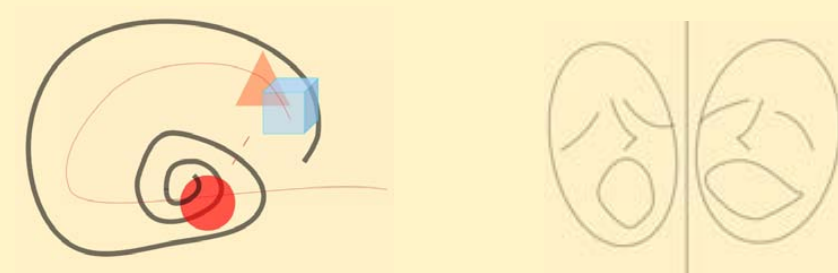


ESTUDI DE RESSONÀNCIA MAGNÈTICA
FUNCIONAL I ESTRUCTURAL DE LA
COGNICIÓ SOCIAL EN PRIMERS EPISODIS
PSICÒTICS: HIPOACTIVACIÓ AMIGDALAR
DURANT EL REONEIXEMENT
EMOCIONAL I DÈFICITS PREFRONTALS EN
LA MANCA D'INSIGHT



Tesi doctoral de Daniel Bergé Baquero

Directors: Oscar Vilarroya i Oliver, Antoni Bulbena i Vilarrasa

Departament de Psiquiatria i Medicina Legal, Universitat Autònoma de
Barcelona, 2010



A la meva família,

*"La ignorancia afirma o niega rotundamente;
la ciencia duda"*

(Voltaire)

Agraïments:

Sens dubte aquesta és la part més difícil de la tesi. Trobar espai i paraules per agrair tantes coses a tanta gent, i sense oblidar ningú no és feina fàcil. Primerament voldria mostrar el meu agraïment especialment a Susanna Carmona, que sense el seu entusiasme, empenya i col·laboració del dia a dia no hagués estat possible arribar a la fi d'aquest treball. Com per a molta altra gent de la unitat de recerca, ha estat i és una persona insubstituïble.

Als meus directors: l'un, el doctor Oscar Vilarroya per mostrar-me el camí sense entrebancs, per confiar amb mi des del principi (inclús per sobre de les meves possibilitats!), per contagiar el veritable esperit de recerca i per ser tant proper i accessible. L'altre, el doctor Antoni Bulbena, per obrir-me les portes necessàries (de bat a bat), oferint unes oportunitats que no podré mai acabar d'agrair. A tots dos i al professor Tobeña, per l'oportunitat que ha ofert la Unitat de Recerca a mi i a d'altres psiquiatres, d'endinsar-nos en el món de la neuroimatge.

A la doctora Puri Salgado, sense la qual l'inici d'aquest treball no hagués estat possible, col·laborant enormement en el reclutament dels subjectes, oferint recolzament des de la meua època de resident, i portant del braç en el camí de l'assistència a la recerca. A la directora mèdica Anna Merino que des d'un principi ha apostat per la línia assistencial i de recerca en primers episodis.

Evidentment agrair infinitament als participants de l'estudi, als pacients i als controls, per col·laborar i suportar les exploracions de l'estudi, malgrat la situació de crisi en que es trobaven molts d'ells. Esperem que aquest treball sigui en el futur, un granet de sorra més en millorar la seva qualitat de vida.

També a CRC Corporació Sanitària, i en especial a la doctora Mariana Rovira, que a través de la Unitat de Recerca, ens han ofert la seva infraestructura i la col·laboració inigualable del seu personal.

A totes aquelles persones, que, si bé no han col·laborat directament en l'estudi, per la seva manera de ser, el seu esperit científic i la seva qualitat com a persones, han servit d'inspiració i de font d'energia en moments de flaqueza. Em refereixo a la doctora Anna Mané, que ha sabut transmetre energia i ambició de recerca a aquest i a molts altres projectes, als doctor Emili Fernández-Egea i Elvira Bramon, models envejables de combinació

de vocació assistencial i de recerca, a la doctora Sara Arranz, companya de fatigues en les fases inicials d'aquest projecte, a la doctora Marta Torrens, per la seva difusió osmòtica de l'energia que desprèn, al doctor Magí Farré per renovar la seva confiança en els psiquiatres, i a tota la resta de psiquiatres i infermers del Centre Fòrum i antic IMPU que han col·laborat directa o indirectament a que aquest treball es dugués a terme.

I sobretot, sobretot, als meus pares i a la meva germana, que m'han transmès el valor de l'esforç i la feina i junt amb la Mari, han hagut de bregar de valent amb el meu caràcter.

Aquesta tesi ha rebut l'ajut econòmic de la Fundació IMIM per a despeses de reprografia.

En aquest treball aprofundirem en les bases fisiopatològiques d'alguns aspectes de la cognició social en l'esquizofrènia. Concretament, a través de l'estudi mitjançant ressonància magnètica estructural i funcional d'un grup de pacients en primer episodi psicòtic i d'un grup equivalent de subjectes controls, esbrinarem les alteracions cerebrals d'aquests pacients durant el reconeixement d'emocions i les característiques estructurals cerebrals relacionades amb part de la simptomatologia clínica.

Llistat d'abreviacions:

ACPC	Eix comissura blanca anterior a comissura posterior
AHC	Complexe Amígdala Hipocamp
CAA	Cingulat Anterior
CGI	Clinical Global Impression: Escala d'impressió clínica global
COMT	Catecol Metil Transferasa
CPFDL	Còrtex Prefrontal Dorso-Lateral
CPFM	Còrtex Prefrontal Medial
CS	Cognició Social
DMN	Default Mode Network
FDR	False Discovery Rate
FFA	Fusiform Face Area: Area Facial del Girus Fusiforme
fMRI:	Ressonància Magnètica funcional
FWE	Family Wise Error
GL	Girus Lingual
GLM	Model General Lineal
LCR	Líquid Cefaloraquidi
MNI	Montreal Neurological Institute (imatges estandard de)
NC	Neurocognició
p corr.	grau de significació corregit per múltiples comparacions
PCNB	Penn Computerized Neuropsychological battery
Pearson corr.	Coefficient de correlació de Pearson
RM	Ressonància Magnètica

ROI	Region of interest: Anàlisi per regió d'interès
SB	Substància blanca
SCID	Structured Clinical Interview for mental disorders; Entrevista clínica estructurada per a trastorns mentals
SG	Substància grisa
TA	Tasca activa
TBM	Tensor Based Morphometry
TBM	Tensor Based Morphometry
TBV	Total Brain Volume; Volums cerebrals totals
TC	Tasca control
ToM	Teoria de la Ment
TRENDS	Tool for recognition of emotion in neuropsychiatric disorders
unc.	nivell de significació no corregit per múltiples comparacions
VBM	Voxel Based Morphometry
VIT	Volum cerebral total, Volum intracranial total
VLQR	Volum total de líquid cefaloraquídi
VSF	Volum total de substància blanca
VSG	Volum total de substància gris
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WM	Working Memori; Memòria de treball
fMRI:	Ressonància Magnètica funcional
VBM:	Vòxel Based Morphometry

Índex

Agraïments	7
Llistat d'abreviacions	11
1 Resum	17
2 Introducció:	19
2.1 Context de l'estudi	19
2.1.1 Generalitats Esquizofrènia:	19
2.1.2 Cognició social:	22
2.1.3 Percepció d'emocions:	23
2.2 Processament de les emocions en esquizofrènia: Estat de la qüestió.	29
2.3 Neuroimatge de les emocions en Esquizofrènia.	31
2.4 Teoria de la Ment en esquizofrènia: Estat de la qüestió.	35
2.5 Interrogants de l'estudi:	38
3 Objectius i Hipòtesis	41
3.1 Objectius i Hipòtesis Generals:	41
3.2 Objectius per estudi:	42
3.2.1 Estudi 1: Neuroimatge funcional:	42
3.2.2 Estudi 2: Neuroimatge estructural	42
3.3 Hipòtesis inicials:	42
3.3.1 Estudi 1: Neuroimatge funcional:	42
3.3.2 Estudi 2: Neuroimatge estructural:	42
4 Mètodes: Procediments.	45
4.1 Setting comú dels 2 estudis:	45
4.2 Subjectes:	45
4.2.1 Dades socio-demogràfiques:	48
4.3 Disseny de l'estudi:	51
4.3.1 Esquema general de l'estudi:	51
4.3.2 Mesures clíniques:	52
4.4 Neuroimatge	54
4.4.1 Tasca de Discriminació d'expressions facials:	54
4.4.2 Adquisició de les imatges:	57
5 Mètodes: Anàlisi:	59
5.1 Anàlisi de dades quantitatives estàndards:	59
5.2 Anàlisi de les imatges:	59
5.2.1 Pre-processat de les imatges estructurals:	60
5.2.2 Comparació estructural entre grups: Anàlisi per Voxel Based Morphometry (VBM):	61

5.2.3	Comparació longitudinal de les imatges estructurals: L'Anàlisi de Tensor Based Morphometry (TBM):	63
5.2.4	Pre-processat imatges funcionals:	64
5.2.5	Anàlisi de les imatges funcionals:	65
6	Resultats:	71
6.1	Dades clíniques:	71
6.2	Resultats estructurals:	76
6.2.1	Diferències entre grups:	76
6.2.2	Correlacions volum i escales clíniques	80
6.2.3	Tensor Based Morphometry	83
6.3	Resultats funcionals:	84
6.3.1	Rendiment de la tasca	84
6.3.2	Patró activació en controls i en pacients en tasca ca- res vs figures:	86
6.3.3	Patró d'activació en controls i pacients en tasques es- pecífiques: Cares Negatives	94
6.3.4	Patró activació en controls i pacients en tasques es- pecífiques: Cares Positives	98
6.3.5	Correlacions amb puntuacions en l'Escala d'insight i simptomatologia positiva i negativa:	100
6.4	Estudi específic per regions a priori:	102
6.4.1	Màscares:	102
6.4.2	Diferències entre grups:	104
6.4.3	Patró d'activació segons emocions:	108
6.4.4	Correlacions canvis hemodinàmics i rendiment de la tasca:	108
6.4.5	Correlació canvis hemodinàmics i simptomatologia:	110
7	Discussió:	111
7.1	Troballes principals:	111
7.2	Discussió resultats principals	112
7.2.1	Complexe amígdala-hipocamp:	112
7.2.2	Resposta hemodinàmica en altres estructures:	128
7.2.3	Lateralització:	140
7.2.4	Rendiment de la tasca:	141
7.2.5	Correlacions insight - estructura / funció:	150
7.3	Resultats secundaris:	154
7.3.1	Correlació anomalies estructurals/funcionals - símptomes negatius:	154
7.3.2	Diferències de volum entre grups:	156

8	Conclusions:	159
8.1	Conclusions generals i relació amb els objectius i hipòtesi inicials:	159
8.2	Implicacions clíniques:	164
8.2.1	Implicacions clíniques de les troballes sobre les bases anatomo-funcionals del reconeixement d'expressions facials en Esquizofrènia:	164
8.2.2	Implicacions clíniques de les troballes estructurals:	166
A	Apèndix	167
A.1	Hipòtesis de treball:	167
A.1.1	Estudi 1: Neuroimatge funcional:	167
A.1.2	Estudi 2: Neuroimatge estructural:	167
A.2	Criteris diagnòstics:	168
A.3	Endofenotips:	169
A.4	Síntomes negatius i Neurocognició com a predictors de funcionament i endofenotips en Esquizofrènia:	171
A.4.1	Els Síntomes negatius de l'Esquizofrènia:	171
A.4.2	Neurocognició:	171
A.5	Models de Cognició Social en Esquizofrènia:	173
	Referències	177
	Index de figures	209
	Index de taules	210

1 Resum

Els pacients amb esquizofrènia presenten un dèficit en àrees de la cognició social. Entre d'altres, diversos estudis han demostrat a) un dèficit en el reconeixement d'expressions facials relacionat amb un funcionament aberrant en l'amígdala cerebral i b) un dèficit a l'hora d'interpretar correctament els pensaments i les emocions dels altres que s'ha associat de forma teòrica amb la manca de consciència de malaltia i amb un funcionament anòmal en estructures prefrontals. En el moment actual hi ha encara una escassetat d'estudis en mostres de pacients en primer episodi psicòtic, que són necessaris per a aprofundir en el coneixement de les bases estructurals i funcionals de l'esquizofrènia evitant les variables de confusió del tractament i del curs deteriorant de la malaltia.

El nostre treball es basa en l'estudi d'aquests dos dèficits de la cognició social a través d'un estudi de ressonància magnètica estructural i funcional en pacients en primer episodi psicòtic amb l'objectiu d'aprofundir en el coneixement de les bases estructurals i funcionals d'aquests dominis en l'esquizofrènia. El nostre estudi és el primer que avalua aquestes dues esferes mitjançant ressonància magnètica en un primer moment sense la influència del tractament, i en un segon moment un cop el tractament ha conduït a una estabilitat clínica,

Els resultats de les imatges funcionals donen suport a un hipofuncionament de les estructures límbiques, incloent el complex amígdala-hipocamp, durant el reconeixement d'expressions facials en el grup de pacients durant el debut de la malaltia. Alhora, el nostre treball és el primer estudi que evidencia una milloria d'aquest funcionament després del tractament. Aquesta troballa, i els patrons d'activació davant de cada estímul emocional, suggereixen un model de relació activitat amigdal·lar / estímul emocional en el grup de pacients, diferent al patró del grup control. Aquest model explicaria les aparents contradiccions en la bibliografia prèvia.

