007.02.009.
- Ikuta T, Robinson DG, Gallego JA, Peters BD, Gruner P, Kane J, et al. Subcortical modulation of attentional control by second-generation antipsychotics in first-episode psychosis. *Psychiatry Res – Neuroimaging* 2014;221:127–34. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.pychres.2013.09.010.
- Wulff S, Nielsen MØ, Svarer C, Rostrop E, Glenthøj BY, Pinborg L, et al. The relation between dopamine D2 receptor blockade and the brain reward system: a longitudinal study of first-episode schizophrenia patients. *Psychol Med* 2019;1–9. doi:http://dx.doi.org/10.1017/S0033291718004099.
- Niendam TA, Ray KL, Isif A-M, Lesh TA, Ashby SR, Patel PK, et al. Association of age at onset and longitudinal course of prefrontal function in youth with

- schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2018;75:1252, doi:<http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.2538>.
- [28] Hu M-L, Zong X-F, Zheng J-J, Pantazatos SP, Miller JM, Li Z-C, et al. Short-term effects of risperidone monotherapy on spontaneous brain activity in first-episode treatment-naïve schizophrenia patients: a longitudinal fMRI study. *Sci Rep* 2016;6:34287, doi:<http://dx.doi.org/10.1038/srep34287>.
- [29] Li F, Lui S, Yao L, Hu J, Lv P, Huang X, et al. Longitudinal changes in resting-state cerebral activity in patients with first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up functional MR imaging study. *Radiology* 2016;279:867–75, doi:<http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2015151334>.
- [30] 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;129:156–62, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2011.03.026>.
- [31] Nielsen MO, Rostrup E, Wulff S, Bak N, Broberg BV, Lublin H, et al. Improvement of brain reward abnormalities by antipsychotic monotherapy in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:1195–204, doi:<http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.847>.
- [32] Bergé D, Camona S, Salgado P, Rovira M, Bulbena A, Vilarroya O. Limbic activity in antipsychotic naïve first-episode psychotic subjects during facial emotion discrimination. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014;264:271–83, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00406-013-0465-5>.
- [33] Anticevic A, Hu X, Xiao Y, Hu J, Li F, Bi F, et al. Early-course unmedicated schizophrenia patients exhibit elevated prefrontal connectivity associated with longitudinal change. *J Neurosci* 2015;35:267–86, doi:<http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2310-14.2015>.
- [34] Keedy SK, Reilly JL, Bishop JR, Weiden PJ, Sweeney JA. Impact of antipsychotic treatment on attention and motor learning systems in first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015;41:355–65, doi:<http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbu071>.
- [35] Sarpal DK, Robinson DG, Lencz T, Argyelan M, Ikuta T, Karlsgodt K, et al. Antipsychotic treatment and functional connectivity of the striatum in first-episode schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2015;72:5, doi:<http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1734>.
- [36] Ikuta T, Robinson DG, Gallego JA, Peters BD, Gruner P, Kane J, et al. Subcortical modulation of attentional control by second-generation antipsychotics in first-episode psychosis. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2014;221:127–34, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2013.09.010>.
- [37] Li F, Lui S, Yao L, Hu J, Lv P, Huang X, et al. Longitudinal changes in resting-state cerebral activity in patients with first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up functional MR imaging study. *Radiology* 2016;279:867–75, doi:<http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2015151334>.
- [39] Hu M-L, Zong X-F, Zheng J-J, Pantazatos SP, Miller JM, Li Z-C, et al. Short-term effects of risperidone monotherapy on spontaneous brain activity in first-episode treatment-naïve schizophrenia patients: a longitudinal fMRI study. *Sci Rep* 2016;6:34287, doi:<http://dx.doi.org/10.1038/srep34287>.
- [40] Liemburg EJ, Knegtering H, Klein HC, Kortekaas R, Aleman A. Antipsychotic medication and prefrontal cortex activation: a review of neuroimaging findings. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22:387–400, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.12.008>.
- [41] Cadena EJ, White DM, Kraguljac NV, Reid MA, Maximo JO, Nelson EA, et al. A longitudinal multimodal neuroimaging study to examine relationships between resting state glutamate and task related BOLD response in schizophrenia. *Front Psychiatry* 2018;9:1–11, doi:<http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2018.00632>.
- [42] Blasi G, Popolizio T, Taurisano P, Caforio G, Romano R, Di Giorgio A, et al. Changes in prefrontal and amygdala activity during olanzapine treatment in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2009;173:31–8, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2008.09.001>.
- [43] Duan H-F, Gan J-L, Yang J-M, Cheng Z-X, Gao C-Y, Shi Z-J, et al. A longitudinal study on intrinsic connectivity of hippocampus associated with positive symptom in first-episode schizophrenia. *Behav Brain Res* 2015;283:78–86, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2015.01.022>.
- [44] Dietsche B, Kircher T, Falkenberg I. Structural brain changes in schizophrenia at different stages of the illness: a selective review of longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Aust N Z J Psychiatry* 2017;51:500–8, doi:<http://dx.doi.org/10.1177/0004867417699473>.
- [45] Abbott CC, Jaramillo A, Wilcox CE, Hamilton DA. Antipsychotic drug effects in schizophrenia: a review of longitudinal fMRI investigations and neural interpretations. *Curr Med Chem* 2013;20:428–37, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.08.021>.
- [46] Cao H, Chén OY, Chung Y, Forsyth JK, McEwen SC, Gee DG, et al. Cerebellar-thalamo-cortical hyperconnectivity as a state-independent functional neural signature for psychosis prediction and characterization. *Nat Commun* 2018;9, doi:<http://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-06350-7>.
- [47] Zhou Y, Wang Z, Zuo X-N, Zhang H, Wang Y, Jiang T, et al. Hyper-coupling between working memory task-evoked activations and amplitude of spontaneous fluctuations in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2014;159:80–9, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.023>.
- [48] Aguilar EJ, Corripio I, García-Martí G, Grasa E, Martí-Bonmati L, Gómez-Ansón B, et al. Emotional fMRI auditory paradigm demonstrates normalization of limbic hyperactivity after cognitive behavior therapy for auditory hallucinations. *Schizophr Res* 2017, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2017.07.024>.
- [49] Mwansisya TE, Hu A, Li Y, Chen X, Wu G, Huang X, et al. Task and resting-state fMRI studies in first-episode schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res* 2017;189:9–18, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2017.02.026>.
- [50] Smitha KA, Akhil Raja K, Arun KM, Rajesh PG, Thomas B, Kapilamoorthy TR, et al. Resting state fMRI: a review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *Neuroradiol J* 2017;30:305–17, doi:<http://dx.doi.org/10.1177/1971400917697342>.
- [51] Quattrone D, Di Forti M, Gayer-Anderson C, Ferraro L, Jongsma HE, Tripoli G, et al. Transdiagnostic dimensions of psychopathology at first episode psychosis: findings from the multinational EU-GEI study. *Psychol Med* 2018;1–14, doi:<http://dx.doi.org/10.1017/S0033291718002131>.
- [52] Mezquida G, Cabrera B, Bioque M, Amoretti S, Lobo A, González-Pinto A, et al. PEPs group. The course of negative symptoms in first-episode schizophrenia and its predictors: a prospective two-year follow-up study. *Schizophr Res* 2017;189:84–90, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/2017.01.047>.

10.1.2. SEGUNDO TRABAJO PUBLICADO

Título: First-Episode Psychotic Patients Showed Longitudinal Brain Changes Using fMRI
With an Emotional Auditory Paradigm

Revista: Frontiers in Psychiatry

Fecha de publicación: diciembre 2020

Factor de impacto (WOS): 4.157



First-Episode Psychotic Patients Showed Longitudinal Brain Changes Using fMRI With an Emotional Auditory Paradigm

Carlos González-Vivas¹, Gracián García-Martí^{2,3}, Pau Soldevila-Matías^{1,4}, Roberto Sanz-Requena³, Eduardo J. Aguilar^{1,2,5}, María José Castro-Bleda⁶, Luis Martí-Bonmatí³ and Julio Sanjuan^{1,2,5*}

¹ INCLIVA Health Research Institute, Clinical University Hospital, Valencia, Spain, ² Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid, Spain, ³ Radiology Department, Quirónsalud Hospital, Valencia, Spain, ⁴ Department of Health Science, Valencia International University, Valencia, Spain, ⁵ Department of Medicine, Valencia University, Valencia, Spain, ⁶ Universitat Politècnica de València, Valencia, Spain

OPEN ACCESS

Edited by:

Luca De Peri,
Cantonal Sociopsychological
Organization, Switzerland

Reviewed by:

Massimo Tusconi,
University of Cagliari, Italy
Debo Dong,
University of Electronic Science and
Technology of China, China

*Correspondence:

Julio Sanjuan
julio.sanjuan@uv.es

Specialty section:

This article was submitted to
Schizophrenia,
a section of the journal
Frontiers in Psychiatry

Received: 09 August 2020

Accepted: 09 November 2020

Published: 11 December 2020

Citation:

González-Vivas C, García-Martí G,
Soldevila-Matías P, Sanz-Requena R,
Aguilar EJ, Castro-Bleda MJ,
Martí-Bonmatí L and Sanjuan J (2020)
First-Episode Psychotic Patients
Showed Longitudinal Brain Changes
Using fMRI With an Emotional
Auditory Paradigm.
Front. Psychiatry 11:593042.
doi: 10.3389/fpsy.2020.593042

Most previous longitudinal studies of functional magnetic resonance imaging (fMRI) in first-episode psychosis (FEP) using cognitive paradigm task found an increased activation after antipsychotic medications. We designed an emotional auditory paradigm to explore brain activation during emotional and nonemotional word processing. This study aimed to analyze if longitudinal changes in brain fMRI BOLD activation is present in patients vs. healthy controls. A group of FEP patients ($n = 34$) received clinical assessment and had a fMRI scan at baseline and follow-up (average, 25-month interval). During the fMRI scan, both emotional and nonemotional words were presented as a block design. Results were compared with a pair of healthy control group ($n = 13$). Patients showed a decreased activation at follow-up fMRI in amygdala ($F = 4.69$; $p = 0.04$) and hippocampus ($F = 5.03$; $p = 0.03$) compared with controls. Middle frontal gyrus was the only area that showed a substantial increased activation in patients ($F = 4.53$; $p = 0.04$). A great heterogeneity in individual activation patterns was also found. These results support the relevance of the type of paradigm in neuroimaging for psychosis. This is, as far as we know, the first longitudinal study with an emotional auditory paradigm in FEP. Our results suggested that the amygdala and hippocampus play a key role in psychotic disease. More studies are needed to understand the heterogeneity of response at individual level.

Keywords: first episode psychosis (FEP), fMRI—functional magnetic resonance imaging, longitudinal, emotional design model, paradigm, follow up

INTRODUCTION

Psychosis is a group of heterogeneous mental disorders characterized by important life disturbances, cognitive impairment, interpersonal problems, and, finally, high economic costs for health systems, including indirect costs such as unemployment and social support, and direct costs from hospitalizations during crises (1). First-episode psychosis (FEP) is defined as the first manifestation of a psychotic disorder meeting appropriate diagnostic symptom and time criteria (2), occurring in more than 3% of people at some point in life (3).

FEP has received a lot of interest from the scientific community in recent years, to increase recovery rates and prevent deterioration due to the emerging importance of an adequate and rapid response in the early stages of the disease (4–8). Prodromal factors have been investigated, conforming the clinical high-risk state for psychosis (CHR-P) knowledge based on two decades (9), seeking to clarify the most important risk factors that can predict the emerging of first symptom and answer why most high-risk individuals will never develop symptoms while being exposed to these risk factors, although meta-analyses report around 30% of high-risk individuals developing symptoms (1). In that sense, genetic and environmental interaction should also be considered, as they seem to work synergistically (6). In this sense, a great heterogeneity has been described within the CHR-P population, finding different subgroups prior to the emerging of FEP (10).

Despite this research effort, there are key remaining questions regarding FEP, the factors that explain the enormous clinical heterogeneity, the different course trajectories, and high relapse risks after improving pharmacological treatments and early interventions (6).

One main attempt to evaluate FEP is by using neuroimaging techniques. Most publications use MRI imaging measurements (11), ventricular dilation, and gray matter lost in chronic samples (12, 13), with similar results found in FEP patients (14). Treatment of naïve patients have shown gray matter deficits, mainly in the fronto-temporal, thalamo-cortical, and subcortical-limbic circuits (15, 16). There have been several attempts to link these structural findings with the outcomes and longitudinal trajectories of the disease, but clinical and methodological heterogeneity limits the conclusions (17).

Conversely, little is known about longitudinal changes in FEP during functional magnetic resonance imaging (fMRI) (18). One review, interested in the effects of medication on chronic patients, concluded that pharmacological antipsychotic treatments induce functional brain alterations in the frontal regions (19), but this conclusion has been reached by including different studies with an enormous methodological variance.

There are some problems with performing longitudinal fMRI studies: the cost of these techniques translates into low sample sizes across most studies (18, 19); the experimental dropouts in a difficult population to be recruited and evaluated; and the methodological heterogeneity during scans, which involves many different paradigms, usually visual or cognitive tasks (18). The type of task is a key issue in neuroimaging, since different areas of brain activation are shown as distinct task designs (such as emotional, cognitive, motor, attentional, verbal) and different sensory modalities (such as visual, auditory, resting state) are carried out. The distinctions between the strength of the MR scans are also noticeable, ranging from earlier studies with 1.5 T to later 7 T high field scanners, though their results are often intermixed.

Our group developed an emotional auditory paradigm based on some of the most common symptoms reported by FEP patients (20, 21). Some interesting results have been found using this method in chronic samples (22), but the issue of longitudinal activation changes in FEP remains unclear.

There are relatively few publications studying longitudinal activation changes in FEP cohorts. We recently conducted what seems to be the only systematic review about this question and gathered the results of 13 selected studies (18). First of all, there was a great methodological heterogeneity across the included studies, involving different scan powers, different intervals between scans, different regions of interest, and different tasks and modalities. Taken together the activation and connectivity studies, two main comparisons were carried out. First, the patient's group was compared with the healthy control's group in basal assessment, finding multiple studies with hypoactivation in several brain areas in the patients' group. The most frequently hypoactivated area was the prefrontal cortex, followed by limbic structures, occipital cortex, basal ganglia, thalamus, hippocampus, temporal cortex, and parietal cortex. The number of studies reporting hyperactivation in patients vs. controls was marginal. This was in contrast to the results of a previous selective review that concluded a hippocampal and subcortical hyperactivation pattern in naïve patients (15).

Secondly, we compared the results of the second MR scans within the patient's group with respect to the basal assessment, with a general increased activation (which we called "normalization") in the vast majority of included studies, especially in prefrontal cortex, basal ganglia, parietal cortex, and occipital cortex. These results were explained in the reference studies as treatment effects (18).

Under our emotional auditory paradigm, an important role of amygdala in emotional processing in chronic patients with hallucinations can be observed (20). We hypothesize that evaluating a FEP with our emotional paradigm in fMRI will probably show different activation patterns, especially in amygdala, between patient and healthy control groups. We also expect that the activation will decrease in those regions after treatment. The purpose of this study is to compare the longitudinal activation results evaluated with an emotional auditory paradigm during fMRI scans in a FEP patient with a healthy control group. The potential of this method as a biomarker for FEP will be discussed.

MATERIALS AND METHODS

Participants

Patients were recruited from the outpatient psychiatry clinics. People from area 5 of Valencia, who experienced psychotic symptoms for the first time in life were submitted to the Valencia Clinic Hospital First-Episode Unit for evaluation and treatment. Control subjects were paired by age and educational level. All subjects, patients and controls, were older than 18 years old and provided written informed consent according to the Local Ethical Committee.

There were 35 adult patients with a first F20–F29 diagnosis. Diagnoses were based on the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders. Two weeks after their diagnosis, all the patients underwent a semistructured interview including sociological information and clinical scales. After the clinical evaluation, they were proposed to be scanned with two fMRI scans, with a minimum interval of 6 months between them.

TABLE 1 | Sociodemographical characteristics of subjects.

	FEP patients group (n = 35)	Healthy controls group (n = 13)
Age (years at first scan)	29.92 ± 8.90	35.70 ± 10.74
Gender (male/female)	28/6	8/5
Education level	Illiteracy = 1 Primary = 9 Secondary = 6 High school = 9 University = 10	Illiteracy = 0 Primary = 1 Secondary = 2 High school = 4 University = 6
Work status	Active = 5 Unemployed = 18 Disabled = 1 Student = 11	Active = 9 Unemployed = 2 Disabled = 0 Student = 2
Coexistence	Alone = 1 Origin family = 28 Own family = 2 Other = 4	Alone = 4 Origin family = 3 Own family = 4 Other = 2
Interval (months between scans)	25.60 ± 19.50	19.68 ± 13.03

Healthy controls were volunteers without financial remuneration recruited from the Valencia Clinic Hospital and Valencia University staff. They were selected after a mini personal interview to exclude people with the following: (a) personal or family clinical records of psychiatric illness; (b) people who suffered from a medical illness that potentially affected cerebral function; and (c) people who met present or past criteria for psychoactive drug abuse or dependence (except for tobacco). Sociodemographic data is gathered in **Table 1**.

Clinical Measurements

Patients were assessed by a personnel trained in FEP evaluation (JS). Interviews were conducted during the first episode and a few days after the start of treatment. All patients were assessed at least twice, coinciding with the time difference between scans. Pharmacological options were registered, even if depot administration was implemented, and others are combinations with non-antipsychotic medications.

The Clinical Global Impressions scale (CGI) and the Global Assessment of Functioning scale (GAF) were taken into account and complemented by the Positive and Negative Syndrome scale (PANSS). The results of clinical measurements in baseline and follow-up are summarized in **Table 2**.

fMRI Emotional Paradigm

An emotional auditory fMRI stimulation paradigm, designed by our group (20, 21), was employed in this study, consisting of 13 emotional Spanish words taking into account their frequency of presentation in the patient's hallucinations, and 13 neutral words with a similar number of syllables from a database (23). A set of earphones, connected by a pair of air tubes to an external audio player, was used. Two different fMRI acquisitions, neutral and emotional, were conducted for each subject. The neutral words

TABLE 2 | Clinical characteristics of subjects.

	Basal (n = 35)	Follow-up (n = 35)	p-values
CGI	4.23 ± 0.770	3.49 ± 1.040	0.002
GAF	62.20 ± 11.045	67.71 ± 15.007	0.040
PANSS: T	59.69 ± 13.809	47.17 ± 16.224	0.000
PANSS: P	15.06 ± 5.525	11.17 ± 4.914	0.002
PANSS: N	13.71 ± 4.430	11.34 ± 3.925	0.003
PANSS: PG	30.06 ± 6.708	24.17 ± 8.607	0.002
Medication	1st G APS = 35 (paliperidone = 12, olanzapine = 11, aripiprazole = 5, risperidone = 3, amisulpride = 2, quetiapine = 2) APS combination = 9 Anticholinergics = 2 Benzodiazepines = 26 Antidepressants = 4 Mood stabilizers = 3 Mean CPZ equivalent dose: 266mg. SD = 1.82		

were presented first. The paradigm used a block design approach to present the words. Four blocks of rest and four blocks of stimulation were interleaved and presented to each participant. Each block lasted 20 s. Subjects were informed before the MR acquisition about the experiment and were asked to focus their attention to the words.

MR Scanning Protocol

fMRI scans were obtained at baseline and follow-up with a 3-T magnet (Achieva, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) and a multitransmit parallel transmission technology. Brain fMRI images were obtained using a 32-channel head coil and a dynamic echo planar imaging (EPI) T2*-weighted sequence (repetition time = 2,000 ms; echo time = 30 ms; flip angle 90; slice thickness = 3.50 mm with no interslice gap; acquisition matrix = 128 × 128; voxel size = 1.80 × 1.80 × 3.50 mm), covering the whole brain with 40 contiguous slices. The total fMRI acquisition duration was 160 s.

After acquisition, images were qualitatively reviewed by a radiologist and a computer engineer, to ensure data quality. Data was then anonymized and transferred to a workstation for postprocessing analysis.

Analyses

Statistical Parametric Mapping version 12 software (SPM, The Wellcome Center for Human Neuroimaging, London, UK) and MATLAB R2015a (The MathWorks, Natick, MA, USA) were used to process the fMRI series. First, images were spatially realigned to minimize potential movements during the MR acquisition. Motion maps were generated for each fMRI series and analyzed to discard those subjects with translation

movements (x, y, z) >1.80 mm (voxel size). No subjects were discarded after this step. Secondly, a slice timing correction was used to adjust for temporal delays between the first and the last slices in each fMRI dynamic. Then, a spatial normalization algorithm was applied to normalize data with respect to a standard template (MNI350, Montreal Neurological Institute). Finally, the normalized images were smoothed by a 6-mm FWHM Gaussian smoothing kernel.

A first-level analysis was conducted for each individual subject. In order to increase specificity, fMRI response was measured during emotional words in all subjects in areas previously reported as significant with the emotional paradigm, including amygdala, hippocampus, cingulate gyrus, insula, frontal, and temporal regions (21, 22, 24, 25). In these areas, a relative measurement of functional activation [percent signal change (PSC)] was calculated as the proportional signal difference between the signal averaged in the rest blocks and the signal averaged in the stimulation period was measured. To minimize the potential effect of spurious values, a robust

strategy was used to obtain the mean and median values for each region of interest (ROI), discarding those values with two time differences, above or below the standard deviation of the PSC in each area. For each ROI and case, the PSC was computed voxel by voxel. To minimize the bias associated to multiple statistical comparisons and to control the expected number of false positives, a Bonferroni correction was applied at voxel level through a family-wise error (FWE) rate correction.

A full-factorial ANOVA model was constructed and evaluated to assess for changes in fMRI activation between subjects by accounting for two main factors: clinical group (patients vs. controls) and longitudinal acquisition (basal—MRI1 and follow-up—MRI2).

RESULTS

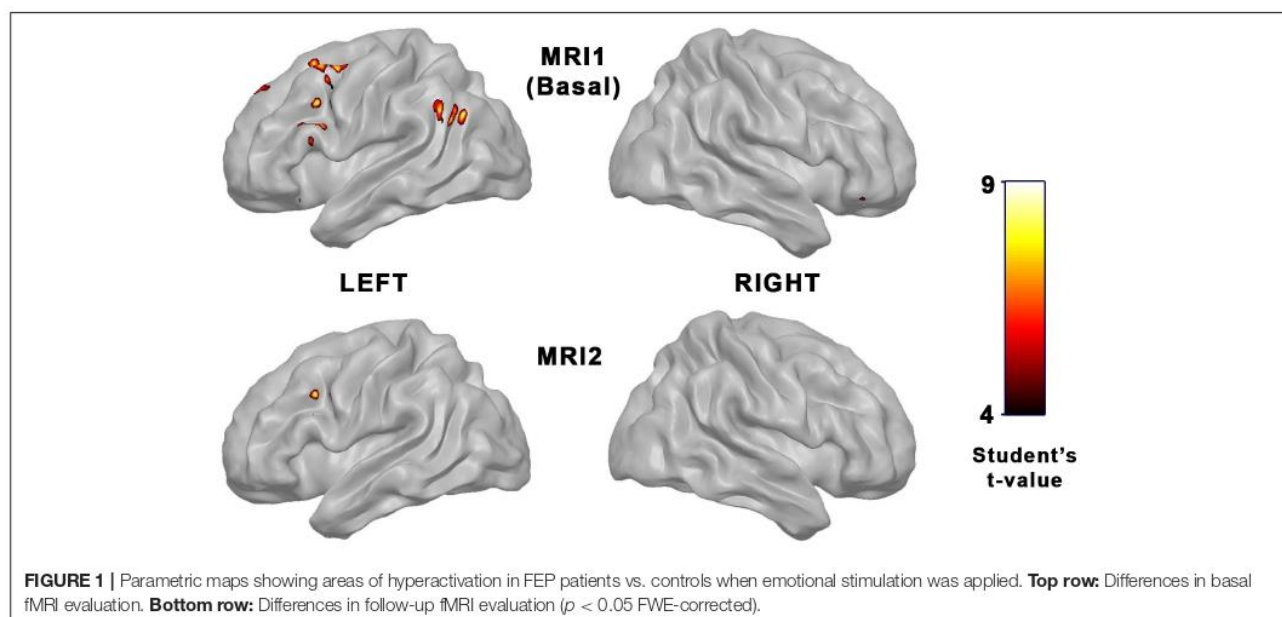
fMRI Response to Emotional Stimulation

Compared with the control subjects, FEP patients showed hyperactivated areas when the emotional stimulation was

TABLE 3 | Areas of hyperactivation in FEP patients vs. controls when emotional stimulation was applied.

MRI1 (basal)				MRI2 (follow-up)			
T Student	Coordinates	Label	Brodmann	T Student	Coordinates	Label	Brodmann
9.22	[−28, 16, 58]	Frontal_Mid_L	08	7.30	[−38, 40, 34]	Frontal_Mid_L	46
9.02	[−12, 46, 44]	Frontal_Sup_Medial_L	09				
8.92	[−46, 8, 34]	Frontal_Inf_Oper_L	48				
8.84	[−32, 16, 34]	Frontal_Inf_Oper_L	44				
8.72	[−38, 16, −24]	Temporal_Pole_Sup_L	38				
8.49	[48, 34, −16]	Frontal_Inf_Orb_R	47				

Left MRI1 (basal) and right MRI2 (follow-up) ($p < 0.05$ FWE-corrected).



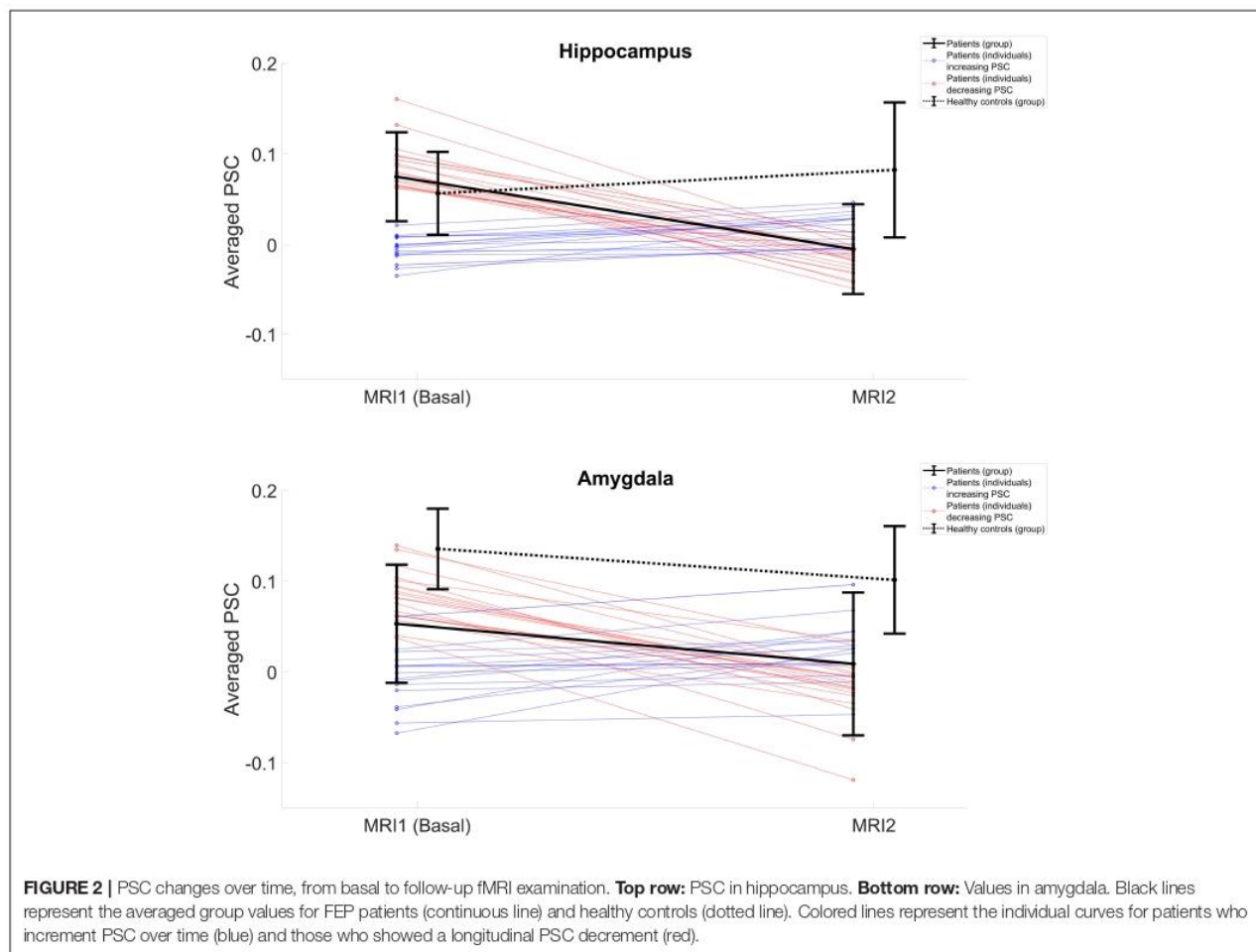


FIGURE 2 | PSC changes over time, from basal to follow-up fMRI examination. **Top row:** PSC in hippocampus. **Bottom row:** Values in amygdala. Black lines represent the averaged group values for FEP patients (continuous line) and healthy controls (dotted line). Colored lines represent the individual curves for patients who increment PSC over time (blue) and those who showed a longitudinal PSC decrement (red).

applied. In the first basal fMRI acquisition, the hyperactivated areas were located mainly at frontal and temporal regions. The follow-up fMRI examination showed lesser differences between FEP and healthy controls, with only a small portion of the middle frontal lobe being hyperactivated (see **Table 3** and **Figure 1**). A complete list of areas, figures, and tables showing the whole-brain full-activation maps for each group is available as **Tables S1, S2** and **Figures S1, S2**.