Els resultats de l'anàlisi estructural evidencien una relació entre manca de consciència de malaltia i estructures prefrontals, entre elles el còrtex prefrontal medial, recolzant així una connexió estructural amb els dominis de la Teoria de la Ment que tan extensament ha estat reportada de forma teòrica.

En conjunt, el nostre estudi és el primer a aportar dades dels dèficits

estructurals i funcionals en el reconeixement d'expressions emocionals en pacients no tractats durant el primer episodi psicòtic, així com els canvis funcionals després del tractament amb fàrmacs antipsicòtics. Per altra banda, l'estudi és el primer a aportar un coneixement de les estructures implicades en la manca d'insight en primers episodis psicòtics previ al tractament farmacològic.

2 Introducció:

2.1 Context de l'estudi

2.1.1 Generalitats Esquizofrènia:

L'esquizofrènia és una malaltia que afecta aproximadament a un 1% de la població. Comporta una pèrdua de funcionalitat en l'esfera social, personal i laboral, sent una de les causes d'incapacitat més freqüents en el nostre país ([Kaplan-Sadock, 2004](#)). Es tracta d'una malaltia amb una base genètica important, on es creu que intervenen altres factors ambientals, sobretot durant el puerperi. Els símptomes de la malaltia s'agrupen en símptomes positius (deliris i al·lucinacions) que solen cursar de forma episòdica i símptomes negatius (afecte aplanat, abúlia, apatia, anhedonia) amb una evolució més progressiva i continua. Actualment es defineixen de 5 a 7 tipus de diferents cursos evolutius de l'esquizofrènia ([APA, 2000](#)).

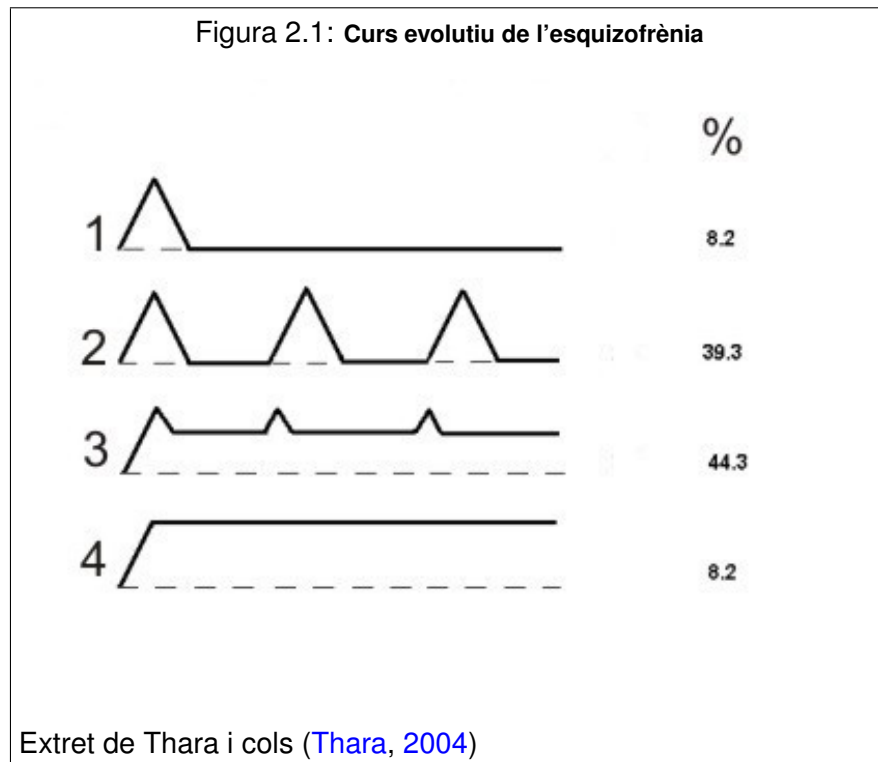
- Episodi únic amb remissió complerta
- Episodi únic amb remissió parcial
- Curs episòdic sense símptomes residuals.
- Curs episòdic amb símptomes residuals
- Curs continu.

Segons el DSM IV es defineixen 2 cursos més que són:

- patró no especificat
- episodi amb menys d'un any des de l'inici dels símptomes en fase activa .

En general es parla de que només entre un 10 i un 20% dels pacients afectes d'esquizofrènia tenen una bona evolució. Entre un 20 i un 30% poden portar una vida relativament normo-funcionant i entre un 40 i un 60% el deteriorament funcional persisteix de per vida ([Kaplan-Sadock, 2004](#)).

Estudis previs xifren a l'esquizofrènia com a la responsable d'un 1,1% del total d'anys amb discapacitat-ajustada (DALYs) i d'un 2,8% dels anys viscuts amb discapacitat, el que suposa un cost directe de 19 bilions de dòlars (1991) i un cost per pèrdua de productivitat de 46 bilions de dòlars

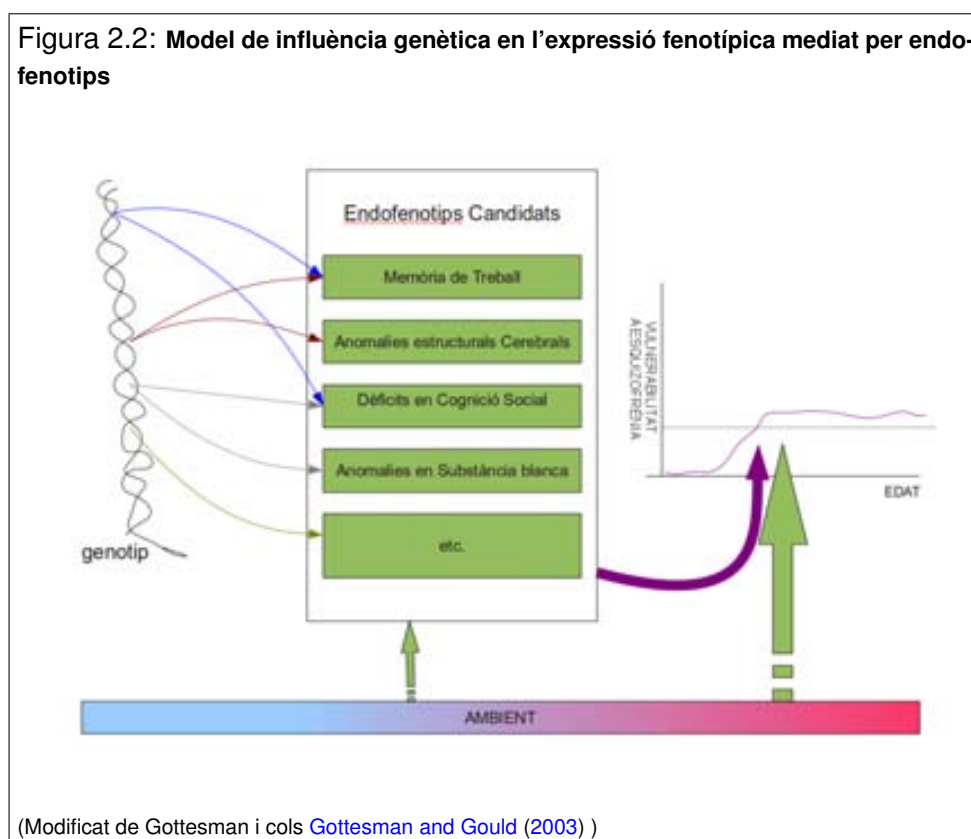


(1991) ([Organization., 2001](#)). A dia d'avui continuen havent-hi moltes incògnites en la consistència i origen fisiopatològic d'aquestes deficiències en la funcionalitat diària. L'any 1953 Delay i Deniker descobrien la clorpromacina, el primer fàrmac antipsicòtic ([Ban, 2007](#)). Després de més de 50 anys, malgrat el descobriment de nous fàrmacs antipsicòtics i de tota una segona i també del que s'ha anomenat "tercera generació" de fàrmacs antipsicòtics, l'evolució de la malaltia segueix suposant en la majoria dels casos un aïllament socio-laboral important. Mentre que els fàrmacs antipsicòtics s'han mostrat moderadament eficaços a l'hora de controlar les descompensacions psicòtiques agudes, la recerca posa el seu esforç ara en conèixer els factors més nuclears responsables de la pèrdua de la funcionalitat i en establir possibles dianes terapèutiques al respecte. Les dificultats en el funcionament en els pacients esquizofrènics s'han atribuït a diversos factors que han estat objecte d'estudi, els símptomes negatius, els dèficits neurocognitius i els dèficits en cognició social, aquests darrers d'especial interès en el nostre estudi.

La rellevància dels símptomes negatius i de la neurocognició com a endofenotips i predictors del funcionament en esquizofrènia queda fora del context del tema a estudi i es resumeix a l'Apèndix [A.4](#) a la pàgina 171.

A part de la seva relació amb la pèrdua de funcionament, els dèficits en cognició social són també rellevants en la recerca de gens candidats de la malaltia. La recerca d'aquests gens candidats a través de les correlacions entre les variables al·lèliques i la presència/absència de la malaltia ha estat poc fructuosa. Les causes probables d'aquest fracàs relatiu cal buscar-les en la base poligènica de la vulnerabilitat a la malaltia. La combinació de les possibles variants al·lèliques i les interaccions entre diferents gens fa que l'anàlisi genètic sigui més complexe i el patró fenotípic resultant més heterogeni. La modulació de la interferència de l'ambient en l'expressió d'aquest patró genètic afegeix encara més complexitat. Tot plegat fa que la distància entre un únic gen i el símptoma sigui prou llunyana. Una imatge gràfica del procés des de les bases genètiques als fenotips ens la dóna Gottesman i Gould en el seu article de definició d'endofenotips en psiquiatria ([Gottesman and Gould, 2003](#)) (Veure figura 2.2).

Figura 2.2: Model de influència genètica en l'expressió fenotípic mediat per endofenotips



Per aquest motiu la ciència ha anat optant per la recerca d'endofenotips intermedis més pròxims a les bases genètiques de la malaltia que aju-

A l'Apèndix [A.3](#) a la pàgina [169](#) es fa un resum dels endofenotips més estudiats en esquizofrènia.

din a correlacionar els gens candidats amb alteracions més nuclears de la malaltia. Uns d'aquests candidats a endofenotips són el rendiment en els diferents dominis de la cognició social com el reconeixement d'emocions facials i la teoria de la ment i el patró d'activació funcional durant la realització de tasques relacionades amb la cognició social.

Així doncs hem vist que els dèficits en cognició social, i en concret els **dèficits en el reconeixement d'expressions facials** en esquizofrènia i el seu patró d'activació funcional, tenen una rellevància en la recerca actual, tant pel que fa a l'estudi de les causes de la pèrdua de funcionalitat en esquizofrènia com pel que fa a la recerca de endofenotips intermediaris que ajudin a la recerca de gens candidats.

2.1.2 Cognició social:

Els diferents models de cognició social en esquizofrènia i els dominis que s'han definit dins d'aquesta queden allunyats de la introducció a l'estudi i s'expliquen a l'Apèndix A.5 a la pàgina 173.

Els pacients amb esquizofrènia tenen dificultats en les habilitats socials, essent possiblement una de les causes de disfunció més importants (Pan et al., 2009). El terme cognició social generalment es defineix com al conjunt de processos mentals responsables de permetre les relacions socials, incloent-hi percebre estímuls socials i interpretar-los adequadament i generar respostes en funció dels desitjos, disposicions i conductes dels demés (Bothers, 1990; Fiske and Taylor, 1991; Green et al., 2008). Els dominis d'estudi de la cognició social s'han dividit en diferents àrees neurocognitives, com la percepció d'estímuls socials i emocions, la teoria de la ment o "mentalizing"¹, les neurones mirall², empatia³ i presa de decisions en contextos socials (Olsson and Ochsner, 2008). En els últims deu anys, l'estudi de la cognició social en esquizofrènia ha augmentat considerablement,

¹La Teoria de la Ment o mentalizing fa referència a la capacitat d'inferir estats mentals i intencions de terceres persones en funció dels estímuls emocionals de l'entorn i el context situacional (Baron-Cohen, 2000).

²La hipòtesi de les neurones mirall fa referència a la utilització de les mateixes regions cerebrals quan realitzem una acció (o percebem un estímulo) i quan observem que una tercera persona la realitza (o percep l'estímulo), posant en funcionament aquest grup de neurones (Rizzolatti and Craighero, 2004).

³En aquest treball ens referim a la part afectiva del concepte d'empatia, com la capacitat de copsar els sentiments de terceres persones i experimentar el mateix sentiment o un de similar sense perdre de vista l'origen en la tercera persona (Decety and Jackson, 2004a).

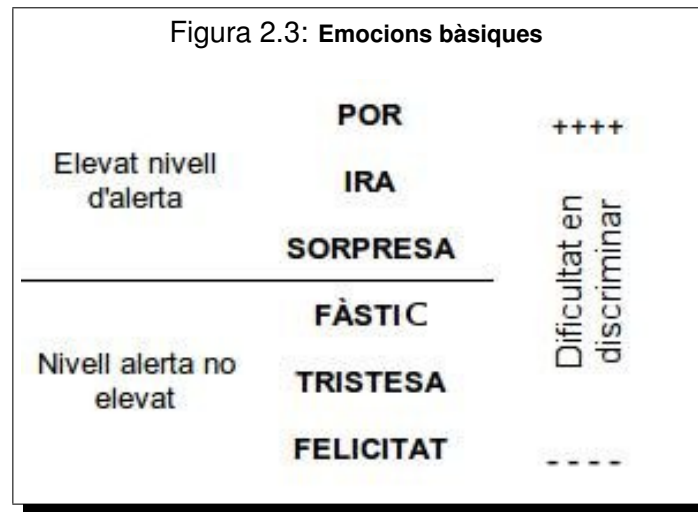
evidenciant un dèficit en moltes de les àrees de la cognició social en els pacients esquizofrènics. Fins a quin punt el dèficit és comú en totes les àrees de la cognició social, si aquests dèficits (tots o alguns) són estables al llarg del temps i quines són les relacions d'aquests dèficits amb altres característiques de la malaltia, com els símptomes, la neurocognició, l'evolució, l'estructura i la funció cerebral, etc..., són encara incògnites importants en la recerca d'avui dia.