Effect Over Time

FEP patients showed a significant reduction in fMRI activation in the follow-up MRI examination of the hippocampus ($F = 4.81$; $p = 0.03$). Other areas including amygdala, cingulate gyrus, insula, frontal, and temporal regions did not show functional changes over time. Likewise, no significant differences were found in healthy control subjects in these areas between both fMRI examinations (see **Figure 2** and **Table 4**).

Although averaged-group values in the hippocampus showed statistically significant changes over time, a marked heterogeneity in the behavior of the curves was detected when observing particular subjects. While some patients showed a clear increase

of PSC activation during follow-up fMRI evaluations, others exhibited a marked reduction over time (**Figure 2**).

Effect Over Clinical Groups

At baseline fMRI, FEP patients showed a significant reduction of activation compared with controls in the amygdala ($F = 4.67$; $p = 0.04$). By contrast temporal ($F = 3.96$; $p = 0.04$) and frontal ($F = 4.23$; $p = 0.04$) regions were hyperactivated in FEP patients. Other areas including the hippocampus, cingulate gyrus, and insula did not show significant differences between groups.

In the follow-up study, both amygdala ($F = 4.69$; $p = 0.04$) and hippocampus ($F = 5.03$; $p = 0.03$) showed a significant fMRI reduction in patients vs. controls while the middle frontal gyrus ($F = 4.53$; $p = 0.04$) showed a hyperactivation in patients (see **Figure 2** and **Table 5**).

An analysis of a possible interaction between clinical symptoms and longitudinal changes in fMRI was made through PANSS result data: general PANSS score, positive subscale, negative subscale, and general psychopathology subscale. No significant correlation between these scores and longitudinal fMRI changes were found (**Table 6**).

TABLE 4 | ANOVA showing functional PSC values of FEP patients (left) and healthy controls (right) for both, basal and follow-up fMRI evaluations.

	FEP patients				Healthy controls			
	PSC		<i>F</i>	<i>p</i> -value	PSC		<i>F</i>	<i>p</i> -value
	Basal (MRI1)	Follow-up (MRI2)			Basal (MRI1)	Follow-up (MRI2)		
Amygdala	7.82 (11.34)	2.70 (13.90)	1.58	0.21	12.09 (8.80)	11.75 (11.36)	0.33	0.57
Hippocampus	8.64 (8.30)	−1.01 (8.79)	4.81	0.03*	6.65 (9.57)	9.83 (13.67)	0.86	0.36
Cingulated Gyrus	5.15 (19.64)	0.15 (30.15)	0.69	0.41	−0.65 (17.82)	3.28 (20.69)	0.27	0.61
Frontal	2.06 (9.48)	3.51 (10.53)	0.06	0.80	−2.40 (9.47)	0.65 (10.41)	0.28	0.60
Temporal	7.89 (7.60)	4.66 (20.79)	0.01	0.93	5.05 (7.11)	14.23 (15.56)	0.95	0.34
Insula	−1.30 (19.85)	0.69 (24.85)	0.14	0.71	3.12 (12.03)	3.14 (16.84)	0.00	1.00

p* < 0.05.TABLE 5 |** ANOVA showing functional PSC values at basal (left) and follow-up (right) evaluation for FEP patients and healthy control subjects.

	Basal (MRI1)				Follow-up (MRI2)			
	PSC		<i>F</i>	<i>p</i> -value	PSC		<i>F</i>	<i>p</i> -value
	FEP patients	Healthy controls			FEP patients	Healthy controls		
Amygdala	7.82 (11.34)	12.09 (8.80)	4.67	0.04*	2.70 (13.90)	11.75 (11.36)	4.69	0.04*
Hippocampus	8.64 (8.30)	6.65 (9.57)	0.22	0.65	−1.01 (8.79)	9.83 (13.67)	5.03	0.03*
Cingulated gyrus	5.15 (19.64)	−0.65 (17.82)	0.87	0.36	0.15 (30.15)	3.28 (20.69)	0.12	0.73
Frontal	2.06 (9.48)	−2.40 (9.47)	4.23	0.04*	3.51 (10.53)	0.65 (10.41)	4.53	0.04*
Temporal	7.89 (7.60)	5.05 (7.11)	3.96	0.04*	4.66 (20.79)	14.23 (15.56)	2.27	0.14
Insula	−1.30 (19.85)	3.12 (12.03)	0.57	0.46	0.69 (24.85)	3.14 (16.84)	0.11	0.74

**p* < 0.05.

In order to look at the possible antipsychotic effect on fMRI, chlorpromazine-equivalent doses were calculated and registered (Table 2). The relationship between longitudinal activation change and clinical variables has been calculated, showing that there is no correlation between longitudinal fMRI changes and antipsychotic dose (Table 6).

DISCUSSION

This first longitudinal study investigating fMRI changes in FEP using an emotional auditory paradigm reveals an increased activation at baseline that is reduced in follow-up. Interestingly, in our previous systematic review of fMRI longitudinal studies in FEP, the most common finding was just the opposite. Patients with FEP showed at baseline a hypoactivation mainly in PFC, basal ganglia, limbic system, hippocampus, and the ACC, which was increased (“normalized”) after antipsychotic treatment during follow-up (18).

The most likely explanation for understanding the differences between our results and previous studies is the fMRI paradigm. Most previous fMRI longitudinal studies in FEP used resting states or different paradigms that included cognitive tasks. The main problem of using any kind of cognitive task in psychotic patients is the attentional bias as attentional deficits are one of the most common findings in FEP patients (26). In fMRI studies, these deficits correlate with general hypoactivation mainly in

the PFC (27). Moreover, hypoactivation in the PFC has been mentioned classically as one of the most consistent findings in chronic schizophrenia (28). However, the type of paradigm we used in this study does not require a focus of attention or cognitive performance but rather reflects the brain’s response to direct emotional stimulation. In support of this, a hyperactivation of the amygdala at baseline that decreased after treatment with cognitive therapy was observed in schizophrenia patients with persistent hallucinations (22).

The fact that amygdala and hippocampus showed the most significant changes deserves an explanation. First, both areas were the most clearly affected in our previous studies using the same paradigm in chronic patients (29). Secondly, these areas are implicated in the emotional response and memory, fitting with the Kapur’s model in which the core of psychosis could be an abnormal “salience” to external stimuli (30) or, as more recently suggested, an abnormal connectivity between perceptual, emotional, and memory brain areas (31).

Quite relevant is the fact that everything mentioned so far relates with mean group variations in brain activation. It is important to consider the great individual heterogeneity in the results. This heterogeneity is not only in the baseline but also in the path of brain activation changes. Some patients show a decrease in brain activation during follow-up, while another group presents just the opposite (Figure 2). There are several possible explanations for these results. The

TABLE 6 | Correlations between differences in activation in amygdala and hippocampus and clinical variables (PANSS subscales measurements and pharmacological treatment in chlorpromazine equivalent doses) measured as longitudinal percentage change.

	DIFAMIG	DIFHIPOC	PC_P	PC_N	PC_G
DIFAMIG					
Pearson correlation	1	0.717**	−0.044	0.000	0.092
Sig. (2-tailed)		0.000	0.800	0.998	0.598
N	35	35	35	35	35
DIFHIPOC					
Pearson correlation	0.717**	1	−0.132	−0.041	0.117
Sig. (2-tailed)	0.000		0.451	0.813	0.503
N	35	35	35	35	35
PANSS_P					
Pearson correlation	−0.044	−0.132	1	0.959**	0.223
Sig. (2-tailed)	0.800	0.451		0.000	0.197
N	35	35	35	35	35
PANSS_N					
Pearson correlation	0.000	−0.041	0.959**	1	0.372*
Sig. (2-tailed)	0.998	0.813	0.000		0.028
N	35	35	35	35	35
PANSS_G					
Pearson correlation	0.092	0.117	0.223	0.372*	1
Sig. (2-tailed)	0.598	0.503	0.197	0.028	
N	35	35	35	35	35
CPZ_EQ					
Pearson correlation	−0.082	−0.041	−0.067	−0.131	−0.045
Sig. (2-tailed)	0.638	0.815	0.704	0.453	0.799
N	35	35	35	35	35

*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

simplest one is that the heterogeneity in brain activation is due to the clinical heterogeneity of the population. Our study sample was based on patients with first episodes of psychosis. The first psychotic episodes can evolve very favorably (brief reactive psychosis) or tend toward chronicity either in a continuous deterioration or in an episodic way (32). However, we did not find a clinical difference at baseline with regard to the pattern of longitudinal activation changes (see **Figures S1, S2** and **Tables S1, S2**). That said, it is possible to speculate that differences in brain activation are directly related with the clinical state at the moment of fMRI. So, the same patient could have a different degree of activation, depending on the moment of fMRI acquisition. Moreover, it is important to consider medication and psychosocial interventions as important confounding variables, and it is worth mentioning that patients were treated under naturalistic conditions with individualized therapeutic approaches. The results of this study showed the relevance of making an analysis at an individual base instead of just comparing the mean group.

This study has some limitations. Although most of the fMRI studies involve <30 patients, it remains limiting for the field,

and this study must be interpreted wisely due to the relatively small sample size recruited. Differences between sample sizes in the HC and FEP groups and gender distribution should also be taken into account. The second limitation is about the different intervals between scans, particularly in the case of the FEP group. As we are comparing brain function after symptom's onset, the natural effects of neurodevelopment should be controlled by adjusting the time between scans. Thirdly, although we did not find a significant correlation between clinical symptoms and brain activation (**Table 6**) in our sample, like all FEP samples, there is a great clinical heterogeneity that it cannot be ignored. Different types of psychosis are included, which probably involve different disease phenotypes and, as we have shown in this paper, different pathways in brain function. Finally, according to this clinical heterogeneity, a wide range of pharmacological treatments appear in our sample. Although we did not find a significant relationship of the antipsychotic equivalent dose and fMRI activation, it cannot be ruled out that different combinations of medications in longitudinal studies may introduce changes in natural brain function. More analyses are needed, studying individual cases and possible patient subgroups [including genetic data (33)] to improve our knowledge of brain function and the course of psychosis.

Conversely, this study has some strengths that should be listed. The main strength is that this is the first longitudinal study investigating longitudinal fMRI changes in FEP samples with an emotional auditory paradigm. Paradigm election is a key question in neuroimaging, and there is a lack of longitudinal studies using noncognitive task during scans. Another positive point of this study is to incorporate clinical assessments in addition to neuroimage acquisition data. Neuroimaging and clinical data may be gathered to study disease course variables in subsequent analyses.

In conclusion, we have shown that brain activation under an emotional auditory paradigm during fMRI scans change longitudinally in FEP patients. A significant decrease in activation in the amygdala and hippocampus is observed in patients compared with healthy subjects. Still, we have also found a great clinical and activation heterogeneity, which may reflect different pathways of the disease.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The datasets presented in this article are not readily available because of ethical restrictions. Reasonable requests to access the datasets should be directed to Julio Sanjuan, julio.sanjuan@uv.es.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by INCLIVA Ethical Committee. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

JS, CG-V, GG-M, LM-B, and EA designed the study. JS obtained the funding and supervised the study. GG-M made the postprocessing of fMRI data. PS-M made the clinical evaluation. RS-R made the imaging acquisition. MC-B contributed to the data analysis. CG-V wrote the first draft of the article. JS, CG-V, and GG-M wrote the final version. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

FUNDING

This study was supported by grants from the Generalitat Valenciana (PROMETEO/2016/082, PROMETEO/2020/024), CIBERSAM, and Carlos III Health Institute (PI13/00447;

PI17/00402) co-funded by The European Union through FEDER funds.

ACKNOWLEDGMENTS

We sincerely thank the patients and their families involve, as well as the nurse and technical personnel for without them, this study would not have been possible.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2020.593042/full#supplementary-material>

REFERENCES

- Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P, et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov.* (2016) 15:485–515. doi: 10.1038/nrd.2016.28
- 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) 150:3–10. doi: 10.1016/j.schres.2013.05.028
- Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S, et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry.* (2007) 64:19. doi: 10.1001/archpsyc.64.1.19
- Albert N, Weibull MA. *The Outcome of Early Intervention in First Episode Psychosis. Vol. 31, International Review of Psychiatry.* Taylor and Francis Ltd. (2019).
- Berk M, Hallam K, Malhi GS, Henry L, Hasty M, Macneil C, et al. Evidence and implications for early intervention in bipolar disorder. *J Ment Heal.* (2010) 19:113–26. doi: 10.3109/09638230903469111
- Bernardo M, Cabrera B, Arango C, Bioque M, Castro-fornieles J, Lafuente A, et al. One decade of the first episodes project (PEPs): advancing towards a precision psychiatry Una década del proyecto de primeros episodios (PEPs): Avanzando hacia. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* (2019) 12:135–40. doi: 10.1016/j.rpsm.2019.03.001
- Lalevic G, Scriven M, O'Brien S. Early intervention in psychosis in the North Lee Mental Health Services programme: a 5-year review. *Ir J Psychol Med.* (2019) 36:271–7. doi: 10.1017/ipm.2019.17
- Vieta E, Salagre E, Grande I, Carvalho AF, Fernandes BS, Berk M, et al. Early intervention in Bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* (2018) 175:411–26. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17090972
- Yung AR, McGorry PD, McFarlane CA, Jackson HJ, Patton GC, Rakkar A. Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophr Bull.* (1996) 22:283–303. doi: 10.1093/schbul/22.2.283
- Fusar-Poli P. The clinical high-risk state for psychosis (CHR-P), Version II. *Schizophr Bull.* (2017) 43:44–7. doi: 10.1093/schbul/sbw158
- Fond G, Albus M, Jamain S, Tamouza R, Arango C, Fleischhacker WW. The promise of biological markers for treatment response in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophr Bull.* (2015) 41:559–73. doi: 10.1093/schbul/sbv002
- 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) 157:16–25. doi: 10.1176/ajp.157.1.16
- Nesvåg R, Lawyer G, Varnäs K, Fjell AM, Walhovd KB, Frigessi A, et al. Regional thinning of the cerebral cortex in schizophrenia: effects of diagnosis, age and antipsychotic medication. *Schizophr Res.* (2008) 98:16–28. doi: 10.1016/j.schres.2007.09.015
- Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry.* (2006) 188:510–8. doi: 10.1192/bjp.188.6.510
- Gong Q, Lui S, Sweeney JA. A selective review of cerebral abnormalities in patients with first-episode schizophrenia before and after treatment. *Am J Psychiatry.* (2016) 173:232–43. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15050641
- Davidson LL, Heinrichs RW. Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res Neuroimaging.* (2003) 122:69–87. doi: 10.1016/S0925-4927(02)00118-X
- Dazzan P, Arango C, Fleischacker W, Galderisi S, Glenthøj B, Leucht S, et al. Magnetic resonance imaging and the prediction of outcome in first-episode schizophrenia: a review of current evidence and directions for future research. *Schizophr Bull.* (2015) 41:574–83. doi: 10.1093/schbul/sbv024
- González-Vivas C, Soldevila-Matías P, Sparano O, García-Martí G, Martí-Bonmati L, Crespo-Facorro B, et al. Longitudinal studies of functional magnetic resonance imaging in first-episode psychosis: a systematic review. *Eur Psychiatry.* (2019) 59:60–9. doi: 10.1016/j.eurpsy.2019.04.009
- Kani AS, Shinn AK, Lewandowski KE, Öngür D. Converging effects of diverse treatment modalities on frontal cortex in schizophrenia: a review of longitudinal functional magnetic resonance imaging studies. *J Psychiatr Res.* (2017) 84:256–76. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.10.012
- Sanjuán J, Lull JJ, Martí-Bonmati L, Aguilar EJ, Gadea M, Moratal-Pérez D, et al. Emotional auditory paradigm in neuroimaging: a base for the study of psychosis. *Actas Esp Psiquiatr.* (2005) 33:383–9.
- Sanjuán J, Lull JJ, Aguilar EJ, Martí-Bonmati L, Moratal D, Gonzalez JC, et al. Emotional words induce enhanced brain activity in schizophrenic patients with auditory hallucinations. *Psychiatry Res Neuroimaging.* (2007) 154:21–9. doi: 10.1016/j.psychres.2006.04.011
- Aguilar EJ, Corripio I, García-Martí G, Grasa E, Martí-Bonmati L, Gómez-Ansón B, et al. Emotional fMRI auditory paradigm demonstrates normalization of limbic hyperactivity after cognitive behavior therapy for auditory hallucinations. *Schizophr Res.* (2017) 193:304–12. doi: 10.1016/j.schres.2017.07.024
- Algarabel S. Índices de interés psicolingüístico de 1917 palabras castellanas - Dialnet. *Cognitiva.* (1996) 8:43–88. doi: 10.1174/021435596321235298
- Martí-Bonmati L, Lull JJ, García-Martí G, Aguilar EJ, Moratal-Pérez D, Poyatos C, et al. Chronic auditory hallucinations in schizophrenic patients: MR analysis of the coincidence between functional and morphologic abnormalities. *Radiology.* (2007) 244:549–56. doi: 10.1148/radiol.244.2.60727
- García-Martí G, Martí-Bonmati L, Aguilar EJ, Sanz-Requena R, Alberich-Bayarri A, Bonmati A, et al. [Functional neuroimaging in the study of aggressive behaviour in patients with schizophrenia]. *Rev Neurol.* (2013) 56:193–9. doi: 10.33588/rn.5604.2012627
- Hahn B, Robinson BM, Kaiser ST, Matveeva TM, Harvey AN, Luck SJ. Had it right: people with schizophrenia have deficits sustaining attention over time. *J Abnorm Psychol.* (2012) 121:641–8. doi: 10.1037/a0028492

27. Del Casale A, Kotzalidis GD, Rapinesi C, Soric S, Girardi N, Ferracuti S, et al. Functional magnetic resonance imaging correlates of first-episode psychoses during attentional and memory task performance. *Neuropsychobiology*. (2016) 74:22–31. doi: 10.1159/000448620
28. 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) 25:60–9. doi: 10.1002/hbm.20138
29. Escartí MJ, de la Iglesia-Vayá M, Martí-Bonmatí L, Robles M, Carbonell J, Lull JJ, et al. Increased amygdala and parahippocampal gyrus activation in schizophrenic patients with auditory hallucinations: an fMRI study using independent component analysis. *Schizophr Res*. (2010) 117:31–41. doi: 10.1016/j.schres.2009.12.028
30. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: A framework linking biology, phenomenology, pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. (2003) 160:13–23. doi: 10.1176/appi.ajp.160.1.13
31. 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) 1:168–18. doi: 10.1093/schbul/sbx034
32. Santesteban-Echarri O, Paino M, Rice S, González-Blanch C, McGorry P, Gleeson J, et al. Predictors of functional recovery in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Clin Psychol Rev*. (2017) 58:59–75. doi: 10.1016/j.cpr.2017.09.007
33. Sanjuán J, Castro-Martínez XH, García-Martí G, González-Fernández J, Sanz-Requena R, Haro JM, et al. FOXP2 expression and gray matter density in the male brains of patients with schizophrenia. *Brain Imaging Behav*. (2020). doi: 10.1007/s11682-020-00339-x

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2020 González-Vivas, García-Martí, Soldevila-Matías, Sanz-Requena, Aguilar, Castro-Bleda, Martí-Bonmatí and Sanjuan. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

MATERIAL SUPPLEMENTARIO

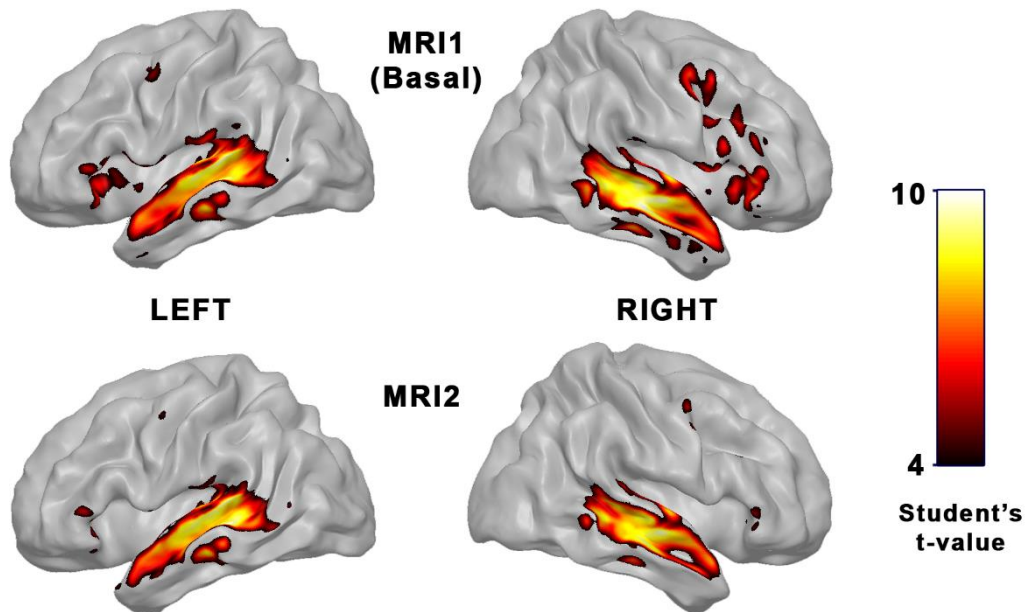


Fig. 9: Figure S2. Parametric maps showing areas of emotional functional response in healthy control subjects in basal (top row) and follow-up (bottom row) fMRI evaluation ($p < 0.05$ FWE-corrected).

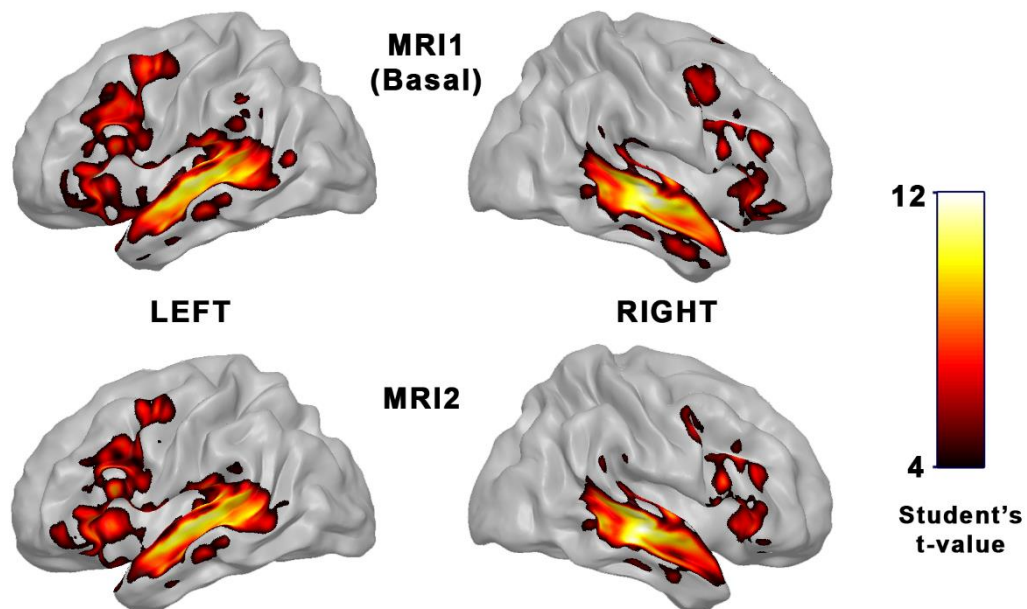


Fig. 10: Figure S1. Parametric maps showing areas of emotional functional response in FEP patients in basal (top row) and follow-up (bottom row) fMRI evaluation ($p < 0.05$ FWE-corrected).

Table S1. Areas of emotional functional activation in FEP patients in basal (MR1) and follow-up (MR12) fMRI evaluation (p<0.05 FWE-corrected).

MRI1 (Basal)					MRI2 (Follow-up)			
T	Coordinate	Label	Brodman		T	Coordinates	Label	Brodman
Student	s		n		t			n
12.87	[-64 -22 -2]	Temporal_Sup_L	48		11.14	[-64 -22 -2]	Temporal_Sup_L	21
12.27	[62 -14 -8]	Temporal_Mid_R	21		10.71	[64 -24 -2]	Temporal_Mid_R	21
6.25	[52 26 18]	Frontal_Inf_Tri_R	48		7.54	[-48 20 22]	Frontal_Inf_Oper_L	48
4.90	[-52 -40 26]	SupraMarginal_L	48		5.97	[54 16 18]	Frontal_Inf_Tri_R	48
4.87	[22 -4 -22]	Hippocampus_R	28		5.48	[52 26 -6]	Frontal_Inf_Orb_R	47
4.59	[64 -38 26]	SupraMarginal_R	48		5.30	[-25 1 -19]	Amygdala_L	34
4.39	[-50 -52 -22]	Temporal_Inf_L	37		5.10	[-6 32 48]	Frontal_Sup_Medial_L	08
4.32	[-8 10 -2]	Caudate_L	25		5.01	[62 -38 24]	SupraMarginal_R	48
4.17	[22 -1 -19]	Amygdala_R	34		4.83	[26 8 -28]	Temporal_Pole_Sup_R	28

Table S2. Areas of emotional functional activation in healthy control subjects in basal (MRI1) and follow-up (MRI2) fMRI evaluation ($p < 0.05$ FWE-corrected).

MRI1 (Basal)				MRI2 (Follow-up)			
T	Coordinates	Label	Brodman	T	Coordinates	Label	Brodman
8.90	[-64 -32 8]	Temporal_Mid_L	21	7.69	[-66 -28 -4]	Temporal_Mid_L	21
8.48	[62 -12 -10]	Temporal_Mid_R	21	6.70	[62 -12 -10]	Temporal_Mid_R	21
5.76	[52 2 50]	Precentral_R	06	6.66	[-40 26 0]	Insula_L	47
5.89	[-20 -8 -20]	ParaHippocampal_L	35	6.45	[52 4 50]	Precentral_R	06
4.81	[28 -66 -26]	Cerebelum_6_R	19	6.01	[46 22 26]	Frontal_Inf_Tri_R	48
4.42	[-40 -6 40]	Precentral_L	06	5.96	[52 30 -2]	Frontal_Inf_Orb_R	45
4.24	[-52 -42 26]	SupraMarginal_L	48	4.92	[10 2 66]	Supp_Motor_Area_R	06
4.19	[4 31 -7]	Cingulum_Ant_R	11	4.90	[-28 -16 -14]	Hippocampus_L	20
				4.74	[-54 18 12]	Frontal_Inf_Oper_L	48

10.1.3. TERCER TRABAJO PUBLICADO

Título: How voices change the brain. Two fMRI follow-up case reports

Revista: Schizophrenia Research

Fecha de publicación: septiembre 2022

Factor de impacto (WOS): 4.939



Contents lists available at ScienceDirect

Schizophrenia Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/schres

How voices change the brain. Two fMRI follow-up case reports

Dear Editor,

Auditory hallucinations are among the most common phenomena experienced by people with psychotic disorders. Functional neuro-imaging studies aim to describe changes to the brain during hallucinatory experience, mostly through functional magnetic resonance imaging (fMRI) techniques in transversal studies. The differences in brain activation during the transition from first-episode psychosis (FEP) to chronic-stage remain unclear.

An important methodological heterogeneity is revealed with different task performed during fMRI scans when the results of previous studies are reviewed (González-Vivas et al., 2019). In previous studies we used an auditory emotional paradigm with a block design with both emotional and non-emotional words. Enhanced activity was found in patients when compared to healthy controls in several brain areas, but specially involving emotional processing areas (Sanjuan et al., 2007; Martí-Bonmatí et al., 2007; Escartí et al., 2010; Aguilar et al., 2017).

We consider that a longitudinal description of changes at an individual level is essential for better understanding the hallucinatory processes. We describe two cases, women who had active auditory hallucinations at baseline but a distinct clinical course over three years: patient A, clinical outcome to schizophrenia; patient B, clinical outcome to full recovery. We present fMRI changes in three clinical stages, over a 3-year follow-up period.

Case A: is a 33 years old woman referred when she was 23 and experiencing auditory hallucinations of negative, insulting content and associated anxiety for the first time. She claimed that she had no control over the voices and she felt in danger. No delusional ideation was found. There was no family history of mental health problems. She had been in active cannabis use for the last two years. She is from Mexico and has a history of migration. She did not show negative symptoms at the first evaluation. Treatment with 10 mg/day olanzapine was introduced, as well as weekly cognitive psychotherapy. Five months after the FEP, she experienced full recovery from symptoms, and the medication was stopped. After two years, a psychotic relapse occurred and hallucinations and delusions appeared again, experiencing them continuously during the last seven years. The patient meets DSM5 criteria for diagnosis of schizophrenia.