Algunes d'aquestes preguntes han centrat el focus d'atenció de consensos d'experts . Una de les conclusions que de moment se'n poden extreure és que els dèficits en cognició social en esquizofrènia són factors rellevants a l'hora de predir el funcionament (Couture et al., 2006). Així, per exemple, s'ha associat dèficits en l'atribució d'estats mentals amb una pitjor competència social (Brüne et al., 2007) i una relació entre el dèficit en percepció d'emocions i la capacitat de treballar i viure de forma independent (Kee et al., 2003). A més, la cognició social és capaç d'explicar en gran part les diferències de funcionament entre pacients durant programes específics de rehabilitació (Brekke et al., 2007). Per altra banda la cognició social ha demostrat una independència respecte a la neurocognició (Allen et al., 2007; Penn et al., 1997; van Hooren et al., 2008; Couture et al., 2006).

D'entre els diferents dominis de la cognició social, el que fins ara ha estat objecte d'estudi amb més abundància en el terreny de la recerca en esquizofrènia ha estat el nivell de reconeixement i resposta a estímuls socials i afectius. En aquest nivell inclouríem tots aquells estudis sobre la **percepció d'expressions facials** i l'estudi de l'expressivitat de les emocions (afecte) en esquizofrènia. Tot i això, en els darrers anys estan creixent el nombre d'estudis que es centren en altres esferes de la cognició social en nivells jeràrquics superiors com ara la Teoria de la Ment (ToM) o mentalizing. En aquesta tesi ens centrarem principalment en la percepció d'emocions en pacients esquizofrènics i parlarem breument de la Teoria de la Ment.

2.1.3 Percepció d'emocions:

La percepció d'emocions facials en humans és una de les funcions cognitives més desenvolupades de la percepció d'estímuls. Evolutivament i en



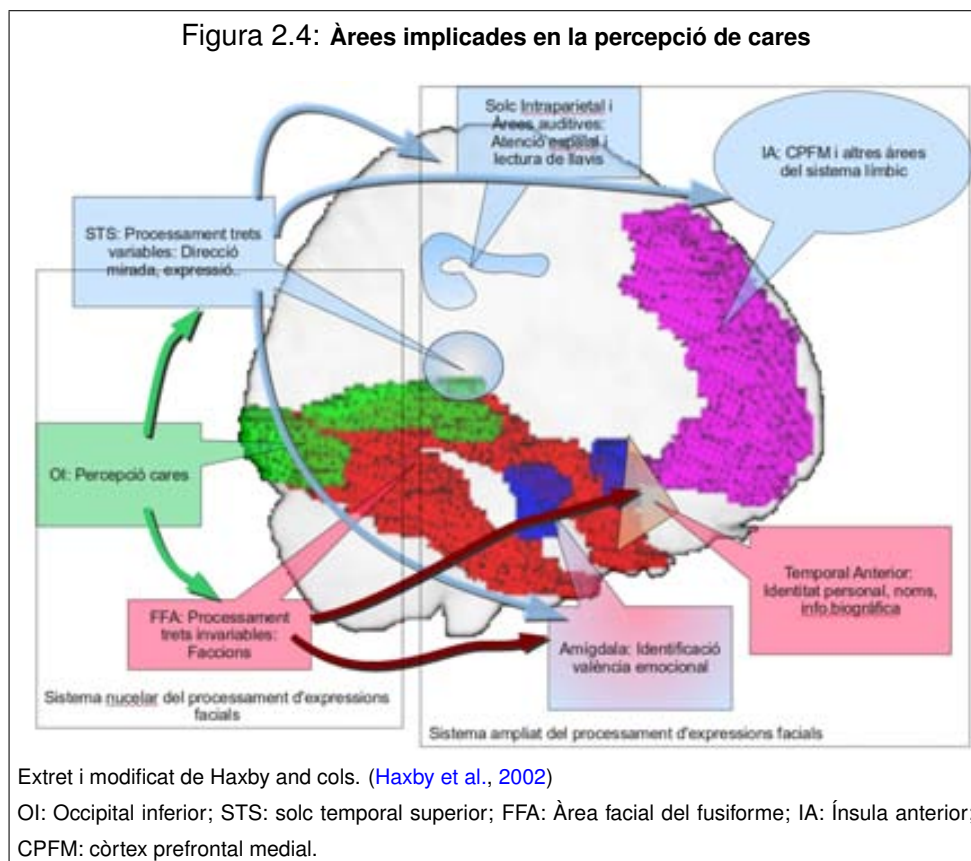
termes de supervivència, sempre ha estat bàsic la percepció el més ràpid i acuradament possible de les actituds de fugida, agressió i alerta dels altres membres de la mateixa o diferent espècie (Darwin, 1859), de manera que la rapidesa en oferir una resposta a aquests estímuls suposa una avantatge evolutiva. La literatura general es posa d'acord en que existeixen 6 expressions bàsiques en els humans de forma independent de la cultura, ubicació geogràfica, sexe i edat: felicitat, ira, fàstic, tristesa, por i sorpresa (Ekman et al., 1987). Aquestes a l'hora es poden dividir en les que presenten un nivell elevat d'alerta (ira, por i sorpresa), de les que no. Hi ha un acord generalitzat en que la por seria una de les expressions més difícils de reconèixer, mentre que la felicitat seria la més fàcil (Edwards et al., 2002).

De forma més general, la percepció de cares s'ha dividit en:

- percepció de trets invariables (identitat)
- trets variables (expressivitat).

En un principi es van identificar una sèries d'estructures implicades de forma més o menys específica en cadascuna d'aquestes àrees (Haxby et al., 2002). Així la identificació de cares passava inicialment per àrees visuals primàries i d'aquí al còrtex occipital inferior. Aquesta actuava com a pivot central enviant aferents al girus fusiforme i al solc temporal superior (STS). El primer s'ocuparia de la percepció dels trets invariables (identitat) i el segon dels trets variables (expressivitat, direcció de la mirada..). Aquestes

àrees a la vegada donarien aferents a un sistema ampliat constituït per àrees localitzades en diverses parts del cervell i implicades en altres funcions cognitives. Així es pensa que el girus fusiforme (processador dels trets invariables) envia informació a àrees temporals anteriors relacionades amb records biogràfics i a sistema límbic. Per altra banda el STS (processadors dels trets variables) enviaria informació també i sobretot al sistema límbic (amígdala, Insula i còrtex prefrontal medial) per al processament emocional, però també a àrees d'atenció espacial (solc intraparietal) per al processament de la direcció de la mirada, etc..... i àrees auditives (relacionat amb la coordinació de lectura de lletres i audició) (veure figura 2.4).



Però els darrers estudis tant en neuroimatge com amb potencials evocats destermen aquesta hipòtesis per processos més complexes i interrelacionats. Així Vuilleumier i col·laboradors (Vuilleumier and Pourtois, 2007) en una revisió, apunten a un sistema de feedback i potenciació entre el sistema de percepció de cares bàsic (Còrtex occipital, girus fusiforme i

STS) i les àrees d'extensió. D'aquesta manera l'activació del girus fusiforme fins ara implicada en reconeixement de faccions invariables, és capaç d'augmentar en funció de l'expressió que es percep (suggerint una retroalimentació positiva des d'estructures límbiques) i també en funció de l'atenció (retroalimentació d'estructures parietals). Per altra banda, estudis amb potencials evocats amb estímuls d'expressions facials, han observat potencials evocats en àrees frontals en un interval de temps anterior als potencials generats per la percepció de cares en girus fusiforme (N170), i en correlació amb les expressions percebudes.

Així doncs el processament de les emocions és un sistema complex, el que implicarà que trobar l'origen de les anomalies del processament d'emocions quan aquest està alterat (en esquizofrènia en el nostre cas), serà també complex.

El paper exacte de l'amígdala, tot i que consistent en els paradigmes de processament emocional, continua sent controvertit.

L'amígdala és una estructura formada per diversos nuclis, rep aferències del tàlem, còrtex visual, còrtex prefrontal, hipocamp, així com activació noradrenèrgica a través del Nucli del Tracte solitari i del Locus Coeruleus. D'altra banda envia senyals a l'hipocamp, neocòrtex i caudat a través de l'estria terminal, i a l'hipotàlem, al tàlem, i al còrtex prefrontal i activa els sistemes colinèrgics.

L'amígdala ha estat implicada clàssicament en la detecció d'estímuls d'amenaça, jugant un paper important en el condicionament aversiu (mediat per por), és a dir, tant en el reconeixement com en l'aprenentatge de la por (LeDoux, 1995). Així inicialment, l'amígdala es va associar sobretot a trastorns d'angoixa (LeDoux, 1998). Alhora, diversos autors van observar dificultats en el reconeixement de les expressions facials de por en subjectes amb lesions en l'amígdala (Adolphs et al., 1994a). Estudis posteriors, utilitzant tècniques de neuroimatge funcional, van identificar activitat en l'amígdala, no només durant el reconeixement d'emocions de por, sinó també d'altres valències emocionals (Breiter et al., 1996; Morris et al., 1996; Haxby et al., 1996; Blair et al., 1999; Adolphs et al., 2000; Gur et al., 2002a; Morris et al., 1998). i inclús davant la presentació d'estímuls emmascarats dels que no arribem a ser conscients (Morris et al., 1999), evidenciant així una via més ràpida i menys específica en la detecció d'estímuls d'amenaça (Liddell et al., 2005).

De manera general la seva participació en diversos circuits com són el d'amença, estats d'alerta, memòria o altres funcions es va resumir en aportar el component emocional als estímuls externs o ambientals (Anderson and Phelps, 2002; Rasia-Filho et al., 2000) i propiciar respostes neurovegetatives i conductuals a aquests estímuls importants per a la supervivència de l'individu. Diversos estudis però, demostraren una major activació amigdalària en visualitzar expressions facials que en visualitzar escenes amb important component emotiu (Hariri et al., 2002; Paradiso et al., 1999), així com major activació també utilitzant paradigmes amb major realisme com per exemple expressions facials dinàmiques (Sato et al., 2004), que suggereixen una implicació més important de l'amígdala en situacions d'interacció social i sobretot interpersonal. Així, el paper de l'amígdala ha passat d'estar merament relacionat amb el processament de la por, a jugar un rol important en la cognició social. Els coneixements actuals permeten afirmar que l'amígdala té cert component de processament de les emocions de forma inconscient i fins i tot preatencional, el que li permet dirigir i enfocar les estructures relacionades amb el processament perceptiu a aquells estímuls de l'entorn que considera socialment més rellevants (Adolphs et al., 2006; Adolphs, 2008). Darrerament s'ha trobat una associació entre activació de l'amígdala i direcció de la mirada en la presentació d'expressions facials, recolzant encara més, el paper d'aquesta estructura en el rol social (Burnett et al., 2010; Redcay et al., 2010; Sato et al., 2010)

El coneixement del paper extens de l'amígdala en el processament dels contextos socials més enllà dels estímuls d'amença ha portat a diversos autors a estudiar la influència de factors diversos relacionats amb la seva activació hemodinàmica. Així diferents estudis han trobat una habituació de l'amígdala lligada al temps d'exposició de l'estímul (Fischer et al., 2003; Glascher et al., 2004; Wright et al., 2001; Breiter et al., 1996), una major activitat proporcional a la intensitat de l'estímul, major en expressions de por que de felicitat, i amb una influència del focus atencional (Glascher et al., 2004; Morris et al., 1998; Williams et al., 2005). Costafreda i col·laboradors fan un anàlisi exhaustiu dels estudis amb paradigmes emocionals i l'amígdala (Costafreda et al., 2008), conclouent que a) hi ha una activació tant durant la presentació d'emocions negatives com de positives, sent menor en les últimes, b) hi ha un efecte important de l'atenció amb una major activació amigdalària en visualització passiva que quan l'estímul emocional està

implicat en la tasca a realitzar, c) els estímuls de l'entorn, siguin visuals, auditius o gustatius augmenten més l'activació amigdalar que no pas els estímuls interns, el que reforça el paper de l'amígdala en la interacció entre individus, d) l'activació és major quan l'estímul està implicat en una tasca de condicionament aversiu i c) l'amígdala esquerra sembla més relacionada amb un major processament cognitiu de les emocions, mentre que la dreta està més implicada en un processament ràpid i primari.

2.2 Processament de les emocions en esquizofrènia: Estat de la qüestió.

El processament de les emocions inclou dos processos bàsics, la capacitat d'expressar les emocions mitjançant el codi de les expressions (encoding), i la capacitat de percebre les emocions dels demés mitjançant la interpretació del codi de les expressions (decoding).

Encoding Molts dels símptomes negatius de l'Esquizofrènia es relacionen amb el processament de les emocions. L'afecte embotat equivaldria a una disminució en l'expressió facial de les emocions. Estudis previs demostren disminució dels moviments facials espontanis, i manteniment d'aquells de control més voluntari, el que dona com a resultat una expressió d'aparença més forçada o més apagada (Mandal et al., 1998; Kohler and Martin, 2006). La reactivitat emocional a estímuls de l'entorn també està disminuïda, el que resulta en un contacte en ocasions menys sintònic.

Decoding: Percepció d'expressions facials en esquizofrènia En un nivell més superior hi hauria la percepció de les expressions facials dels demés. Estudis previs demostren també una dificultat en identificar expressions facials en els pacients esquizofrènics. La majoria dels estudis detecten un dèficit en la identificació d'expressions facials, de predomini en les emocions negatives, mentre que alguns estudis suggereixen que els pacients poden fàcilment discriminar entre expressions d'alerta (por, amenaça) i de no alerta (felicitat, tristesa), però presenten dificultats en discriminar dins d'aquests grups (Marwick and Hall, 2008; Mandal et al., 1998; Silver et al., 2009; Morris et al., 2009). Altres autors han argumentat que es tracta d'un dèficit generalitzat en el reconeixement d'expressions, però que es fa més palès en la por per ser la emoció més difícil, i pràcticament no s'aprecia dèficit en les expressions de felicitat per ser aquesta l'expressió més fàcil de reconèixer (Edwards et al., 2002).

De lo exposat en els dos paràgrafs anteriors se n'extreu que els pacients esquizofrènics tenen dificultats tant en expressar com en detectar expressions facials. Des del punt de vista de la teoria de les neurones mirall, podria resultar lògic que el dèficit primari seria el de l'expressió i secundàriament el de la identificació. (Schulte-Rüther et al., 2007).

Específic vs generalitzat cognitiu. Les hipòtesis dels anys 90 supeditaven els dèficits en percepció d'expressions facials en esquizofrènia a un dèficit perceptiu generalitzat dins del deteriorament cognitiu propi de la malaltia (Mandal et al., 1998). Teories més modernes apostaven per un dèficit en l'esquizofrènia a l'hora de percebre cares, tant a nivell d'identificació de trets invariables com de trets variables emocionals. Actualment la majoria d'autors postulen un dèficit concret en la percepció de les emocions en esquizofrènia, independent dels dèficits neurocognitius. (Kohler and Martin, 2006; Kucharska-Pietura et al., 2005; Penn et al., 2000; Marwick and Hall, 2008), tot i que alguns estudis suggereixen el contrari (Bozikas et al., 2004). Es pot veure una revisió amb alguns dels estudis més importants a la taula 7.3 a la pàgina 146.

De forma similar a altres dominis de la cognició social, el reconeixement d'expressions facials juga un paper important en el funcionament dels pacients amb esquizofrènia. Hooker i col·laboradors van demostrar una relació entre el dèficit en reconeixement d'emocions i el funcionament, correlació que no es produeix en considerar només el reconeixement d'identitats. (Hooker and Park, 2002; Kee et al., 2003). Altres autors han replicat resultats similars utilitzant altres mesures de discriminació d'emocions i de funcionament (Addington et al., 2006; Pan et al., 2009; Mueser et al., 1996; Poole et al., 2000; Brekke et al., 2007; Green et al., 2008; Kee et al., 2003). Una dificultat en interpretar l'estat emocional dels demés pot portar a no poder copsar les emocions dels demés hi per tant a un buit d'informació que ajudi a entendre una determinada situació o context. Aquesta manca de comprensió a la llarga podria portar a un desinterès per les interaccions socials, ja que el pacient no se sent segur en interaccionar amb els demés.

Per altra banda, una interpretació errònia de les emocions dels demés portaria a una distorsió de la situació i a interpretar erròniament les intencions dels demés. Aquest marc teòric s'ha pogut corroborar amb correlacions significatives entre dèficits en el reconeixement d'emocions i simptomatologia positiva i negativa en esquizofrènia (Johnston et al., 2008; Laroit et al., 2010).

Tret o estat: Dins de la bibliografia hi ha factors que suggereixen el reconeixement d'expressions facials com a marcador de tret de l'esquizofrènia, mentre que d'altres ho posen en dubte. Per una banda estudis previs han

demonstrat l'estabilitat dels dèficits al llarg de la malaltia (Addington et al., 2006; Wölwer et al., 1996) i la presència dèficits també en la identificació d'emocions en familiars de primer grau de pacients esquizofrènics (BEDIOU et al., 2007; Alfimova et al., 2009) , en subjectes durant el primer episodi psicòtic (Addington et al., 2006; Edwards et al., 2001) i en subjectes en risc de psicosis (Addington et al., 2008) mentre que d'altres no troben les alteracions en els familiars de pacients (S and Poustka, 2003) ni en subjectes en risc de psicosis (Pinkham et al., 2007), ni l'estabilitat del dèficit al llarg del temps (Kucharska-Pietura et al., 2005).

Un altre factor a tenir en compte és la relació entre alteració en la percepció d'emocions i clínica psicòtica en moments de descompensació (Gessler et al., 1989; Penn et al., 2000; Behere et al., 2009) com l'autorreferencialitat o la suspicàcia (Phillips et al., 2003b), la qual és fluctuant al llarg de la malaltia.

En general, predomina la opinió de marcador de tret de l'esquizofrènia, tot i que la major part dels autors accepten fluctuacions al llarg de la malaltia, sent aquest dèficit influenciable per l'entrenament, pel que ja ha estat assajat com a diana terapèutica en algunes intervencions psicològiques (Wölwer et al., 2005).

Influència dels fàrmacs antipsicòtics: Pel que fa a la influència del tractament farmacològic, estudis en primers episodis psicòtics són contradictoris trobant milloria (Behere et al., 2009) o no milloria amb el tractament antipsicòtic (Herbener et al., 2005). Un estudi amb pacients naives en primer episodi psicòtic tampoc trobà diferències en el reconeixement de les emocions després del tractament i un cop assolida la milloria clínica (BEDIOU et al., 2007). Estudis amb pacients ja medicats , no troben una diferència significativa entre fàrmacs (Penn et al., 2009), o petites diferències entre antipsicòtics típics i atípics (Fakra et al., 2009). Un estudi ha reportat escasses diferències entre controls i pacients en tractament amb clozapina (de Sousa and Hallak, 2008).

2.3 Neuroimatge de les emocions en Esquizofrènia.

Els estudis en neuroimatge funcional troben activació de les àrees implicades en el reconeixement i identificació d'emocions, bàsicament còrtex

occipital inferior, girus fusiforme, solc temporal superior i àrees límbiques com amígdala, Insula i hipocamp i còrtex prefrontal (Gur et al., 2007).

En comparar entre grups, la majoria dels autors troben alteracions en l'activació d'estructures límbiques, en especial l'amígdala, però la naturalesa d'aquestes alteracions pot semblar contradictòria entre diversos estudis (Marwick and Hall, 2008). La majoria dels estudis troben una disminució de l'activitat o falta de reclutament en les àrees límbiques implicades en la identificació de les emocions facials, en especial l'amígdala tant en tasques de "labelling" (Hempel et al., 2003; Gur et al., 2007, 2002b)), com en tasques de "matching" (Fakra et al., 2008) com de visualització passiva (Phillips et al., 1999; Williams et al., 2004a). Una minoria d'estudis troben una hiperactivació de l'amígdala en els pacients esquizofrènics en relació als controls a l'hora d'identificar expressions facials (Kosaka et al., 2002; Holt et al., 2006; Surguladze et al., 2006; Fernandez-Egea et al., 2009). Es pot veure una revisió dels estudis més importants i els seus resultats a la taula 7.3 a la pàgina 146. Malgrat les discrepàncies entre estudis, sí que sembla clar que els pacients esquizofrènics tenen un mal-funcionament de les àrees límbiques implicades en el reconeixement d'emocions. Els escassos estudis de seguiment, troben resultats poc congruents amb les hipòtesis prèvies, amb un augment de l'activació després de 4 setmanes de tractament i una disminució a les 8 setmanes (Blasi et al., 2009).

Els partidaris de la hiperactivació amigdalar sostenen que els pacients esquizofrènics tenen un mal-funcionament de les estructures límbiques implicades en reconeixement d'expressions facials, però de manera que tenen un augment d'activació amigdalar no només en percebre expressions de por, sinó també expressions facials neutres (Hall et al., 2008). D'aquesta manera els paradigmes que utilitzen expressions neutres com a tasca control fallarien a detectar l'augment relatiu de l'activació amigdalar en esquizofrènia, o fins i tot trobarien una disminució de l'activitat de l'amígdala en comparar-ho amb el grup control, mentre que les tasques que utilitzen estímuls més neutres en les tasques control sí trobarien un a hiperactivació amigdalar.

Aquesta hipòtesis lligaria amb la de *aberrant salience attribution*. La hiperactivació amigdalar conduiria a un mal-funcionament de la innervació glutamatèrgica cortico-accumbens (Grace, 2000), donant lloc a una hiperactivació en l'accumbens i un major estat d'alerta facilitat una des-

viació atencional dels pacients en vers estímuls no especialment rellevants (Marwick and Hall, 2008; Aleman and Kahn, 2005), i facilitant d'aquesta manera alguns dels símptomes positius de l'esquizofrènia que cursen amb hiperalerta. Alguns estudis amb PET han demostrat disminució de la hiperactivació d'estructures límbiques relacionades amb els símptomes psicòtics després d'iniciar tractament antipsicòtic i correlació d'aquests canvis amb la milloria clínica (Liddle et al., 2000).

De forma contrària, els partidaris de la hipoactivació amigdalar suggereixen una manca del control pel còrtex prefrontal en pacients esquizofrènics, de manera que el còrtex orbito-frontal, lliure de control inhibitori, inhibiria l'amígdala quedant aquesta hipoactiva (Brunet-Gouet and Decety, 2006; Aleman and Kahn, 2005).

Aquesta pèrdua de correlació inversa entre amígdala hipoactiva i còrtex prefrontal ha donat peu a explicacions que parlen de que el mal-funcionament en àrees amigdalar donaria lloc a que els pacients utilitzin altres estratègies per al reconeixement de les emocions. Així, en comptes d'utilitzar estratègies més configuracionals globals que impliquen el sistema especialitzat en la identificació d'expressions (girus fusiforme, amígdala, frontal inferior), utilitzarien estratègies basades en caràcters específics de la cara d'una manera més cognitiva (Fakra et al., 2008), reclutant altres àrees com el còrtex parietal inferior, precuneus o àrees frontals que s'han trobat hiperactives en pacients en relació a controls.

Altres partidaris de la hipoactivació amigdalar suggereixen la depressió dels circuits emocionals com a primària, fallant en donar aferents estimuladores al còrtex prefrontal com si deixessin d'enviar incentius o motivacions, i contribuint d'aquesta manera als símptomes negatius de l'esquizofrènia (Grossberg, 2000).

En resum, tot i que hi ha un consens sobre un mal-funcionament de les estructures límbiques en el reconeixement de les expressions i una probable repercussió tant en símptomes positius com en negatius de l'esquizofrènia i en el funcionament en aquests pacients, queden encara molts dubtes sobre la naturalesa d'aquest mal-funcionament. Aquestes troballes inconsistentes es podrien resumir en 1) àrees límbiques hipo i/o hiperactives en determinades situacions i 2) dependència de l'estat de la malaltia i dels símptomes que probablement van més enllà de diferències metodològiques entre estudis traduint una major complexitat del sistema. Una part

del nostre treball es centrarà en intentar donar llum a aquestes incògnites.

2.4 Teoria de la Ment en esquizofrènia: Estat de la qüestió.

ToM i Insight:

A part de la distinció clàssica entre símptomes positius i negatius en l'esquizofrènia, hi ha una evidència creixent que apunta a la manca de consciència de malaltia (dèficit d'insight) com a símptoma nuclear de la malaltia (Sevy et al., 2004). Més del 50% dels pacients afectes d'esquizofrènia neguen tenir la malaltia (Carpenter et al., 1976), és a dir, que presenten una manca d'insight. La manca d'insight pot comprendre l'absència de reconeixement i identificació dels símptomes propis de la malaltia, la negació de la malaltia per se, el no reconeixement de la necessitat de tractament i la manca d'atribució dels seus dèficits en el funcionament quotidià a la malaltia. El dèficit en insight s'ha associat en l'esquizofrènia amb una baixa adherència al tractament, un elevat nombre de recaigudes, un funcionament més pobre (Amador et al., 1994), i un major dèficit social i cognitiu.

La teoria de la ment (ToM) o mentalizing es basa en la capacitat d'atribuir estats mentals i intencions en els demés i en un propi (Ochsner et al., 2004). De fet, diversos estudis han trobat la participació de les mateixes estructures quan s'infereix el propi estat mental i quan s'intenta inferir l'estat mental de terceres persones (Gallagher and Frith, 2003). En concret, el còrtex prefrontal medial s'ha trobat activat en l'autoavaluació de l'estat mental d'alerta o plaer, el fet d'agradar o no agradar estímuls externs, reconeixement de la pròpia veu i cara, i el reconeixement de trets de la pròpia personalitat i atributs. A l'hora de percebre les intencions de tercers, el còrtex prefrontal medial s'ha trobat activat en el fet de jutjar moralment accions de terceres persones, percebre la direcció de la mirada, tasques que requereixen inferir les intencions de terceres persones a través de vinyetes, textos o animacions i jocs d'interacció que requereixen intentar anticipar les intencions de l'adversari (Ochsner et al., 2004).