Case B: 28 years old woman when she started to hear second and third person voices that had insulted her for four months. The voices were sporadic at the beginning, but they became more persistent and clearer and she asked for help. Treatment with 10 mg/day aripiprazole and weekly cognitive psychotherapy were started. Two months later, she was in full recovery and the voices stopped. 18 months after this FEP, a second scan was scheduled. Curiously, after two days she experienced a short episode of hallucinations again and they disappeared with

olanzapine 5 mg, in a few days. At the present time, 3 years after the first episode, she is completely free of symptoms and medication (supplementary material).

Both patients underwent clinical assessment with PSYRATS (Haddock et al., 1999) and PANSS (Kay et al., 1987) scales (supplementary material). Clinical outcomes in Case A show higher ratings (more hallucinations) in the first and third evaluations. Case B reported the highest rating at the first assessment, decreasing her symptom ratings at stage 2 and full recovery at stage 3.

Both patients underwent three fMRI scans. The first fMRI was performed after the first visit but before introducing medication (supplementary material).

During the first and third fMRI scans, Patient A, experienced active hallucinations. She was free of any medications at all fMRI acquisitions. The second fMRI was obtained five months later under full remission of the psychotic symptoms after a month free of medication. Activation in the temporal lobes was shown, corresponding to the expected stimulation of auditory brain areas by the auditory paradigm used during the scan. These findings matched the images obtained from healthy controls. Three years after the first episode, a third fMRI was obtained during a psychotic relapse under active auditory hallucinations, and hyperactivity in temporal areas was evidenced, matching the images obtained from chronic psychotic patients in previous studies (Escartí et al., 2010; Martí-Bonmatí et al., 2007; Sanjuan et al., 2007).

In Patient B, increased brain activation is observed during the first fMRI, and the patient was experiencing active hallucinations with emotional impact. Results showed a state of hyperactivation in the limbic and temporal areas. During the second image acquisition, the patient was free of symptoms, but she was referred to having hallucinations again just two days after the scan. We hypothesize that her brain was in a state of high sensitivity at the moment of the scan, and the emotional words paradigm might have promoted the onset of verbal hallucinations. She quickly recovered from this episode. In the third image of Patient B, she was in full recovery from symptoms without medication, and her images no longer showed this pattern of sensitivity.

This close evaluation of two cases and their follow-up gives us the opportunity to compare different trajectories in different brain areas (González-Vivas et al., 2020). These preliminary results suggest a possible relation between symptom trajectories and activation in the temporal gyrus. We hypothesize that as relapse occurs and hallucinations become chronic, (Case Report A) temporal areas, such as the amygdala and hippocampus, become notably more active than during the early stage, pointing to a possible activating effect of memory areas (Ćurčić-Blake et al., 2017).

Similar to the role of EEG in seizures, our results suggested that using

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.09.016>

Received 8 March 2022; Received in revised form 15 August 2022; Accepted 5 September 2022
0920-9964/© 2022 Published by Elsevier B.V.

the fMRI emotional auditory paradigm might be a marker for longitudinal prognosis in FEP with auditory hallucinations and may help in decisions about the long-term use of antipsychotics in these patients.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.09.016>.

References

- Aguilar, E.J., Corripio, I., García-Martí, G., Grasa, E., Martí-Bonmatí, L., Gómez-Ansón, B., Sanjuán, J., Núñez-Marín, F., Lorente-Rovira, E., Escartí, M.J., Brabban, A., Turkington, D., 2017. Emotional fMRI auditory paradigm demonstrates normalization of limbic hyperactivity after cognitive behavior therapy for auditory hallucinations. *Schizophr. Res.* <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.07.024>.
- Ćurčić-Blake, B., Ford, J.M., Hubl, D., Orlov, N.D., Sommer, I.E., Waters, F., Allen, P., Jardri, R., Woodruff, P.W., David, O., Mülert, C., Woodward, T.S., Aleman, A., 2017. Interaction of language, auditory and memory brain networks in auditory verbal hallucinations. In: *Progress in Neurobiology*, vol. 148. Elsevier Ltd., pp. 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.11.002>.
- Escartí, M.J., de la Iglesia-Vaya, M., Martí-Bonmatí, L., Robles, M., Carbonell, J., Lull, J.J., García-Martí, G., Manjón, J.V., Aguilar, E.J., Aleman, A., Sanjuán, J., 2010. Increased amygdala and parahippocampal gyrus activation in schizophrenic patients with auditory hallucinations: an fMRI study using independent component analysis. *Schizophr. Res.* 117 (1), 31–41. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.12.028>.
- González-Vivas, C., Soldevila-Matías, P., Sparano, O., García-Martí, G., Martí-Bonmatí, L., Crespo-Facorro, B., Aleman, A., Sanjuán, J., 2019. Longitudinal studies of functional magnetic resonance imaging in first-episode psychosis: a systematic review. *Eur. Psychiatry* 59, 60–69. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.04.009>.
- González-Vivas, C., García-Martí, G., Soldevila-Matías, P., Sanz-Requena, R., Aguilar, E.J., Castro-Bleda, M.J., Martí-Bonmatí, L., Sanjuán, J., 2020. First-episode psychotic patients showed longitudinal brain changes using fMRI with an emotional auditory paradigm. *Front. Psychiatry* 11 (December), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.593042>.
- Haddock, G., McCarron, J., Tarrier, N., Faragher, E.B., 1999. Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: the psychotic symptom rating scales (PSYRATS). *Psychol. Med.* 29 (4), 879–889. <https://doi.org/10.1017/S0033291799008661>.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13 (2), 261–276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>.
- Martí-Bonmatí, L., Lull, J.J., García-Martí, G., Aguilar, E.J., Moratal-Pérez, D., Poyatos, C., Robles, M., Sanjuán, J., 2007. Chronic auditory hallucinations in schizophrenic patients: MR analysis of the coincidence between functional and morphologic abnormalities. *Radiology* 244 (2), 549–556. <https://doi.org/10.1148/radiol.2442060727>.
- Sanjuán, J., Lull, J.J., Aguilar, E.J., Martí-Bonmatí, L., Moratal, D., González, J.C., Robles, M., Keshavan, M.S., 2007. Emotional words induce enhanced brain activity in schizophrenic patients with auditory hallucinations. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 154 (1), 21–29. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.04.011>.
- Carlos González-Vivas^a, María José Valdés-Flórido^d, Gracián García-Martí^{b,e}, Pau Soldevila-Matías^{a,f,g}, Luis Martí-Bonmatí^e, Juan Nacher^{a,b,c}, Julio Sanjuán^{a,b,c,*}
- ^a Hospital Clínico Universitario Valencia, INCLIVA, Spain
- ^b CIBERSAM, Spain
- ^c Universitat de Valencia, Spain
- ^d Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Spain
- ^e Hospital Quirónsalud, Valencia, Spain
- ^f Department of Basic Psychology, Faculty of Psychology, University of Valencia, Valencia, Spain
- ^g State Reference Center for Psychosocial Rehabilitation (Creap), Valencia, Spain
- * Corresponding author at: Hospital Clínico Universitario Valencia, INCLIVA, Spain.
E-mail address: julio.sanjuan@uv.es (J. Sanjuán).

MATERIAL SUPLEMENTARIO

Supplementary Neuroimaging data

Both patients underwent three fMRI scans. The first MRI was performed after the first visit before introducing medication (February 2011 in Patient A; December 2017 in Patient B). Follow-up MR examinations were acquired at different points over the illness course (August 2011 and October 2013 in Patient A; September 2018 and July 2021 in Patient B).

Emotional auditory paradigm.

An emotional response paradigm was designed to replicate those emotions related to hallucinatory experiences. Eighty-two patients with schizophrenia meeting All patients were administered the PSYRATS and their discourses about the content of AH were recorded on tape. A total of 65 words were chosen based on their frequency, including only those possessing meaning by themselves. Given that the stimuli pattern for the fMRI experiment lasts 20 s for each block, a total number of 13 words were selected. Emotional and neutral words' valences were significantly different as shown by a paired t-test ($t=-3.09$, $df=12$, $P=0.009$). Finally, the total number of syllables ($n=33$) coincided with the number of syllables in the emotional words ($n=33$). For the recording procedure, a professional actor from a specialized center was hired to pronounce the words. He pronounced neutral words using a neutral tone and emotional words using an emotional tone but maintaining voice intensity constant (65 dB). (Sanjuan et al 2007)

MR Data acquisition

A Philips Achieva 3-T magnet (Achieva, Philips Medical Systems, Best, the Netherlands) was used. fMRI images were acquired with a 32-channel head coil and a dynamic echo planar imaging (EPI) T2*-weighted MR sequence (repetition time = 2000 ms; echo time = 30 ms; flip angle = 90; slice thickness = 3.50 mm

with no interslice gap; acquisition matrix = 128 x 128; voxel size = 1.80 x 1.80 x 3.50 mm, and 40 contiguous slices covering the whole brain).

The auditory fMRI stimulation paradigm was used with two separate sessions of 160 seconds each, including neutral and emotional words presented through a set of earphones. Each session used a block design presentation interleaving 4 blocks of rest and 4 blocks of auditory stimulation. The patient was informed before acquisition about the protocol and was asked to focus her attention on the words.

After acquisition, dynamic images were reviewed to ensure data quality and to discard potential outliers. The data were then anonymized and transferred to a server for postprocessing analysis.

Image processing

Statistical Parametric Mapping software, version 12 (SPM12, Wellcome Institute, London, UK), and MATLAB software, version R2015a (MathWorks, Natick, MA, USA), were used for postprocessing. Initially, fMRI scans of each session were spatially realigned to a reference image in order to minimize possible head movements within acquisition. This reference map was calculated as the averaged image across scans of each session. Then, images were corrected for temporal delays between first and last slices through a slice timing correction algorithm. The realigned and slice-timing corrected images were normalized using non-affine deformation fields to a standard MNI (Montreal Neurological Institute) template in order to standardize coordinates and to allow the use of segmented atlas for overlaying regions of interest (ROI). Finally, the normalized images were smoothed using a 6-mm 3D Gaussian kernel.

Statistics

Brain areas and ROIs previously reported as significant (García-Martí et al., 2013; Martí-Bonmatí et al., 2007; Sanjuan et al., 2007) were selected, including the temporal and frontal regions, cingulated gyrus, amygdala and hippocampus. A relative measure of fMRI activation (percent signal change, PSC) calculated as the percentage signal difference between the signal-averaged in the rest period and the signal-averaged in the active period was measured in each ROI. In order to avoid bias and spurious findings, the mean, median and standard deviation of data were obtained in each region. All PSC values were then robustly recalculated, discarding those values 2 times above or below the standard deviation (considered as outliers). A voxel-by-voxel computation of the PSC in each ROI and subject was then calculated and summarized as mean $\pm$ standard deviation PSC values. These values were then analyzed using ANOVA test to identify intrasubject statistical differences among baseline and both follow-up MR evaluations.

Patient	PATIENT A Gender: female			PATIENT B Gender: female		
Stage of disease	fMRI Stage 1 First episode of psychosis	fMRI Stage 2 Full, recovery	fMRI Stage 3 Chronic, schizophrenia	fMRI Stage 1 First episode of psychosis	fMRI Stage 2 Full, recovery, sporadic episodes	fMRI Stage 3 Full recovery
Date	February 2011	August 2011	October 2013	December 2017	September 2018	July 2021
Age	24	24	26	39	40	43
PANSS-T	83	30	95	73	40	30
PANSS-P	29	7	34	25	7	7
PANSS-N	11	8	15	13	10	7
PSYRATS	34	0	30	28	0	0

Medication	None	None	Olanzapine	None	None	None
DSM-5 Diagnosis	First episode of psychosis	Schizophreniform disorder, full remission	Schizophrenia	First episode of psychosis	Brief psychotic episode	Full recovery; Brief psychotic episode

Supplementary Table 1. Clinical evaluations at the different stages when fMRI was obtained. Abbreviations: PANSS =Positive and Negative Syndrome Scale and its subscales PANSS-P (positive symptoms) and PANSS-N(negative symptoms); PSYRATS = Psychotic Symptom Rating Scale; WAIS = Wechsler Adult Intelligence Scale; DSM5= Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition

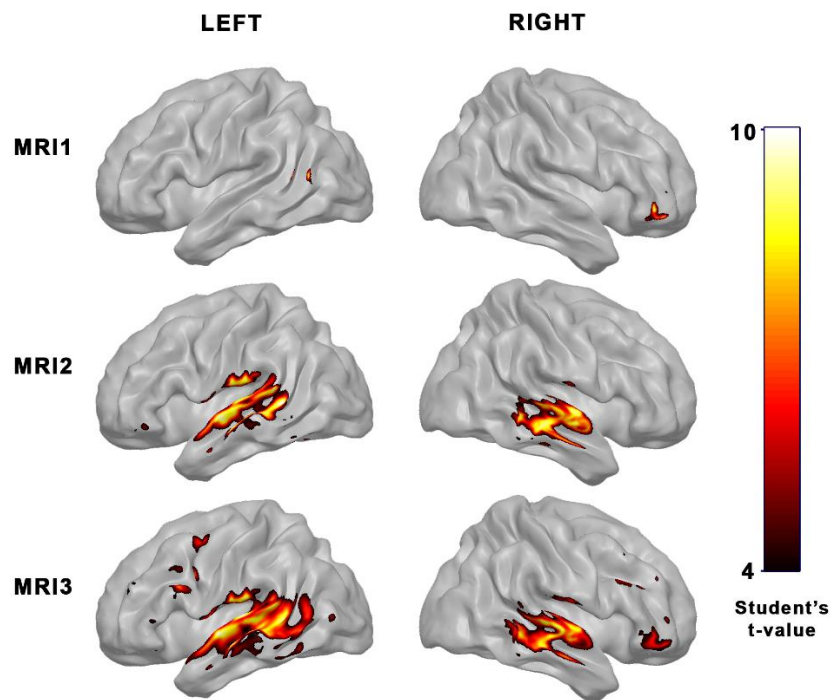
Supplementary Table 2

Percent Signal Change values (mean $\pm$ std) of emotional functional activation in basal and follow-up MR evaluations.