Els pacients afectes d'esquizofrènia presenten un rendiment disminuït en les tasques de ToM o mentalizing (Sprong et al., 2007). Diversos autors han enllaçat aquesta idea, suggerint que la manca d'insight en l'esquizofrènia podria formar part d'un dèficit en funcions relacionades amb la Teoria de la Ment, de manera que el propi subjecte no arriba a ser conscient del seu estat mental alterat. Així alguns autors han definit la manca d'insight

des d'un punt de vista neuropsicològic de la Teoria de la Ment com a un dèficit en la meta-representació del mateix subjecte (Osatuke et al., 2007).

Per altra banda, els dèficits en el mentalizing també es poden enllaçar amb símptomes positius de la malaltia: un dèficit en el reconeixement de les intencions de terceres persones podria portar a atribuir erròniament intencions de perjudici a l'entorn, i per tant, crear un estat d'elevada suspicàcia i ser la base de les idees delirants de perjudici.

La manca de consciència de malaltia és present en les primeres etapes de la malaltia, i sembla tornar-se estable al llarg del temps presentant algunes fluctuacions en els períodes de recaigudes (Kemp and Lambert, 1995). Les correlacions entre el volum d'estructures del cervell i l'insight mitjançant anàlisi per voxel based morphometry (VBM) en les mostres de pacients esquizofrènics tractats durant llarg temps han obtingut resultats inconsistents (Shad et al., 2007a). A més, són pocs els estudis amb mostres de pacients en primer episodi psicòtic que estudiïn la correlació entre les anomalies estructurals en el cervell i a) consciència de malaltia i b) símptomes de la malaltia.

A nivell neurocognitiu, la manca d'insight s'ha associat de forma consistent amb dèficits en les funcions executives, en particular amb un rendiment deficient en el Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Shad et al., 2007b). Diversos estudis basats en pacients amb lesions cerebrals i estudis en neuroimatge han correlacionat el rendiment en el WCST amb una disfunció prefrontal (Milner, 1963; Berman et al., 1995; Demakis, 2003).

Alguns estudis de neuroimatge han demostrat una connexió entre l'insight en l'esquizofrènia i dèficits estructurals en les àrees prefrontals, especialment l'escorça prefrontal dorso-lateral (CPFDL), àrea que està implicada en les funcions avaluades per el WCST. Així, per exemple, estudis basats amb anàlisi per regió d'interès (ROI) han trobat correlacions entre la manca de consciència de malaltia (una de les dues dimensions clàssiques de l'insight, juntament amb l'atribució errònia dels símptomes) i el dèficit de volum en el girus frontal superior i mitjà en esquizofrènics llargament tractats (Flashman et al., 2001; Sapara et al., 2007). En el moment actual, alguns estudis suggereixen que aquestes anomalies ja són presents en les primeres fases de la malaltia, i així l'insight mesurat per l'Escala de valoració de la no consciència de trastorn mental (Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder, SUMD) també s'ha correlacionat inversament amb el

volum de substància grisa en CPFDL dret i còrtex orbito-frontal medial dret de subjectes en primer episodi psicòtic (Shad et al., 2007a).

Una de les limitacions més importants per a la investigació en esquizofrènia ha estat el fet d'estudiar subjectes amb llarg temps de tractament i d'evolució de la malaltia. Moltes de les troballes poden ser doncs atribuïdes al tractament farmacològic administrat o als efectes de la cronicitat del trastorn (aïllament social, estigma, hospitalitzacions perllongades, etc...) més que al naturalesa d'aquest. La utilització de mostres de pacients en primers episodis psicòtics en els camps concrets que ens ocupen també ha estat senyalada com a una de les futures directrius en diverses revisions (Williams, 2008; Edwards et al., 2002) , amb l'objectiu d'aclarir les causes de la heterogeneïtat en els resultats trobats en les mostres d'esquizofrènics crònics, ja que eviten el biaix de la medicació i del curs deteriorant de la malaltia.

En resum, diversos estudis suggereixen una similitud entre els processos d'inferència d'estats mentals propis i de tercers. A nivell funcional, molts autors han trobat que tots dos processos tenen en comú la participació del còrtex prefrontal medial. Al nostre entendre i en base a hipòtesi d'autors previs, la manca d'insight en l'esquizofrènia ofereix un model de dèficit en la inferència d'estats mentals propis, i a més, aquests pacients han mostrat de forma consistent dèficits en la inferència d'estats mentals de tercers. El nostre estudi, provarà de correlacionar anomalies estructurals en les regions que participen en tasques de mentalizing i la manca d'insight en pacients en primer episodi psicòtic.

2.5 Interrogants de l'estudi:

La revisió dels coneixements actuals del processament emocional i de la Teoria de la Ment en esquizofrènia deixa molts interrogants sense resoldre, alguns dels quals intentarem contestar amb els resultats de l'estudi.

1. Els resultats dels darrers estudis funcionals no són confluents en un patró d'activació dels circuits emocionals durant el reconeixement d'emocions en els pacients afectes d'esquizofrènia (Morris et al., 2009). Ans al contrari, durant els darrers anys han sorgit nous estudis que mostren una hiperactivació amigdalària, qüestionant així el patró d'hipoactivació que es creia predominant. Alguns autors han suggerit que les troballes prèvies d'hipoactivació eren només diferències relatives en utilitzar cares neutres que produïen hiperactivació com a tasca control (Holt et al., 2006), però aquesta hipòtesi no dona cobertura a molts dels estudis previs que mostraven hipo-funcionament amigdalària amb altres tasques control. L'efecte del tractament antipsicòtic així com el temps d'evolució de la malaltia diferent en cadascun dels estudis sorgeix doncs com a una possible explicació a la heterogeneïtat entre estudis. Així doncs, **quin és el patró d'activació de les estructures límbiques durant el reconeixement d'expressions facials en pacients en un Primer Episodi Psicòtic, on l'efecte confusor de la medicació i de l'evolució de la malaltia no és present?**
2. És aquest patró **variable en funció de l'estat i el tractament antipsicòtic?**
3. **Explica aquesta variabilitat els resultats aparentment contradictoris d'estudis previs?**
4. La manca de consciència de malaltia en l'esquizofrènia, present en més del 50% dels pacients i amb una implicació important sobre el pronòstic de la malaltia i el funcionament, s'ha relacionat amb les estructures prefrontals dorso-laterals. Tot i això, els estudis amb mostres de pacients molt heterogènies i sovint amb pacients amb un llarg temps d'evolució de la malaltia i tractament, ha portat a resultats en ocasions poc concloents i a proposar altres estructures implicades

també en la manca d'insight. A nivell teòric diversos autors han relacionat la manca de consciència de malaltia amb la Teoria de la Ment ⁴. Així, el còrtex prefrontal medial, associat consistentment amb les funcions de la Teoria de la Ment, s'ha proposat com a una estructura possiblement implicada en l'insight en esquizofrènia. **Quines són doncs les estructures cerebrals implicades en la consciència de malaltia en una mostra de pacients en primers episodis psicòtic?**

5. En els darrers deu anys multitud d'estudis han trobat alteracions estructurals en regions frontals i temporals en l'esquizofrènia. Els estudis en primers episodis psicòtics repliquen algunes d'aquestes troballes, però encara amb uns resultats poc congruents entre estudis degut a diferents mètodes de mesura, entre ells la utilització de mesures de concentració en comptes de volum. **Quines són doncs les anomalies volumètriques cerebrals en primers episodis psicòtics?**
6. Les alteracions trobades en primers episodis semblen ser de menor consideració que les de pacients amb una llarga evolució de la malaltia. Les hipòtesi neurodegeneratives de l'esquizofrènia recolzen una progressiva afectació de les estructures cerebrals responsables de l'evolució deteriorant de la malaltia. Alguns autors han trobat canvis estructurals en intervals d'entre 3 i 4 anys, però **hi ha canvis estructurals més immediats després del debut de la malaltia?**

⁴Entenem Teoria de la Ment, com a la capacitat d'inferir estats mentals de tercers i també del propi estat mental (Bora et al., 2007; Osatuke et al., 2007).

3 Objectius i Hipòtesis

3.1 Objectius i Hipòtesis Generals:

Aquest treball tracta d'esbrinar les bases anatòmiques i funcionals del processament emocional en l'esquizofrènia, i els canvis d'aquestes bases relacionades amb el tractament i la milloria de la malaltia. Per a tal objectiu es va dissenyar un estudi constituït en dos parts:

- a) La primera es centrà en l'estudi funcional de l'activació cerebral durant la realització d'un paradigma de discriminació d'emocions, i els canvis en aquest patró d'activació en relació al tractament i la millora clínica.
- b) La segona part es basà en l'estudi de l'estructura cerebral en el grup de pacients en primer episodi psicòtic en comparació a un grup control, els canvis estructurals relacionats amb el tractament i la millora clínica, i la correlació entre l'estructura i la simptomatologia clínica.

La nostra hipòtesi general és que els pacients en primer episodi psicòtic presentaven a) unes anomalies estructurals cerebrals, b) un patró funcional d'activació en el processament d'emocions diferent al del grup control, c) aquest patró funcional s'apropa al dels controls després del tractament, d) algunes de les anomalies estructurals es correlacionen amb part de la simptomatologia de la malaltia i es corresponen a regions implicades en dominis de la cognició social. D'aquesta manera el nostre estudi intenta esbrinar el paper del tractament i l'estat de la malaltia pel que fa al patró d'activació durant el processament d'emocions, i la implicació d'aquests resultats sobre les aparents contradiccions en els resultats de la bibliografia prèvia.

3.2 Objectius per estudi:

3.2.1 Estudi 1: Neuroimatge funcional:

1. Determinar el patró d'activació d'estructures cerebrals durant tasques de reconeixement emocional en pacients en primer episodi psicòtic.
2. Determinar els canvis en aquest patró d'activació en relació a la milloria clínica i el tractament farmacològic.

3.2.2 Estudi 2: Neuroimatge estructural

1. Determinar les estructures cerebrals relacionades amb la consciència de malaltia en primers episodis psicòtics.
2. Determinar les diferències estructurals cerebrals en pacients en primer episodi psicòtic en relació a controls sans.
3. Determinar els possibles canvis anatòmics immediats després de la milloria i el tractament antipsicòtic.

3.3 Hipòtesis inicials: ⁵

3.3.1 Estudi 1: Neuroimatge funcional:

1. Els pacients en primer episodi psicòtic presenten un patró d'activació durant les tasques de reconeixement emocional diferent al dels controls sans, amb una hipoactivació d'estructures límbiques en relació al grup control.
2. Els pacients en primer episodi psicòtic presenten uns canvis en el patró d'activació cerebral durant el reconeixement d'emocions després del tractament i la milloria clínica cap a al patró d'activació dels controls sans.

3.3.2 Estudi 2: Neuroimatge estructural:

1. Els pacients en primer episodi psicòtic presenten una correlació entre consciència de malaltia i volum de substància gris en estructures re-

⁵Les hipòtesis de treball formulades en termes d'hipòtesis nul·la es poden veure a l'apèndix [A.1](#)

lacionades amb la Teoria de la Ment i en altres estructures cerebrals ja descrites com a rellevants en la manca de consciència de malaltia en esquizofrènia, com són el còrtex prefrontal dorso-lateral (veure introducció [2.4 a la pàgina 35](#)).

2. Els pacients en primer episodi psicòtic presenten diferències volumètriques en estructures cerebrals en relació als controls sans de forma similar a les alteracions presents en pacients esquizofrènics de llarga evolució.
3. Els pacients en primers episodis psicòtics presenten petits canvis volumètrics en algunes estructures cerebrals després de la milloria clínica i el tractament farmacològic amb antipsicòtics.

4 Mètodes: Procediments.

Tal i com hem comentat en l'apartat d'objectius i hipòtesis, per tal d'esbrinar les bases anatòmiques i funcionals del processament emocional en l'esquizofrènia, i els canvis d'aquestes bases relacionades amb el tractament i la milloria de la malaltia, es van portar a terme dos estudis, un de neuroimatge estructural i un altre de neuroimatge funcional, amb un setting comú per a tots dos estudis.

4.1 Setting comú dels 2 estudis:

El nostre estudi es basa en la determinació del patró cerebral estructural i funcional durant tasques de reconeixement d'emocions en una mostra de primers episodis psicòtics que ingressaren al nostre hospital. Es realitzà una ressonància magnètica estructural i funcional als pacients en primer episodi psicòtic a) abans d'iniciar el tractament antipsicòtic, durant la fase de simptomatologia activa del primer episodi psicòtic i b) després del tractament, un cop assolida la milloria clínica. El mateix procediment es realitzà a un grup de subjectes control, amb un temps equivalent entre les dues adquisicions. A continuació es detallarà el disseny de l'estudi que, d'una manera gràfica queda representat a la figura [4.2 a la pàgina 51](#).

4.2 Subjectes:

Es van reclutar tots aquells pacients que ingressaren el nostre centre des de l'agost 2005 a l'agost 2007 per un primer episodi de característiques psicòtiques i que complien els següents criteris:

1. **Simptomatologia psicòtica positiva (deliris, al·lucinacions), absent abans dels 6 mesos previs** a l'ingrés: Aquest criteri es va imposar per a intentar incloure únicament pacients amb una evolució clínica breu, i així intentar evitar el biaix de la progressió de la malaltia.
2. Complir **criteris diagnòstics DSM IV (APA, 2000)** per a
 - a) Trastorn esquizofreniforme:
 - b) Esquizofrènia
 - c) Trastorn psicòtic breu
 - d) Trastorn esquizoafectiu(Veure criteris en Apèndix [A.2 a la pàgina 168](#)).

El diagnòstic es va fer a través d'entrevista estructurada SCID-I ([First, 1997](#)), aplicada passat el període de descompensació i en un període d'entre 1 mes i 6 mesos des de l'ingrés. En un inici, es van introduir tots els casos amb sospita en el moment de l'ingrés dels diagnòstics esmentats. Posteriorment es van excloure els que passada la descompensació no complien criteris de cap d'aquests diagnòstics.
3. **Absència de tractament antipsicòtic previ**, o dosis total acumulativa menor a 225 mg equivalents d'haloperidol. Criteri establert per a evitar el biaix de tractament antipsicòtic perllongat.
4. Absència de diagnòstic de trastorn afectiu primari (excloent trastorn esquizoafectiu).
5. Absència de criteris de dependència excepte per a nicotina. Aquest criteri permet evitar el biaix atribuïble tant a nivell funcional com estructural que l'ús de substàncies pot produir ([Squeglia et al., 2009](#)).
6. Absència d'antecedents de traumatisme craneo-encefàlic sever o patologia neurològica severa.
7. Edat: **Entre 18 a 30 anys**. Aquest criteri pretenia homogeneïtzar la mostra per a evitar barrejar diferents tipus de trastorns psicòtics que tenen edats d'inici diverses (p.ex Trastorn delirant o parafrènies).
8. Obtenció del consentiment informat escrit.

El grup control es reclutà a través d'anuncis a personal proper a la institució. Els criteris d'inclusió del **grup control**, eren els següents:

1. Absència de criteris diagnòstics segons SCID-I per a trastorns mentals actuals, sense antecedents de trastorns mentals severos en el passat.
2. Aparellament en conjunt al grup de pacients per edat, sexe i lateralitat.
3. Absència de criteris de dependència excepte per a nicotina.
4. Absència d'antecedents de traumatisme craneo-encefàlic sever o patologia neurològica severa.
5. Edat: Entre 18 a 30 anys.
6. Obtenció escrita del consentiment informat.

La mida de la mostra és secundària a l'obtenció raonable de pacients que compleixin els criteris esmentats en un període raonable no excessivament llarg (2 anys), donat que la incidència de primers episodis és reduïda (mínim de 10 subjectes per grup). Altres estudis en neuroimatge utilitzen mostres de mida similars o inclús inferiors, obtenint resultats significatius i aportant informació per a l'estudi del trastorn ([Surguladze et al., 2001](#); [Braus et al., 2002](#); [Kosaka et al., 2002](#); [Liddle et al., 2000](#); [Schneider et al., 1998](#)). El fet de que l'anàlisi principal sigui amb variables relacionades amb la neuroimatge (matrius de dades, vòxels, etc...) possibilita que s'obtinguin diferències significatives amb mostres reduïdes. Cal entendre que, en el cas de la neuroimatge funcional, de cada subjecte se n'obtenen unes 100 imatges per sessió, i cada imatge es divideix en centenars de vòxels, el que incrementa substancialment el número d'imatges a comparar, reduint els resultats atribuïbles a l'atzar. Per altra banda també s'incrementa el risc de comparacions múltiples que es comentarà en l'apartat de mètodes de l'anàlisi d'imatges.

Inicialment es van reclutar 23 pacients que ingressaren per un primer episodi psicòtic i que complien els criteris d'inclusió. D'entre aquests, 1 dels subjectes no va poder entrar a l'estudi per contraindicació de la realització de la ressonància magnètica (portadora de pròtesis dentàries de

material ferromagnètic), un altre subjecte finalitzà l'estudi però la primera adquisició tant estructural com funcional no fou vàlida por excés de moviment i interrupció de la prova, dos subjectes més no van poder realitzar la primera adquisició per motius tècnics (no funcionalitat de la màquina el dia de l'exploració). Un cinquè subjecte tampoc va poder concloure la segona adquisició, mentre que sí va poder realitzar la resta del protocol. Tres subjectes més no van poder realitzar la segona exploració per perdre el seguiment després de l'alta hospitalària. En total es van poder recollir un total de 21 primeres adquisicions i 20 segones adquisicions. Com hem comentat anteriorment, es realitzen dos tipus d'estudi, un de funcional a partir de l'adquisició de la seqüència funcional que s'explicarà més endavant, i un d'estructural a partir de la seqüència estructural. Aquesta última s'analitzà de dos maneres. Per a l'estudi comparatiu entre grups i esbrinar les àrees relacionades amb la simptomatologia clínica es va utilitzar la metodologia Voxel Based Morphometry, que s'explicarà més endavant en l'apartat d'anàlisi de les imatges (secció 5.2.2). Mentre que per a la comparació dels canvis estructurals al llarg del temps s'utilitzà l'anàlisi per Tensor Based Morphometry, que també s'explica a la secció d'anàlisi de les imatges (veure secció 5.2.3 a la pàgina 63). La figura 4.1 a la pàgina següent mostra un esquema dels subjectes inicials i els que participen en cadascun dels apartats de l'estudi. Les diferències en número de subjectes entre els estudis es deuen a artefactes d'adquisició en les seqüències funcionals o estructurals, que fan que les imatges no siguin aprofitables per a un o altre estudi, i són per tant atribuïdes a l'atzar.

4.2.1 Dades socio-demogràfiques:

Les característiques socio-demogràfiques dels subjectes reclutats d'acord amb la figura 4.1 es descriuen a la taula 4.1. Les edats mitjanes es mantenen similars en les diferents submostres, rondant els 24 - 25 anys, per a cada anàlisi, sense que en cap d'ells apareguin diferències significatives entre grups, estant tots els subjectes dins dels intervals d'edat més freqüents d'inici d'esquizofrènia (Veen et al., 2004; Gorwood et al., 1995). D'altra banda, la clàssica edat d'inici més tardana en dones (DeLisi, 1992; Gorwood et al., 1995) es confirmà també en el nostre estudi, amb una edat

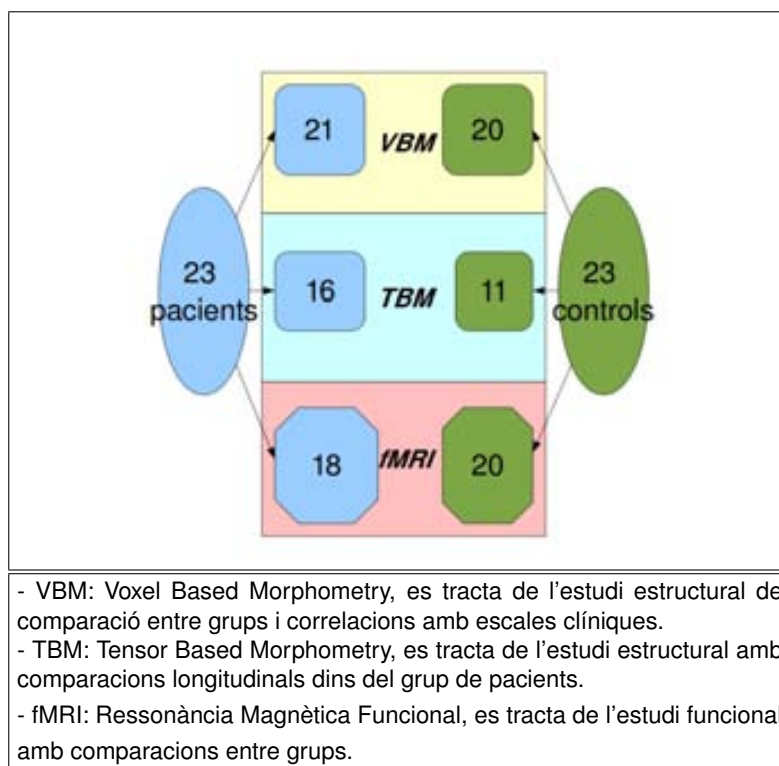


Figura 4.1: Esquema de subjectes participants en l'estudi

d'inici en el grup de pacients homes de $23,15 \pm 4,3$ anys, i en les dones de $26,10 \pm 3,8$ anys (resultats no mostrats a les taules). Tot i això les diferències d'edat entre sexes dins del grup de pacients no resultaren significatives ($p=0,105$). En el grup control també es reproduïren aquestes diferències d'edat entre sexes ($23,73 \pm 4,5$ en els homes vs. $25,92 \pm 3,6$ anys en les dones, $p=0,208$, no significativa).

Pel que fa a la proporció homes/dones, tampoc es troben diferències significatives entre grups en cap de les submostres, sent en tots els casos la proporció d'homes propera al 50%. La majoria dels pacients i controls estaven solters, menys d'una cinquena part estaven o bé casats o aparellats o bé divorciats o separats. Tampoc en aquest cas hi havia diferències entre grups en cap de les submostres.

Pel que fa al nivell educatiu, tots els pacients i controls havien finalitzat els estudis bàsics. Quant als estudis superiors, entre el 82 i el 91% dels controls havien realitzat i finalitzat estudis de batxillerat, en front del 33 al 47% en el grup de pacients en primer episodi psicòtic. Aquestes di-

Taula 4. 1 : Característiques socio-demogràfiques de pacients y controls

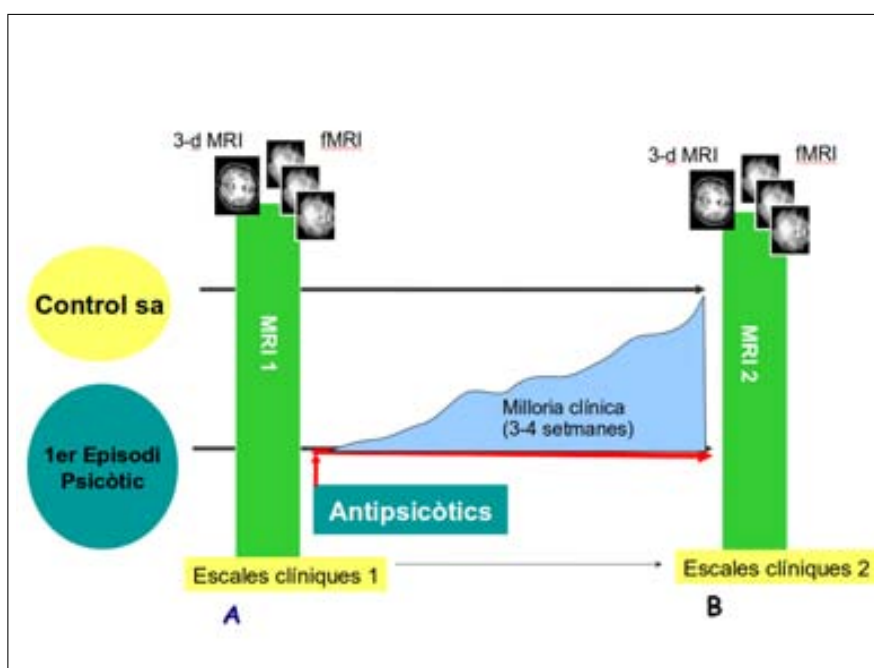
	Mostra inicial			VBM			TBM			fMRI		
	Control	Pacients	Test (t-test / Chi-s / Kendall)	Control	Pacients	Test (t-test / Chi-s / Kendall)	Control	Pacients	Test (t-test / Chi-s / Kendall)	Control	Pacients	Test (t-test / Chi-s / Kendall)
n	23	23		20	21		11	16		20	18	
Edat, anys (mitja ± DE)	24,9 ± 4,1	24,4 ± 4,3	0,35	25,3 ± 3,7	24,8 ± 4,3	0,47	24,1 ± 3,0	24,8 ± 4,9	-0,40	24,5 ± 4,2	25,1 ± 4,9	-0,28
sexe (% homes)	48%	57%	0,35	40%	57%	1,21	46%	56%	0,30	55%	53%	0,00
Estat civil (% solters)	83%	87%	0,17	85%	90%	0,29	100%	88%	1,49	100%	87%	1,59
Estudis bàsics (% finalitzats)	100%	100%	NA	100,00%	100%	NA	100%	100%	NA	100%	100%	NA
Estudis batxillerat (% finalitzats)	91%	39%	13,80	90%	33%	13,82	81,8%%	43,8%%	3,91	82%	47%	3,31
Lateralitat (% dretans purs)	100%	100%	NA	100%	100%	NA	100%	100%	NA	100%	100%	NA

ferències entre grups eren significatives en totes les submostres. El 100% dels subjectes eren dretans d'acord amb els resultats de les puntuacions a l'escala d'Annet.