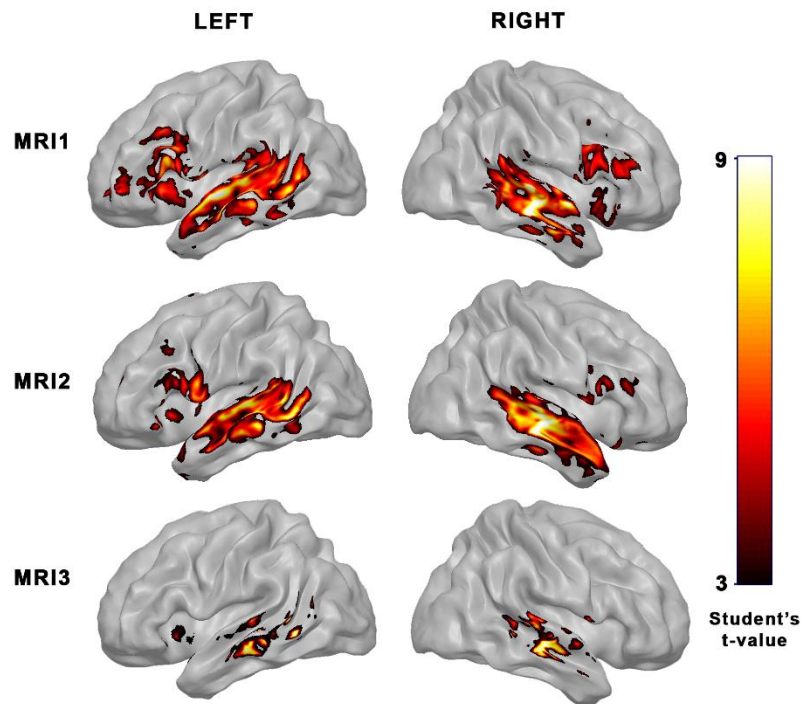
	Case A				Case B			
	MRI1	MRI2	MRI3	ANOVA F (p-value)	MRI1	MRI2	MRI3	ANOVA F (p-value)
Amygdala	0,034 $\pm$ 0,011	0,070 $\pm$ 0,026	0,112 $\pm$ 0,033	3.41 (0,044*)	0,446 $\pm$ 0,104	0,227 $\pm$ 0,051	0,338 $\pm$ 0,110	3.15 (0,032*)
Hippocampus	-0,034 $\pm$ 0,011	0,090 $\pm$ 0,026	0,095 $\pm$ 0,021	2.32 (0,063)	0,180 $\pm$ 0,044	0,075 $\pm$ 0,027	0,104 $\pm$ 0,039	5.87 (0,003**)
Cingulated gyrus	0,063 $\pm$ 0,016	-0,024 $\pm$ 0,008	0,063 $\pm$ 0,022	5.94 (0,003**)	0,090 $\pm$ 0,029	-0,335 $\pm$ -0,102	0,122 $\pm$ 0,041	6.92 (<0,000**)
Frontal gyrus	0,227 $\pm$ 0,074	-0,068 $\pm$ 0,016	0,143 $\pm$ 0,038	6.29 (0,001**)	0,160 $\pm$ 0,050	-0,088 $\pm$ 0,031	0,093 $\pm$ 0,027	6.23 (0,001**)
Temporal gyrus	0,144 $\pm$ 0,049	0,247 $\pm$ 0,068	0,327 $\pm$ 0,093	3.18 (0,039*)	0,398 $\pm$ 0,099	0,274 $\pm$ 0,060	0,256 $\pm$ 0,078	3.33 (0,041*)
Insula	0,005 $\pm$ 0,001	-0,061 $\pm$ 0,020	0,032 $\pm$ 0,009	6.99 (<0,000**)	0,131 $\pm$ 0,034	-0,007 $\pm$ 0,002	0,149 $\pm$ 0,055	5.95 (0,002**)

* p<0,05

** p<0,005



Supplementary Figure 1. fMRI functional activation maps showing follow-up of Patient A. Top row: acute-naïve first-episode psychosis, active hallucinations. Middle row: full remission of hallucinations. Bottom row: psychotic relapse with active hallucinations.



Supplementary Figure 2. fMRI functional activation maps showing the follow-up of Patient B. Top row: acute naïve first episode psychosis, active hallucinations. Middle row: full remission of symptoms and clinical stability followed by brief hallucinating relapse two days after imaging acquisition. Bottom row: full recovery.

10.2. APÉNDICE 2: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

**First-Episode Psychosis Unit of the Hospital Universitario
Clínico of Valencia.**

**CUADERNO DE RECOGIDA
DE DATOS
INICIAL**

Paciente:

NHC:

SIP:

Fecha evaluación:

IDENTIFICACIÓN PACIENTE

1. Paciente _____

2. SIP

3. Fecha de nacimiento:

4. Edad: años

5. Sexo: 1. Mujer

2. Varón

6. Fecha de inclusión:

7. Teléfono _____

HISTORIA CLÍNICA

1. DERIVACIÓN

- ☐ 1. Hospital Clínico SALA
- ☐ 2. Hospital Clínico urgencias
- ☐ 3. CSM FOIOS
- ☐ 4. CSM MALVARROSA
- ☐ 5. UHD
- ☐ 6. INTERCONSULTA
- ☐ 7. PRIMARIA
- ☐ 8. OTROS _____

2. DATOS SOCIODEMOGRAFICOS

Etnia:

- ☐ 0. Caucásica
- ☐ 1. Gitana
- ☐ 2. Magrebí
- ☐ 3. Subsahariana
- ☐ 4. Asiática
- ☐ 5. Caribeña
- ☐ 6. Hispana
- ☐ 7. Otras
- ☐ 99. Desconocido

Estado Civil:

- 1. Soltero/a
- 2. Casado-a
- 3. Divorciado-a / separado-a
- 4. Viudo-a
- 5. Convivencia > 6 meses

HISTORIA CLÍNICA

Nivel Educativo (Estudios Universitarios):

1. Analfabetismo
2. Estudios primarios/EGB
3. ESO/FP1 (hasta 16 años)
4. Bachillerato/FP2/BUP/COU (hasta 18 años)
5. Estudios universitarios
6. Desconocido

Situación Laboral:

1. Activo
2. Paro con subsidio
3. Paro sin subsidio
4. Invalidez
5. Estudiante
6. Jubilado

Convivencia:

1. Solo
2. Familia origen
3. Familia propia
4. Descendientes
5. Institución
6. Sin domicilio
7. Otros (especificar): _____

HISTORIA CLÍNICA

3. HABITOS TÓXICOS

Tabaco: 1. ☒ Sí 2. ☐ No

Edad de inicio

Alcohol: 1. ☒ Sí 2. ☐ No

Edad de inicio

Especificar _____

Cannabis: 1. ☒ Sí 2. ☐ No

Especificar unidades/día:

Edad de inicio

Otros:

1. Cocaína
2. Alucinógenos
3. MDMA (Extasis)
5. Anfetaminas
6. Ketamina
7. Heroína
8. Otros

Edad inicio

4. ANTECEDENTES FAMILIARES

¿Tiene el paciente antecedentes psiquiátricos en familiares de primer grado?

0. No valorable
1. Posible
2. Seguro

DIAGNOSTICO

HISTORIA CLÍNICA

¿Tiene el paciente antecedentes psicosis en familiares de primer grado?

- 0. No valorable
- 1. Posible
- 2. Seguro

5. PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA (en la inclusión del programa)

- 4.
- ☐ F20 Esquizofrenia
 - ☐ F22 Trastornos de ideas delirantes persistentes
 - ☐ F23 Trastornos psicóticos agudos y transitorios
 - ☐ F24 Trastornos de ideas delirantes inducidas
 - ☐ F25 Trastornos esquizofrénicos
 - ☐ F28 Trastornos Otros trastornos psicóticos no orgánicos
 - ☐ F29 Psicosis no orgánica sin especificación
 - ☐ F30 Episodio maníaco
 - ☐ F31 Trastorno bipolar

6. FACTORES DE RIESGO

- Urbanicidad

- ☐ 1. si
- ☐ 2. no

-Inmigración

- ☐ 1. si
- ☐ 2. no

-Trauma (en otro, añadir cual)

- 0. No valorable
- 1. Posible
- 2. Seguro

HISTORIA CLÍNICA

7. DIAGNOSTICO

Fecha de Inicio de Síntomas:

☐ 1. No valorable

☐ 2. Fecha ____/____/____

Fecha de Primer Diagnóstico/tratamiento:

☐ 1. No valorable

☐ 2. Fecha ____/____/____

TRATAMIENTO (si previo o en la inclusión):

– **ANTIPSICÓTICOS (nombre/dosis):**

0. No tratamiento

1. Típicos _____

2. Atípicos _____

_ **NOMBRE TRATAMIENTO:**

1. Amisulpride
2. Aripiprazol
3. Clorpromacina
4. Clotiapina
5. Clozapina
6. Fluefenazina
7. Flupentixol
8. Haloperidol
9. Levomepromazina
10. Loxapina
11. Olanzapina
12. Perfenazina

HISTORIA CLÍNICA

- ☐ 16. Quetiapina
- ☐ 17. Risperidona
- ☐ 18. Sulpirida
- ☐ 19. Tiaprida
- ☐ 20. Tioproperazina
- ☐ 21. Tioridazina
- ☐ 22. Trifluoperazina
- ☐ 23. Ziprasidona
- ☐ 24. Zuclopentixol

– ANTICOLINÉRGICOS :

- ☐ 1. Sí _____
- ☐ 2. No _____

– BENZODIAZEPINAS :

- ☐ 1. Sí _____
- ☐ 2. No _____

– ANTIDEPRESIVOS :

- 1. Sí _____
- 2. No _____

– EUTIMIZANTES :

- ☐ 1. Sí _____
- ☐ 2. No _____

TRATAMIENTO MÉDICO (SÓLO SI HA INTERFERIDO EN EL EPISODIO)

MOTIVO _____

INICIO _____

CESE _____

HISTORIA CLÍNICA

8. TENTATIVAS DE SUICIDIO

¿Ha realizado el paciente alguna tentativa de suicidio?

1. NO
2. SÍ → N° Tentativas: _____

9. ENFERMEDADES MÉDICAS ASOCIADAS

1. No presenta
2. Respiratorias
3. Infecciosas
4. Digestivas
5. Inmunológicas
6. Hematológicas-oncológicas
7. Neurológicas
8. Endocrino-metabólicas
9. Cardiovasculares
10. Otras: _____

IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE SEVERIDAD (CGI-SI)

Según su experiencia clínica en este paciente, con referencia a su grupo de población, ¿qué grado de enfermedad presenta el paciente en este momento?

1. Normal, sin enfermedad
2. Enfermedad mínima
3. Levemente enfermo
4. Moderadamente enfermo
5. Notablemente enfermo
6. Gravemente enfermo
7. Extremadamente enfermo

ESCALA DE EVALUACIÓN GLOBAL DEL FUNCIONAMIENTO (GAF)

Hay que considerar la actividad psicológica, social y laboral a lo largo de un hipotético continuum de salud-enfermedad. No hay que incluir alteraciones de la actividad debidas a limitaciones físicas (o ambientales).

100-91	Actividad satisfactoria en una amplia gama de actividades, nunca parece superado por los problemas de su vida, es valorado por los demás a causa de sus abundantes cualidades positivas. Sin síntomas.
90-81	Síntomas ausentes o mínimos (p.ej., ligera ansiedad antes de un examen), buena actividad en todas las áreas, interesado e implicado en una amplia gama de actividades, socialmente eficaz, generalmente satisfecho de su vida, sin más preocupaciones o problemas que los cotidianos (p.ej., una discusión ocasional con miembros de la familia).
80-71	Si existen síntomas, son transitorios y constituyen reacciones esperables ante agentes estresantes psicosociales (p.ej., dificultades para concentrarse tras una discusión familiar); sólo existe una ligera alteración de la actividad social, laboral o escolar (p.ej., descenso temporal del rendimiento escolar).
70-61	Algunos síntomas leves (p.ej., humor depresivo e insomnio ligero), o alguna dificultad en la actividad social, laboral o escolar (p.ej., hacer novillos ocasionalmente o robar algo en casa), pero en general funciona bastante bien, tiene algunas reacciones interpersonales significativas.
60-51	Síntomas moderados (p.ej., afecto aplanado y lenguaje circunstancial, crisis de angustia ocasionales) o dificultades moderadas en la actividad social, laboral o escolar (p.ej., pocos amigos, conflictos con compañeros de trabajo o de escuela).
50-41	Síntomas graves (p.ej., ideación suicida, rituales obsesivos graves, robos en tiendas) o cualquier alteración grave de la actividad social, laboral o escolar (p.ej., sin amigos, incapaz de mantenerse en un empleo).
40-31	Una alteración de la verificación de la realidad (p.ej., el lenguaje es a veces ilógico, oscuro o irrelevante) o de la comunicación o alteración importante en varias áreas como el trabajo escolar, las relaciones familiares, el juicio, el pensamiento o el estado de ánimo (p.ej., un hombre depresivo evita a sus amigos, abandona la familia y es incapaz de trabajar; un niño golpea frecuentemente a niños más pequeños, es desafiante en casa y deja de acudir a la escuela).
30-21	La conducta está considerablemente influida por ideas delirantes o alucinaciones o existe una alteración grave de la comunicación o el juicio (p.ej., a veces es incoherente, actúa de manera claramente inapropiada, preocupación suicida) o incapacidad para funcionar en casi todas las áreas (p.ej., permanece en la cama todo el día; sin trabajo, vivienda o amigos).
20-11	Algún peligro de causar lesiones a otros o a sí mismo (p.ej., Intentos de suicidio sin una expectativa manifiesta de muerte; frecuentemente violento; excitación maniaca), u ocasionalmente deja de mantener la higiene personal mínima (p.ej., con manchas de excrementos), o alteración importante de la comunicación (p.ej., muy incoherente o mudo).
10-1	Peligro persistente de lesionar gravemente a otros o a sí mismo (p.ej., violencia recurrente), o incapacidad persistente para mantener la higiene personal mínima o acto suicida grave con expectativa manifiesta de muerte.
0	Información inadecuada.