4.3 Disseny de l'estudi:

4.3.1 Esquema general de l'estudi:

Figura 4.2: Esquema del disseny de l'estudi



Els pacients que ingressaven per un primer episodi de característiques psicòtiques i amb els criteris d'inclusió especificats anteriorment (veure inici apartat "Subjectes" a la pàgina 45), efectuaven tractament farmacològic per al control de les alteracions conductuals i del son que poguessin presentar fins a la realització de la primera exploració de neuroimatge (abans de les 72 hores d'ingrés). Aquest tractament provisional es portà a terme amb hipnosedants via oral (majoritàriament cloracepat dipotàssic a dosis entre 10 i 75 mg/dia). Altres estudis en diferents centres hospitalaris han demostrat eficàcia en quan a control de les alteracions conductuals durant

els primers dies mitjançant medicació ansiolítica (Braus et al., 2002; Jaspers and Ebert, 1994; Castelao et al., 1989; Mesotten et al., 1989; De et al., 1986; Liddle et al., 2000; Barch et al., 2001). En cas d'evidenciar-se manca de control de les alteracions conductuals o presència de risc per al propi pacient o per a d'altres persones que no es pugui controlar amb medicació ansiolítica, el protocol contemplà l'inici de medicació antipsicòtica de forma immediata i l'exclusió del pacient de l'estudi. Durant la primera visita a planta es realitzava l'avaluació clínica de rutina i el diagnòstic de sospita. Després de comprovar el compliment dels criteris d'inclusió a l'estudi es proposava la participació en l'estudi i s'obtenia el consentiment informat. Seguidament es realitzava l'avaluació clínica detallada a través d'escala clíniques i la prova de neuroimatge. Aquesta consisteix en l'adquisició d'imatges cerebrals per Ressonància Magnètica durant la realització d'un paradigma visual de discriminació d'emocions. Un cop realitzada la primera exploració de neuroimatge (primers dies de l'ingrés), s'introduí la medicació antipsicòtica pautada segons criteris clínics per l'equip especialista que s'encarregava del seguiment i tractament del pacient durant l'ingrés (veure esquema dels procediments a la figura 4.2 a la pàgina anterior). En l'apartat de resultats es detallen els tractaments farmacològics. Un cop assolida la milloria clínica, es procedí a la segona avaluació, que consistia de nou en l'administració de les escales clíniques i la realització de la segona exploració de neuroimatge idèntica a la primera. De nou, en l'apartat de resultats s'esmentaran els detalls tant de les puntuacions de les escales clíniques com dels períodes entre les dos adquisicions. Abans de 6 mesos de l'exploració inicial, els pacients eren re-avaluats pel que fa al diagnòstic.

4.3.2 Mesures clíniques:

L'avaluació clínica es va realitzar amb els següents instruments: la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) validada a l'espanyol (Peralta and Zorita, 1994) per tal d'avaluar la simptomatologia psicòtica positiva i negativa de l'esquizofrènia ⁶, l'Escala de Mania de Young també validada

⁶Tot i que alguns autors han suggerit la presència d'altres factors derivats de la PANSS (Bell et al., 1994; van der Gaag et al., 2006), la major part de la bibliografia segueix considerant els tres factors originals (positiva, negativa i psicopatologia general) com a vàlids (Lui et al., 2009a; Findling et al., 2008; Liu et al., 2009; Schennach-Wolff et al., 2010; Ertugrul and Ulug, 2002; Reig et al., 2010). Per tant, per tal de facilitar una millor comparació amb altres estudis, es va decidir utilitzar els tres factors clàssics de la PANSS.

al espanyol (Colom et al., 2002) per a descartar simptomatologia afectiva maníaca, l'Escala de Calgary per a esquizofrènia per a mesurar la clínica depressiva (també amb versió validada a l'espanyol) (Sarró et al., 2004) i l'escala de *Clinical Global Impression* per a esquizofrènia (CGI-SCH) (Haro et al., 2003) per a avaluar la clínica global. Per a l'avaluació de la consciència de malaltia es va utilitzar la suma dels tres ítems inicials de la *Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder* (SUMD), versió validada al espanyol (Ruiz et al., 2008), que mesuren consciència de patir el trastorn, consciència sobre els efectes del tractament i consciència sobre les conseqüències del trastorn. Es va optar per aquesta mesura global de l'insight, per tal d'evitar entrar en considerar diferents dimensions sobre les quals no hi ha un consens clar⁷.

Tal i com hem esmentat anteriorment, aquestes avaluacions clíniques es van realitzar per un resident en psiquiatria de tercer any i un adjunt de psiquiatria entrenats en l'administració d'escala, en els moments de l'ingrés i un cop assolida la milloria clínica. Aquesta milloria clínica es definí per la reducció en la puntuació de la PANSS (subescala positiva) igual o superior al 50% de la puntuació inicial, punt de tall que té un consentiment establert i és d'ús habitual en assajos clínics (Leucht et al., 2005). Les avaluacions clíniques coincidiren amb el dia de l'exploració de neuroimatge més/menys un dia (veure esquema en la figura 4.2 a la pàgina 51).

Així mateix un recull de dades socio-demogràfiques, antecedents mèdics i familiars i història toxicològica es realitzà durant l'estada a l'hospital. Un cop finalitzat l'ingrés, i amb un temps no inferior a 1 mes ni màxim de 6 mesos, es procedí a l'avaluació retrospectiva i confirmació dels diagnòstics a través d'una entrevista estructurada amb criteris DSM IV (Structured Clinical Interview for DSM IV Disorders, SCID) (First, 1997).

⁷A la bibliografia no hi ha un consens clar sobre les mesures i les possibles dimensions del que s'anomena insight. Així doncs alguns autors diferencien entre consciència de símptomes i atribució dels símptomes a la malaltia (Amador et al., 1991), mentre que altres consideren també actituds davant el tractament, l'habilitat per a poder considerar altres punts de vista de la malaltia, o inclús aspectes més cognitius i d'adherència al tractament (David, 1990). Malgrat les divergències, alguns autors han proposat que diferents elements de l'insight poden mesurar el mateix ja que estan altament correlacionats (Osatuke et al., 2007). Per aquest motiu, i per a permetre una més fàcil interpretació dels resultats, vam decidir avaluar l'insight de forma generalitzadora considerant la suma dels 3 primers ítems de la SUMD.

4.4 Neuroimatge

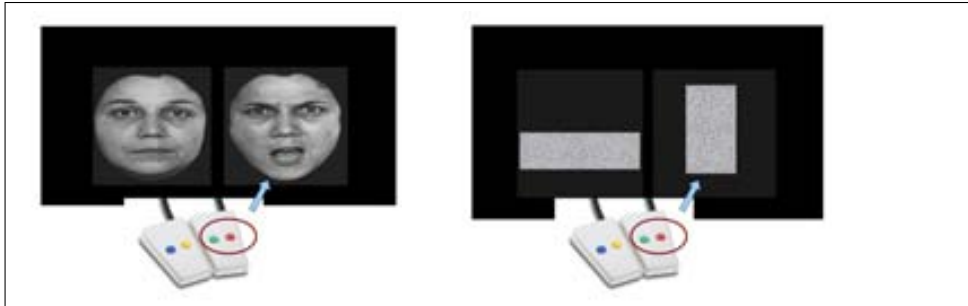
4.4.1 Tasca de Discriminació d'expressions facials:

Tots els subjectes varen ser sotmesos a una exploració de ressonància magnètica estructural i funcional durant la qual visualitzaren un paradigma de discriminació d'expressions facials. En el grup de subjectes en primer episodi psicòtic es realitzen dues proves de neuroimatge, una durant els primers dies de l'ingrés en estat lliure de fàrmacs antipsicòtics, i l'altra un cop assolida la milloria clínica de l'episodi amb tractament farmacològic amb fàrmacs antipsicòtics. El grup control realitzà també dues proves de neuroimatge separades per un temps equivalent al dels subjectes pacients.

El paradigma és similar a altres estudis amb neuroimatge funcional i expressions facials en pacients esquizofrènics (Gur et al., 2002b; Kosaka et al., 2002), i s'utilitzen les imatges d'expressions facials en tonalitats de grisos d'Ekman (Ekman and Friesen, 1976), àmpliament utilitzades en altres estudis.

La tasca que han de fer els subjectes durant l'exploració de neuroimatge i dins de l'escàner consisteix en seleccionar la imatge més emotiva d'un parell d'imatges que es presenten simultàniament, indicant-ho a través d'un dispositiu de botons situat a cada mà. Aquesta tasca s'alterna amb una tasca control que consisteix en la presentació de dos rectangles de forma simultània, on s'ha d'indicar (mitjançant el mateix mecanisme que en els blocs de tasca activa), quin dels dos és el que està en posició vertical. Tot i que alguns estudis han determinat l'activació de l'amígdala en paradigmes on el reconeixement de les emocions era implícit, el reconeixement explícit sembla activar en major grau les estructures límbiques (Gur et al., 2002a). La figura 4.3 mostra una representació gràfica de la tasca activa i la tasca control.

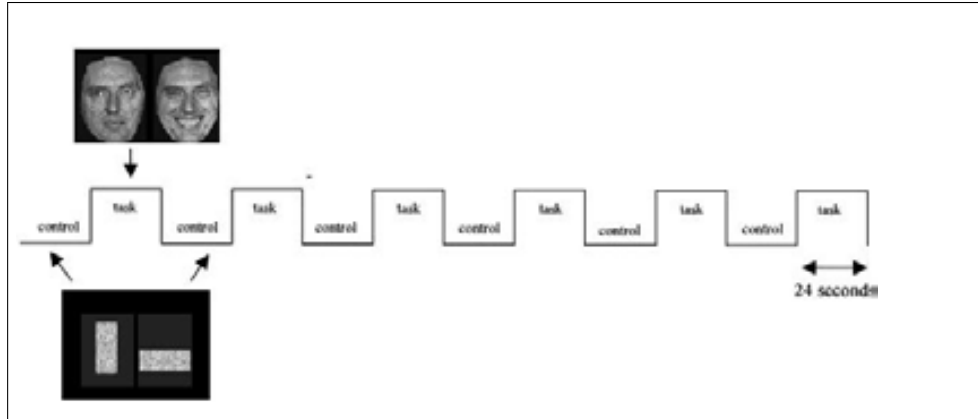
Figura 4.3: Tasca activa i tasca control del paradigma funcional



El paradigma va ser confeccionat amb el software informàtic *Presentation@*, (Neurobehavioral Systems Inc., Albany, California, USA; *Version 0.55*, www.neurobs.com). El rendiment de la tasca és mesurat pel mateix software *Presentation@*, que permet determinar les respostes correctes així com el temps de resposta en cada una de les tasques.

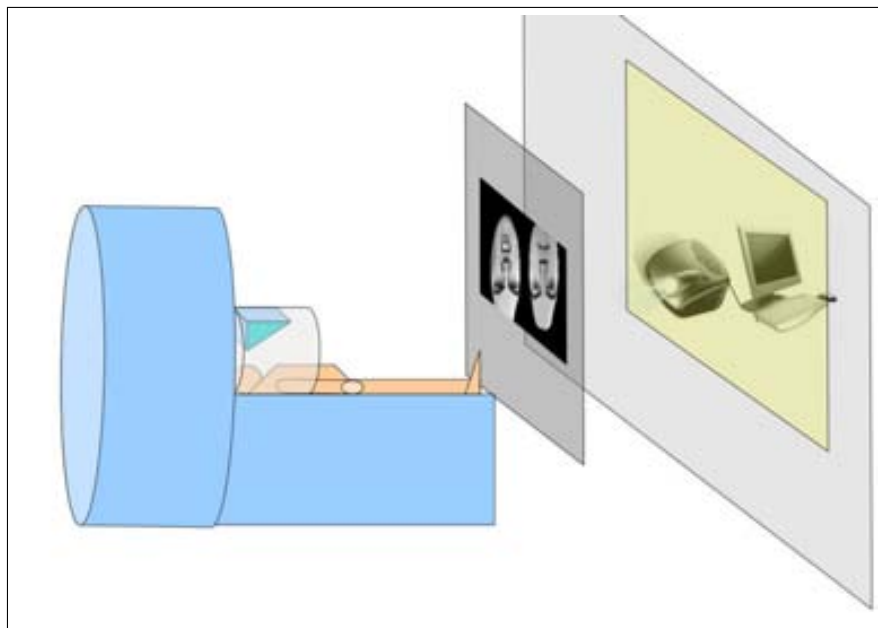
El paradigma consisteix en 12 blocs, 6 de control i 6 de tasca activa, amb una durada de 24 segons per cada bloc. Durant els blocs de tasca es presenten imatges constituïdes per una expressió facial emotiva (positiva; felicitat o negatives; ira, por, fàstic) junt amb una expressió facial neutra, cadascuna a un costat de la pantalla i presentades a la vegada. Del total dels 6 blocs de tasca activa, 3 estan constituïts per parells d'imatges amb emocions negatives i 3 per emocions positives. En cada bloc de tasca es presenten 8 imatges, amb una durada de 2700 ms per imatge i 300 ms entre imatges. Amb un interval inicial de 6 segons en pantalla en blanc, en resulta una durada total de 5 minuts exactes. La figura 4.4 mostra un esquema del disseny del paradigma.

Figura 4.4: Disseny de blocs de la tasca



Les imatges són presentades a través d'un mirall situat a l'interior de l'aparell de ressonància magnètica que reflecteix les imatges invertides d'un vídeo-projector. Aquest, projecta les imatges presentades per un ordinador portàtil PC que manega la presentació dels estímuls (veure esquema en figura 4.5).

Figura 4.5: Presentació d'imatges i adquisició en l'escàner



4.4.2 Adquisició de les imatges:

Durant cada adquisició es van obtenir dos tipus diferents de seqüències: Primer una seqüència estructural en T1, amb el pacient immòbil i sense realitzar cap tasca, per tal d'obtenir un volum cerebral d'alta definició anatòmica. Després, una seqüència funcional que s'adquiria mentre el pacient realitzava la tasca de discriminació emocional dins la màquina. D'aquesta manera s'obtingueren un total de 100 volums cerebrals funcionals al llarg de tota la tasca.

Seqüència estructural: Les imatges cerebrals s'adquireixen amb un aparell d'escàner Phillips de 1.5 Tesles. Els paràmetres d'adquisició de les imatges estructurals foren una seqüència T1 axial amb un temps de repetició (TR) de 18ms., un Echo Time (TE) de 4.6, TI: 360, Flip angle: 30, Bandwidth: 35, un camp de visió (Field of View, FOV) de 22.0 cm, sobre una matriu Matrix: 256 x 256 vòxels. Cada imatge estava constituïda per 100 talls, amb un gruix cadascun de 1,4mm, i un "gap" entre talls de 0 mm. Tot plegat resultava amb una mida de vòxel per a les imatges estructurals de 0,859x0,859x1.4 mm³.

Seqüència funcional: Els paràmetres d'adquisició de les imatges funcionals foren a través d'una seqüència SPGR, amb un temps de repetició de 3 segons, un Echo time de 50ms, sobre una matriu de 64x64 vòxels. Cada imatge estava constituïda per 30 talls coronals de 4.0mm de gruix, amb un gap de 0mm, adquirits des de dalt cap a baix. Tot plegat resultava en una mida de vòxel de 3,59x3,59x4 mm³.

5 Mètodes: Anàlisi:

5.1 Anàlisi de dades quantitatives estàndards:

L'anàlisi de les dades socio-demogràfiques, clíniques i de rendiment de la tasca funcional es van realitzar amb el paquet estadístic SPSS 16.0 (SPSS for Windows Rel 16.02, SPSS Inc, Chicago IL.), utilitzant l'estadístic t-Student per a comparar mitjanes entre dades quantitatives i Chi quadrada per a comparar dades qualitatives sempre i quan es complissin els criteris d'aplicació. Quan no es complien, s'utilitzaren proves no paramètriques. Per a l'anàlisi del rendiment de la tasca es van realitzar 2 comparacions de les mitjanes a través de l'anàlisi ANOVA. Primer, considerant el temps de resposta, es va construir una ANOVA 2x2x2, considerant grup (pacients vs controls) x sessió (pre vs post) x tasca (activa vs control). Segon, considerant el rendiment en cada tasca es va construir una ANOVA 2x2x5, considerant grup (pacients vs controls) x sessió (pre vs post) x tasca (control, expressions de ira, fàstic, por, felicitat). Posteriorment es realitzaren els contrastos un a un allà on es trobaren diferències significatives.

5.2 Anàlisi de les imatges:

Les imatges s'analitzaren amb el programari estadístic SPM5 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK), que utilitza la matriu del software Matlab (The Mathworks Inc., Natick, Massachusetts, USA).

Es van realitzar un total de tres tipus diferent d'anàlisis:

Primer, per a mesurar les diferències estructurals entre grups es va realitzar un anàlisi vòxel a vòxel de les imatges estructurals (Voxel Based Morphometry, VBM), que permet contemplar diferències entre grups tenint en compte la totalitat del cervell, sense haver de focalitzar prèviament en àrees determinades.

Segon, per a mesurar les diferències estructurals entre els moments abans i després del tractament en el grup de pacients, es va utilitzar un anàlisi Tensor Based Morphometry (TBM) que considera l'anatomia de cada subjecte individual i la mitjana de les diferències entre els dos moments trobades en cada subjecte.

Tercer, per a mesurar les diferències en el patró d'activació entre grups durant la realització de la tasca emocional, es va utilitzar un model general lineal que considera la resposta hemodinàmica observada en les imatges funcionals com a variable dependent, i les característiques del paradigma i la resposta hemodinàmica teòrica junt amb altres paràmetres de correcció de moviment, etc.. com a variables independents.

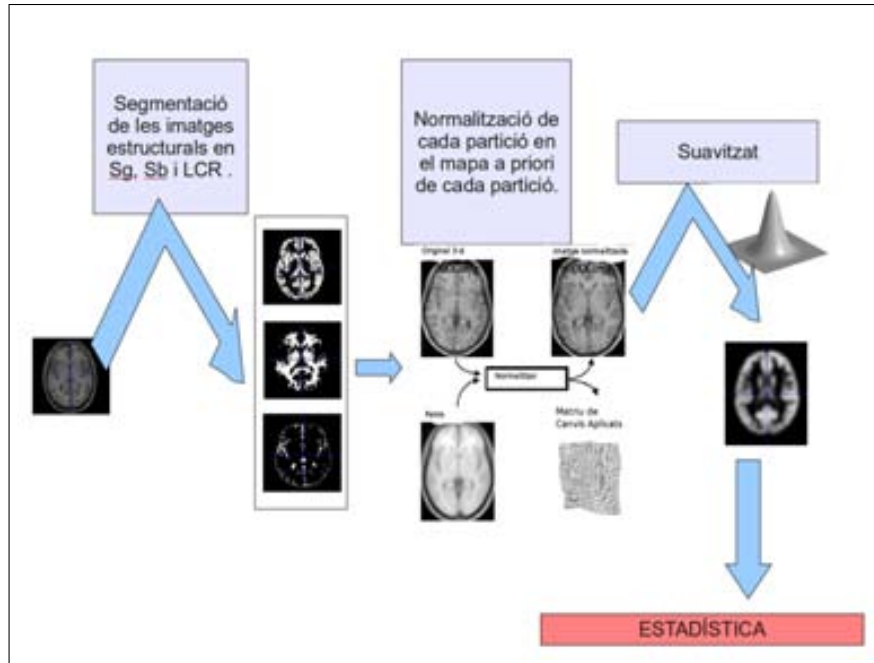
A continuació es detallaran els passos per a cadascun dels anàlisi.

5.2.1 Pre-processat de les imatges estructurals:

Abans de poder realitzar l'anàlisi de les imatges, aquestes han de ser sotmeses a un pre-processat per a estandarditzar les imatges i així poder comparar imatges de diferents subjectes.

Totes les imatges estructurals van ser inicialment visualitzades per a descartar artefactes durant l'adquisició. Posteriorment es van re-alinear en l'eix entre les comissures blanca anterior i gris posterior (AC-PC). En un segon pas les imatges van ser segmentades en els diferents teixits de substància gris, substància blanca i líquid cefaloraquídi mitjançant el procediment de l'SPM5 que considera la probabilitat de cada vòxel de pertànyer a una de les tres segmentacions segons la tonalitat del vòxel i la posició del vòxel en els mapes de probabilitat a priori facilitats pel propi programari SPM5. Un cop obtingudes les tres particions per a cada subjecte, aquestes van ser normalitzades en l'espai MNI (Montreal Neurological Institute) segons els paràmetres derivats de la segmentació i modulades per tal de convertir els canvis de densitat en canvis de volum. Finalment van ser suavitzades amb un kernel gaussià de 8 mm. Una explicació detallada dels procediments de VBM es pot trobar a l'article d' Ashburner i cols. ([Ashburner and Friston, 2000](#)). En el nostre estudi vam utilitzar les adaptacions a la versió SPM5 segons Ashburner i que estan resumides en la figura [5.1 a la pàgina següent](#). La diferència principal és la utilització de la Segmentació Unificada, procediment del SPM5, el qual integra en una mateixa funció els procediments de segmentació i normalització de les imatges. De nou, una explicació detallada d'aquesta modificació es pot trobar a Ashburner i cols ([Ashburner and Friston, 2005](#)).

Figura 5.1: Esquema Aplicació protocol VBM per a SPM versió 5



Sg: Substància gris; Sb: Substància blanca; LCR: Líquid Cefaloraquidi;

La quantificació dels volums cerebrals totals (TBV), de substància blanca, de substància gris i de líquid cefaloraquidi van ser obtinguts mitjançant l'script sobre MATLAB dissenyat per J.Ashburner i aplicat sobre les imatges estructurals segmentades i no normalitzades. Bàsicament l'script suma tots els vòxels en la imatge segmentada i els multiplica pel seu volum (Ashburner, 2002).

5.2.2 Comparació estructural entre grups: Anàlisi per Vòxel Based Morphometry (VBM):

Es va construir un model general lineal amb cadascuna de les segmentacions pre-processades segons l'apartat anterior (substància blanca, substància gris i líquid cefaloraquidi), utilitzant les variables de sexe, edat i volum total de substància gris com a covariables i la variable grup com a variable independent principal. Així es va decidir, donat a procediments similars en anteriors estudis i a les diferències morfològiques conegudes segons edat, sexe i volum cerebral. Només aquells vòxels amb un valor absolut major de 0.1 (probabilitat de pertànyer a substància gris superior a 0.1) van ser

considerats per a l'anàlisi per tal d'evitar teixit extra-cranial.

Per a un major detall: El model general lineal en VBM es basaria en una equació del tipus $Y = BX + E$, on "Y" és el volum en cada vòxel de substància gris (resultat del pre-processament de les imatges), "X" són les variables que determinen el model, en aquest cas: grup, edat, sexe i volum total de substància gris, "B" (beta) és el factor per a cadascuna d'aquestes variables, que les multiplica, i "E" és l'error o residuals, que és la quantitat de variabilitat de "Y" que no pot explicar el model.

El programa SPM calcula els paràmetres "B" (beta) d'aquells models que s'ajusten més a la predicció de la variable depenent, a través de maximitzar el logaritme de la verosimilitud, és a dir, a través de minimitzar les diferències entre els valors que dona el model i els valors observats.

Un cop calculats els paràmetres beta, el programa permet realitzar contrastos entre els diferents grups. D'aquesta manera vam realitzar contrastos t-test entre grups.

D'altra banda, en el grup de pacients vam realitzar anàlisis de correlació entre el volum de substància gris i les puntuacions en les escales clíniques per intentar esbrinar quines són les àrees cerebrals relacionades amb la simptomatologia. Es van realitzar correlacions per separat per a la subescala de símptomes negatius de la PANSS, i els tres ítems globals de la SUMD. Per a aquest propòsit es van generar dos models de regressió múltiple utilitzant l'edat, sexe i volum total de substància gris com a covariables, i les puntuacions de les escales (PANSS i SUMD) en cadascun dels models també com a covariables a correlacionar amb el volum cerebral vòxel a vòxel.

No es varen realitzar correlacions amb la subescala positiva de la PANSS, per considerar els símptomes positius com a altament dependents de l'estat de la malaltia, i en conseqüència, variables i difícilment correlacionables amb anomalies estructurals. Per altra banda, també varem limitar el nombre d'anàlisi per a evitar resultats poc consistents i deguts a múltiples tests.

Els mapes de probabilitat resultants es van filtrar per a una $p < 0.001$ i una mida mínima de clúster de 100 vòxels. Posteriorment es va aplicar una correcció per a extensió de clúster no-estacionària, utilitzant les eines de VBM5.1 de les eines dissenyades per Gaser i col·laboradors per a SPM 5 ([Hayasaka et al., 2004a](#)).

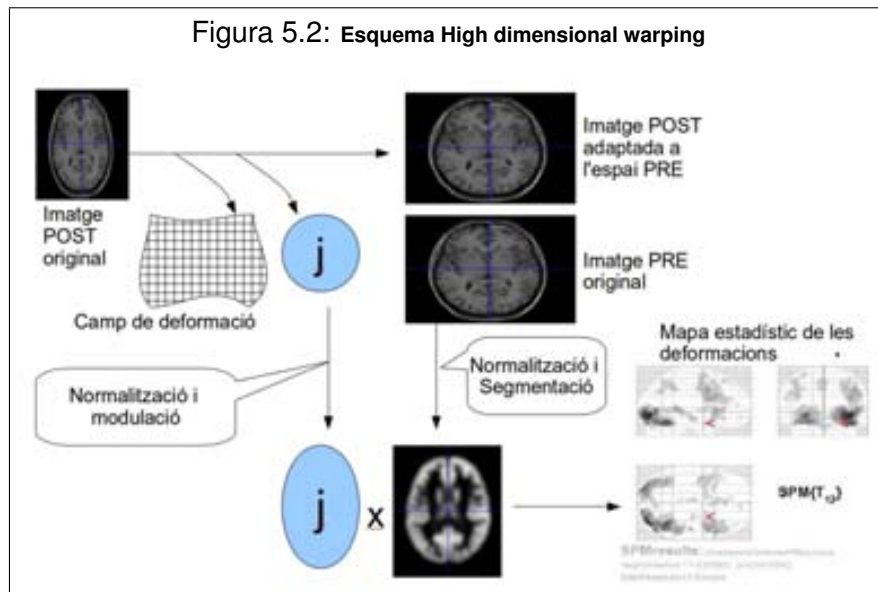
En tots els casos, els mapes de probabilitat (SPM) es van mostrar

superposats a una imatge estructural estàndard disponible en el repositori de l'SPM5. Les coordenades MNI dels vòxels més representatius de cada clúster es van fer correspondre amb les àrees cerebrals d'acord als models i regions del programari informàtic MRICron® (Chris Roden, www.mricron.com Version Beta 7 Oct 2007). Les àrees de substància blanca es van anomenar segons les regions especificades en l'atles de substància blanca d'Hermoye i col·laboradors. (Hermoye et al., 2008). Les regions de líquid cefaloraquídi es van especificar segons els atlas anatòmics estàndards.

5.2.3 Comparació longitudinal de les imatges estructurals: L'Anàlisi de Tensor Based Morphometry (TBM):

Com hem comentat anteriorment, l'anàlisi de Tensor Based Morphometry permet fer una comparació intrasubjectes del volum de substància gris adquirit en dos moments diferents, tenint en compte els canvis volumètrics produïts en cada subjecte i no només la diferència en grup.

Es va portar a terme segons el procediment descrit per Kipps and Ashburner (Kipps et al., 2005) tot i utilitzant les eines del programari SPM5 (Ged Ridgway, "TBM under SPM5", SPM jiscmail 2006; (Ridgway, 2006)). Breument, les