PUNTUACIÓN TOTAL:

ESCALA DE SÍNTOMAS POSITIVOS Y NEGATIVOS

PARA LA ESQUIZOFRENIA (PANSS)

1)	SUBESCALA POSITIVA:									
	P1	Delirios	1	2	3	4	5	6	7	
	P2	Desorganización conceptual	1	2	3	4	5	6	7	
	P3	Conducta alucinatoria	1	2	3	4	5	6	7	
	P4	Excitación	1	2	3	4	5	6	7	
	P5	Grandiosidad	1	2	3	4	5	6	7	
	P6	Susplicacia / persecución	1	2	3	4	5	6	7	
	P7	Hostilidad	1	2	3	4	5	6	7	

Subtotal:

2)	SUBESCALA NEGATIVA:									
	N1	Afecto embotado	1	2	3	4	5	6	7	
	N2	Retirada emocional	1	2	3	4	5	6	7	
	N3	Disminución de la simpatía	1	2	3	4	5	6	7	
	N4	Retirada social apática/pasiva	1	2	3	4	5	6	7	
	N5	Dific. para pensar en abstracto	1	2	3	4	5	6	7	
	N6	Dific. para la conversación fluida	1	2	3	4	5	6	7	
	N7	Pensamiento estereotipado	1	2	3	4	5	6	7	

Subtotal:

3)	SUBESCALA PSICOPATOLOGIA GENERAL:									
	G1	Preocupación somática	1	2	3	4	5	6	7	
	G2	Ansiedad	1	2	3	4	5	6	7	
	G3	Sentimientos de culpa	1	2	3	4	5	6	7	
	G4	Tensión	1	2	3	4	5	6	7	
	G5	Manierismos y actitud postural	1	2	3	4	5	6	7	
	G6	Depresión	1	2	3	4	5	6	7	
	G7	Retraso motor	1	2	3	4	5	6	7	
	G8	Falta de cooperación	1	2	3	4	5	6	7	
	G9	Pensamientos inusuales	1	2	3	4	5	6	7	
	G10	Desorientación	1	2	3	4	5	6	7	
	G11	Atención deficiente	1	2	3	4	5	6	7	
	G12	Falta de juicio y discernimiento	1	2	3	4	5	6	7	
	G13	Alteración de la voluntad	1	2	3	4	5	6	7	
	G14	Deficiente control de los impulsos	1	2	3	4	5	6	7	
	G15	Preocupación	1	2	3	4	5	6	7	
	G16	Evitación social activa	1	2	3	4	5	6	7	

Subtotal:

PUNTUACIÓN TOTAL:

ESCALA PARA LA VALORACIÓN DE LOS SÍNTOMAS PSICÓTICOS (PSYRATS) ALUCINACIONES-Basal1

Frecuencia de Aparición:

0. Voces no presentes o presentes menos de una vez por semana.
1. Voces que suceden al menos una vez por semana.
2. Voces que se presentan al menos una vez al día.
3. Voces que se presentan al menos una vez por hora.
4. Voces que se presentan continuamente o casi continuamente, por ejemplo, se paran sólo segundos o minutos.

Duración:

0. Voces no presentes.
1. Voces que duran unos cuantos segundos, fugaces.
2. Voces que duran algunos minutos.
3. Voces que duran al menos 1 hora.
4. Voces que duran horas.

Localización:

0. Voces no presentes.
1. Voces que se oyen dentro de la cabeza únicamente.
2. Voces fuera de la cabeza, pero determinadas a los oídos o a la cabeza. También podrían oírse dentro de la cabeza.
3. Voces que suenan como dentro o cerca de los oídos y fuera de la cabeza, apartada de los oídos.
4. Voces que suenan sólo fuera de la cabeza.

Intensidad (Volumen):

0. Voces no presentes.
1. Más bajas o silenciosas que nuestra propia voz (susurro).
2. Semejantes a nuestra propia voz.
3. Más fuerte que nuestra propia voz.
4. Extremadamente fuerte (gritando).

Firma del Investigador _____

PSYRATS ALUCINACIONES-Basal1

Grado de Convicción del Origen de las Voces:

0. Voces no presentes.
1. Voces generadas sólo internamente y relacionadas con uno mismo.
2. Alguna convicción de que las voces estén originadas por causas externas.
3. Fuerte convicción de que las voces procedan de causas externas.
4. Las voces son únicamente debidas a causas externas (100 % de convicción).

Cantidad de Contenido Negativo de las Voces:

0. No existencia de contenido negativo de las voces.
1. Contenido desagradable de forma ocasional (<10%).
2. La minoría del contenido de las voces es desagradable o negativo (50%).
3. La mayoría del contenido de las voces es desagradable o negativo (>50%).
4. Todo el contenido de las voces es desagradable o negativo.

Frecuencia de Contenido Negativo de las Voces:

0. No desagradable o negativo.
1. Algún grado de contenido desagradable o negativo, pero no relacionados con uno mismo o su familia, por ejemplo, tacos o comentarios no dirigidos a uno mismo: «el lechero es feo».
2. Insultos personales, comentarios sobre el comportamiento; por ejemplo: «no deberías hacer o decir eso».
3. Insultos personales relacionados con la autovaloración personal; por ejemplo, «eres perezoso», «eres malo», «pervertido».
4. Amenazas personales; por ejemplo, amenazas de hacerle daño a él o a su familia, órdenes de autolesionarse o lesionar a otros.

Frecuencia con la que Producen Ansiedad:

0. Las voces no producen ansiedad.
1. Sólo ocasionalmente producen ansiedad.
2. Sólo producen ansiedad en algunas ocasiones.
3. Producen ansiedad la mayoría de las veces.
4. Las voces producen ansiedad siempre.

Firma del Investigador _____

PSYRATS ALUCINACIONES-Basal1

Intensidad de Ansiedad:

0. Las voces no producen ansiedad.
1. Las voces provocan poca ansiedad.
2. Las voces producen ansiedad en grado moderado.
3. Las voces producen mucha ansiedad, aunque el sujeto pueda permanecer tranquilo.
4. Las voces producen una ansiedad extrema, sintiéndose el sujeto muy mal.

Repercusión en la Vida Diaria Causada por las Voces:

0. No existencia de repercusión, es capaz de mantener relaciones sociales y familiares.
1. Las voces causan una mínima repercusión en la vida del sujeto; por ejemplo, interferencia en la concentración, aunque es capaz de mantener actividad diaria, relacionarse social y familiarmente y ser capaz de mantener independencia sin apoyo.
2. Las voces causan una repercusión moderada, provocando alguna alteración en la actividad diaria y en la familia o en las actividades sociales. El paciente no está hospitalizado, aunque puede vivir en residencias de apoyo o recibir ayuda adicional en el desarrollo de habilidades diarias.
3. Las voces causan una repercusión grave, por lo que la hospitalización es necesaria. El paciente es capaz de mantener algunas actividades diarias, cuidarse por sí mismo y relacionarse en el hospital. Podría también estar en alojamientos de apoyo, pero experimenta importantes trastornos en términos de actividades, desarrollo de habilidades y/o relaciones.
4. Las voces causan una completa alteración de la vida diaria, requiriéndose hospitalización. El paciente es incapaz de mantener ninguna actividad diaria ni de relacionarse. También están gravemente alterados los cuidados propios.

Control Sobre las Voces:

0. Los pacientes creen que pueden controlar las voces, atrayéndolas o disipándolas (rechazándolas).
1. El sujeto cree poder tener algún control de las voces en la mayoría de las ocasiones.
2. Control de las voces la mitad del tiempo aproximadamente.
3. El sujeto cree tener control de las voces, pero sólo ocasionalmente; la mayoría del tiempo el sujeto experimenta voces que no puede controlar.
4. El sujeto no tiene control sobre las voces y no puede rechazarlas o atraerlas.

TOTAL PSYRATS ALUCINACIONES-Basal1:

Firma del Investigador _____

ESCALA PARA LA VALORACIÓN DE LOS SÍNTOMAS PSICÓTICOS (PSYRATS) DELIRIOS-Basal

Frecuencia Delirios:

0. No delirios.
1. Los pensamientos delirantes aparecen al menos una vez a la semana.
2. Los pensamientos delirantes aparecen al menos una vez al día.
3. Los pensamientos delirantes aparecen al menos una vez a la hora.
4. Aparecen de forma continua.

Duración de la Preocupación:

0. No delirios.
1. Pensamientos delirantes duran segundos.
2. Pensamientos delirantes duran minutos.
3. Pensamientos delirantes duran alrededor de 1 hora.
4. Pensamientos delirantes duran más de una hora.

Convicción:

0. No convicción.
1. Muy poca convicción.
2. Dudas la mayor parte del tiempo.
3. Las dudas aparecen muy poco.
4. No hay ninguna duda. Plena convicción.

Grado de Repercusión Emocional:

0. Nunca.
1. Afecta alguna vez.
2. Frecuentemente.
3. Casi siempre.
4. Siempre afecta.

Intensidad de la Repercusión Emocional:

0. Ninguna repercusión.
1. Ligera repercusión.
2. Moderada repercusión.
3. Marcada repercusión.
4. Extrema repercusión.

Firma del Investigador _____

Código: Visita Basal-Evaluación Clínica

PSYRATS DELIRIOS-Basal

Interferencia en la Vida Cotidiana:

0. No interferencia.
1. Mínima interferencia (solo muy esporádicamente).
2. Moderada interferencia (algunos problemas en su vida cotidiana).
3. Grave interferencia en sus actividades cotidianas.
4. Precisa Hospitalización por el grado de interferencia.

CONTENIDO DE LOS DELIRIOS (en particular los que guardan relación con las voces):

.....

.....

.....

.....

.....

.....

TOTAL PSYRATS DELIRIOS-Basal:

Firma del Investigador _____

10.3. APÉNDICE 3: APROBACIÓN COMITÉ ÉTICA



Hospital Clínic Universitari



DEPARTAMENT CLÍNIC MALVA-ROSA

INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DEL HOSPITAL CLINIC UNIVERSITARI DE VALENCIA

Don Diego V. Cano Blanquer, Secretario del Comité Ético de Investigación del Hospital Clínic Universitari de Valencia

CERTIFICA

Que en este Comité, en su reunión de fecha 27 de febrero de 2018, y según consta en el acta de la misma, se han analizado los aspectos éticos y científicos relacionados al proyecto de investigación que lleva por título:

Resonancia magnética funcional y expresión génica como marcadores predictivos en Primeros Episodios Psicóticos.

Mismo que será llevado a cabo en el Servicio de Psiquiatría y cuyo investigador principal es el Dr. Julio Sanjuan Arias, acordando que reúne las características adecuadas referentes a información a los pacientes y cumplimiento de los criterios éticos para la investigación médica y biomédica establecidos en la ***Declaración de Helsinki*** (Junio 1964, Helsinki, Finlandia) de la Asamblea Médica Mundial, y sus revisiones (Octubre 1975, Tokio, Japón), (Octubre 1983, Venecia, Italia), (Septiembre 1989, Hong Kong), (Octubre 1996, Somerset West, Sudáfrica), (Octubre 2000, Edimburgo), (Octubre 2008 Seúl, Corea) y (Octubre 2013 Fortaleza, Brasil) y en la ***Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos del Hombre de la UNESCO*** y los acuerdos del ***Protocolo Adicional del Consejo de Europa para la protección de los Derechos del Hombre y de la dignidad del ser humano frente a la aplicaciones de la biología y de la medicina*** (París 12-1-1998, ratificado el 23-7-1999).

Lo que certifico a efectos oportunos de la convocatoria de Ayudas a Proyectos de Investigación en Salud del Instituto de Salud Carlos III 2017.

Valencia, 27 de febrero de 2018.

Fdo. : Don Diego V. Cano Blanquer
Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica

Valencia, 02 de marzo de 2018

Estimado Dr. Sanjuan ,

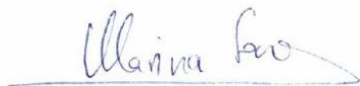
El motivo de la presente es informarle que en la pasada reunión del Comité de Ética del Hospital Clínico Universitario de Valencia de fecha 27 de febrero de 2018, ha sido evaluado el proyecto titulado "Resonancia magnética funcional y expresión génica como marcadores predictivos en Primeros Episodios Psicóticos." del cual usted es el investigador principal.

En dicha evaluación, se acordó informar favorablemente.

Así mismo, se le informa que la legislación vigente en investigaciones donde se va a proceder a la toma de muestras de pacientes, es la Ley 14/2007 de 3 de julio, de Investigación Biomédica y estas investigaciones deberán cumplir dicha normativa.

En caso de requerir información adicional, no dude en ponerse en contacto con la secretaria del Comité.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.



Dra. Marina Soro Domingo
Presidenta del Comité Ético de Investigación

**INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS DEL HOSPITAL CLINICO
UNIVERSITARIO DE VALENCIA**

Dña Marina Soro Domingo Presidenta del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital Clínic Universitario de Valencia

CERTIFICA

Que en este Comité, en su reunión permanente, de fecha 13 de junio de 2019, se han analizado los aspectos éticos y científicos relacionados al proyecto de investigación:

Nº DE ORDEN: 2019/175

TÍTULO: Paradigma Auditivo En Resonancia Magnética Funcional Como Marcador Predictivo En Primeros Episodios Psicóticos.

PROTOCOLO: Versión de 12 junio 2019

INVESTIGADOR: Dr. JULIO SANJUAN ARIAS

SERVICIO/GRUPO DE INVESTIGACIÓN: PSIQUIATRÍA

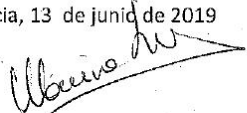
PETICIÓN DE AYUDA A LA INVESTIGACIÓN: TESIS Carlos González Vivas

Emite un **DICTAMEN FAVORABLE** para la realización de dicho proyecto este centro.

Este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por el DR. JULIO SANJUAN ARIAS en el Servicio de PSIQUIATRÍA, como investigador principal, acordando que reúne las características adecuadas referentes a información a los pacientes y cumplimiento de los criterios éticos para la investigación biomédica.

Lo que certifico a efectos oportunos.

Valencia, 13 de junio de 2019


Fdo. : Marina Soro Domingo

INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS

Dña Marina Soro Domingo, Presidenta del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Clínico Universitario de Valencia

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del investigador JULIO SANJUAN ARIAS, de la modificación sustancial con número 1 y fecha 12 de junio de 2019, correspondiente al estudio con número de registro 2017/183, titulado: **Resonancia magnética funcional y expresión génica como marcadores predictivos en Primeros Episodios Psicóticos.**

Y considera que:

El CEIm del Hospital Clínico Universitario de Valencia, en su reunión permanente del 13 de junio de 2019, tras la evaluación de la siguiente modificación sustancial:

Modificación sustancial: Enmienda nº 1 de fecha 12 de junio de 2019

Documentos modificados:

- Incorporación al equipo investigador de Carlos González Vivas.
- Solicitud de extensión de dictamen favorable al proyecto de tesis (mismos objetivos) de Carlos González Vivas.

Proyecto fuente: Resonancia magnética funcional y expresión génica como marcadores predictivos en Primeros Episodios Psicóticos (PI17/00402).

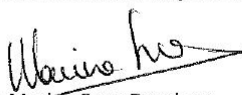
Proyecto tesis: Paradigma Auditivo En Resonancia Magnética Funcional Como Marcador Predictivo En Primeros Episodios Psicóticos.

Emite un DICTAMEN FAVORABLE para la realización de dicho estudio este centro.

Este Comité acepta que dicho estudio sea realizado en el Servicio de Psiquiatría, por el Dr. Julio Sanjuan Arias como investigadora principal.

Que el CEIm del Hospital Clínico Universitario de Valencia, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm del Hospital Clínico Universitario de Valencia es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del estudio.

Lo que firmo en Valencia, a 13 de junio de 2019


Fdo.: Marina Soro Domingo

10.4. APÉNDICE 4: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO	DESARROLLO DE NUEVOS MARCADORES BIOLÓGICOS Y NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO DE LA PSICOSIS
CÓDIGO DEL ESTUDIO	PROMETEO/2020/024
INVESTIGADOR PRINCIPAL	JULIO SANJUAN
SERVICIO	PSIQUIATRIA
CENTRO	HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de su centro, de acuerdo a la legislación vigente, Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Lea esta hoja de información con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

Así mismo, podrá solicitar cualquier explicación que desee sobre cualquier aspecto del estudio y sus implicaciones a lo largo del mismo contactando con el investigador principal del proyecto, por el Dr. _Julio Sanjuan____ en el teléfono 963983190

1. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Le invitamos a participar en el estudio porque ha sido diagnosticado de_____.

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir NO participar. Si decide participar, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

La Psicosis (Esquizofrenia y Trastorno Bipolar) constituye una de las principales causas de discapacidad en el mundo. La prevalencia de la Psicosis está entre el 3 y el 4%. Muchos estudios han demostrado que la detección precoz y el tratamiento temprano, no solo mejora el pronóstico clínico, sino que reduce claramente los costes generales

El objetivo principal es el estudio de nuevos marcadores biológicos para el diagnóstico de la Psicosis. Desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas (psicofarmacológica y psicoterapéuticas) para optimizar el tratamiento de estos pacientes. La presente propuesta pretende mejorar los protocolos diagnósticos y terapéuticos en la práctica clínica para que repercuta en una mejora de la calidad de vida de estos pacientes en nuestra Comunidad.

Objetivos específicos:

- Identificación de variables clínicas-demográficas para la predicción de la evolución clínica en los PEPs
- Identificación de polimorfismos de riesgo en Psicosis
- Estudios de expresión de genes candidatos en Psicosis
- Desarrollo de modelos animales con valor predictivo de la respuesta farmacológica a antipsicóticos.
- Desarrollo de sistemas automáticos de ayuda al diagnóstico a partir de datos clínicos, genéticos y de neuroimagen utilizando técnicas de Machine Learning. Aplicación de estos procedimientos en análisis longitudinal y en ensayos clínicos farmacológicos.
- Análisis de los factores de riesgo género-específicos asociados a la violencia y al suicidio en las personas con Trastorno Mental Grave: la mujer como víctima de la auto- y hetero-agresividad ejercida por los enfermos mentales
- Desarrollo e implementación en otros centros del dispositivo App RemidCare para mejorar los procesos de evaluación, seguimiento y adherencia de los pacientes con PEPs.

3. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

El trabajo esencial se realizará a partir de la propia muestra de los pacientes atendidos en la Unidad de Primeros Episodios Psicóticos del Departamento de Salud de Valencia: Clínico-Malvarrosa.

A todos los pacientes psicóticos se les realiza un estudio clínico, neuropsicológico y genético. La unidad de primeros episodios coordinado por el Dr. Sanjuan desde su comienzo hasta la fecha ha atendido 380 pacientes. Todos los pacientes incluidos ya en el Programa de Primeros Episodios y todos los que se incorporen en él hasta el 2022. Primeros episodios psicóticos, definido como la primera vez que acuden a recibir tratamiento, se les aplicará además del protocolo estándar de la unidad (evolución

clínica y neuropsicológica), el estudio de expresión génica (tanto de sangre como de epitelio olfativo) y de neuroimagen multimodal.

Todos los datos de las muestras estudiadas, clínicos, genéticos y de neuroimagen están anonimizados según la ley de protección de datos. Se prestará especial atención al factor género en el análisis de los datos clínicos genéticos y de neuroimagen.

4. ACTIVIDADES DEL ESTUDIO

La participación en el presente estudio no supone ninguna alteración del tratamiento que se le va a administrar y todo tratamiento que se le pueda poner a partir de los estudios clínico-bioquímicos que se le realicen será siempre bajo criterio médico. Será sometido a una Resonancia Magnética Nuclear, que se realizará en el servicio de RM del Hospital Quirón, se realizará una extracción de sangre y muestra del epitelio olfativo para el análisis genético y se le evaluará desde el punto de vista psiquiátrico, mediante una serie de escalas clínicas.

Todos los datos de las muestras estudiadas, clínicos, genéticos y de neuroimagen están anonimizados según la ley de protección de datos.

Este estudio se iniciará en 2020 y finalizará en el 2023.

5. RIESGOS Y MOLESTIAS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

No existe riesgo general alguno derivado de la participación en este estudio, salvo molestias ocasionadas por el pinchazo para la analítica de sangre (El riesgo previsible de su participación únicamente será el mínimo riesgo que conlleva la extracción de una muestra de sangre, que incluye molestias, dolor, enrojecimiento e hinchazón y/o pequeños hematomas en el lugar del brazo donde se ha producido la extracción), las molestias mínimas para la obtención de muestras del epitelio olfativo, que consiste en la introducción de un palito en la nariz hasta el epitelio olfativo. La Resonancia Magnética incluye permanecer tumbado durante aproximadamente una hora y escuchar un pequeño ruido de fondo, y cansancio derivado de la administración de las entrevistas clínicas y pruebas como resonancia magnética

6. POSIBLES BENEFICIOS

Es muy posible que usted no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio, pero podrá ayudar a conocer mejor su enfermedad y mejorar el pronóstico y el tratamiento de futuros pacientes.

7. PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES

El investigador/promotor y el centro son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor, la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal identificada quedará restringido al médico del estudio, equipo investigador colaborador, autoridades competentes, al Comité de Ética de la Investigación y personal autorizado por el promotor (monitores del estudio, auditores), cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente española.

De acuerdo a lo que establece la legislación de protección de datos, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos, pero sí se utilizarán los que ya se hayan recogido.

Además, puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio o al Delegado/a de Protección de Datos del centro/institución en dpd@gva.es. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

Los datos codificados pueden ser transmitidos a terceros y a otros países, pero en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito o para su uso en publicaciones científicas, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

El investigador adoptará las medidas pertinentes para garantizar la protección de su privacidad y no permitirá que sus datos se crucen con otras bases de datos que pudieran permitir su identificación.

Si el investigador no puede confirmar esta demanda, el paciente deberá ser informado del riesgo de re-identificación derivado de la reutilización de sus datos en futuros estudios no definidos en este momento

8. INFORMACION RELATIVA A MUESTRAS BIOLÓGICAS

Su participación en este estudio conlleva la obtención y utilización de muestras biológicas con fines de investigación, para lo que se observará la Ley 14/2007 de investigación biomédica y el Real Decreto 1716/2011 de Biobancos, normativas que garantizan el respeto a los derechos que le asisten.

Al firmar este documento, revisado y evaluado favorablemente por el Comité de Ética de Investigación de su centro, usted acepta que se utilicen sus muestras para las finalidades del presente estudio.

8.1 Procedimientos de obtención de muestras, molestias y posibles riesgos

Las muestras serán obtenidas durante el seguimiento habitual de su enfermedad o proceso. Las muestras de sangre: se obtendrán 2 muestras y la cantidad extraída en cada análisis será de 10 ml, una al inicio y otra al final del periodo evaluado

Las muestras estarán asociadas a un código que solo podrá ser relacionado con su identidad por personal autorizado, de la misma manera que se ha explicado previamente con los datos obtenidos durante el estudio.

Los datos que se deriven de la utilización de estas muestras se tratarán del mismo modo que el resto de datos que se obtengan durante este estudio en cuanto a la protección de datos.

Las muestras y los datos asociados se mantendrán bajo las condiciones de seguridad adecuadas y se garantiza que los sujetos no podrán ser identificados a través de medios considerados razonables por personas distintas a las autorizadas.

Es posible que sea necesario algún dato o muestras adicionales. En ese caso, su médico se pondrá en contacto con usted para solicitarle de nuevo su colaboración. Se le informará de los motivos y se le solicitará de nuevo su consentimiento.

8.2 Beneficios esperados

No se espera un beneficio directo por su participación en el estudio. No obstante, los conocimientos obtenidos gracias a los estudios llevados a cabo a partir de sus muestras y de muchas otras pueden ayudar al avance científico.

No percibirá ningún beneficio económico por la donación de las muestras y la cesión de los datos proporcionados, ni tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales de los descubrimientos que puedan conseguirse como resultado de la investigación efectuada.

8.3. Lugar de análisis y almacenamiento de muestras

Durante el desarrollo del estudio sus muestras pueden ser analizadas en el Departamento de Genética de la Facultad de Biología de Burjassot

Durante este proceso el responsable de las muestras será el investigador del estudio.

8.4. Implicaciones de la información obtenida al analizar las muestras

En el caso de que usted lo solicite, se le podrá facilitar información acerca de los estudios generales del presente estudio.

En el caso de que en este estudio se obtengan datos que pudieran ser clínica o genéticamente relevantes para usted, e interesar a su salud o a la de su familia, podrá solicitar que le sean comunicados por su médico del estudio.

No obstante, si usted manifiesta su negativa ser informado, pero según criterio del médico responsable, la información obtenida sea necesaria para evitar un grave perjuicio para su

salud o la de sus familiares biológicos, se informará a un familiar próximo o a un representante, previa consulta al Comité de Ética Asistencial del centro. La comunicación de esta información se llevará a cabo por profesionales que le podrán explicar adecuadamente su relevancia y las opciones que se pudieran plantear. En caso de información genética clínicamente relevante podrá recibir el preceptivo consejo genético.

8.5. Uso futuro de las muestras

Una vez finalizado el estudio, las muestras sobrantes serán destruidas, a no ser que usted consienta para que puedan ser almacenadas y utilizadas en futuras investigaciones.

En caso de conservación para usos futuros de las muestras, se mantendrán almacenadas en:

La Colección de muestras de ADN del CIBERSAM es una plataforma de servicios cuyo objetivo es gestionar colecciones de muestras de ADN representativas de la población española con trastornos mentales para ponerlas a disposición de grupos de investigación, asegurando un uso racional, eficaz, ético y legal de las mismas, además de garantizar el cumplimiento de los derechos de los donantes.

Las colecciones que componen esta plataforma están inscritas en el Registro Nacional de Biobancos del Instituto de Salud Carlos III, y según su Protocolo de Funcionamiento y su Sistema de Gestión de Calidad, incorpora en su funcionamiento las normas éticas nacionales e internacionales y garantiza en todo momento la calidad de las muestras que están bajo su control y los datos asociados a las mismas. Todas las muestras de ADN están codificadas para proteger la identidad del donante y que los investigadores que trabajen con ellas o con sus datos no puedan identificarlos. Igualmente, todas las muestras disponen del correspondiente documento de consentimiento informado firmado por el donante para que sus muestras puedan ser utilizadas en proyectos de investigación biomédica, manteniendo el derecho a revocar esta autorización en cualquier momento.

Derecho de revocación del consentimiento

Si cambiara de opinión en relación con la donación de las muestras biológicas y la cesión de los datos proporcionados, tiene derecho a solicitar su destrucción o anonimización, a través de su del investigador principal de la colección/ o del biobanco. No obstante, debe saber que los datos que se hayan obtenido en los análisis realizados hasta ese momento podrán ser utilizados para los fines solicitados y podrán conservarse en cumplimiento de las obligaciones legales correspondientes.

En el caso de que usted lo solicite, se le podrá facilitar información acerca de los estudios de investigación en los que se hayan utilizado sus muestras.

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

TÍTULO DEL ESTUDIO	DESARROLLO DE NUEVOS MARCADORES BIOLÓGICOS Y NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO DE LA PSICOSIS
CÓDIGO DEL ESTUDIO	PROMETEO/2020/024
INVESTIGADOR PRINCIPAL	JULIO SANJUAN
SERVICIO	PSIQUIATRÍA
CENTRO	HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Yo, _____ <<nombre y apellidos del participante>>

(Nombre de puño y letra por el paciente)

He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con _____ <<nombre del investigador>>

(Nombre de puño y letra por el paciente)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Consiento al uso y tratamiento de mis datos personales para esta investigación en las condiciones explicadas en esta hoja de información.

Uso de Muestras

Consiento al almacenamiento y uso de las muestras y de los datos asociados para esta investigación en las condiciones explicadas en esta hoja de información.

☐ SI ☐ NO

Deseo que el médico del estudio me comunique la información derivada de la investigación (genética o no genética, a matizar dependiendo del caso) que pueda ser relevante y aplicable para mi salud o la de mis familiares:

☐ SI ☐ NO Teléfono o e-mail de contacto

Consiento a ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales.

☐ SI ☐ NO Teléfono o e-mail de contacto

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado

Firma del participante

Fecha: ____/____/____

(firma y fecha de puño y letra por el paciente)

Firma del investigador

Fecha: ____/____/____

Documento de consentimiento informado Colección ADN

CIBERSAM

El Sr./Sra.

.....

.....

Declara haber sido informado sobre:

Banco de muestras biológicas de pacientes con enfermedades psiquiátricas para la identificación de factores genéticos de susceptibilidad para la enfermedad

La Colección de muestras de ADN del CIBERSAM es una plataforma de servicios cuyo objetivo es gestionar colecciones de muestras de ADN representativas de la población española con trastornos mentales para ponerlas a disposición de grupos de investigación, asegurando un uso racional, eficaz, ético y legal de las mismas, además de garantizar el cumplimiento de los derechos de los donantes.

Las colecciones que componen esta plataforma están inscritas en el Registro Nacional de Biobancos del Instituto de Salud Carlos III, y según su Protocolo de Funcionamiento y su Sistema de Gestión de Calidad, incorpora en su funcionamiento las normas éticas nacionales e internacionales y garantiza en todo momento la calidad de las muestras que están bajo su control y los datos asociados a las mismas. Todas las muestras de ADN están codificadas para proteger la identidad del donante y que los investigadores que trabajen con ellas o con sus datos no puedan identificarlos. Igualmente, todas las muestras disponen del correspondiente documento de consentimiento informado firmado por el donante para que sus muestras puedan ser utilizadas en proyectos de investigación biomédica, manteniendo el derecho a revocar esta autorización en cualquier momento

Se me ha informado convenientemente de las condiciones de mi participación.

Mi muestra de sangre, debidamente procesada, y mis datos, debidamente desvinculados de mi identidad, formarán parte del Banco de muestras Biológicas para que sean utilizados en proyectos

científicos nacionales e internacionales de dicha Red. El equipo investigador me garantiza que en todo momento se aplicaran leyes y normativas referentes a los aspectos éticos y de protección de datos de carácter personal.

Mi participación es totalmente voluntaria y sé que puedo reiterarme del estudio cuando quiera. También sé que puedo solicitar que mi muestra sea retirada del Banco si por alguna razón así lo deseo.

Quiero ser informado en caso de obtenerse un resultado que pueda ser relevante para mi salud o la de mi familia. **SI** ☐ **NO** ☐

Firma del participante

Conformidad de participación

Fecha: del 20.....

Nombre y apellidos del investigador:

Teléfono de contacto: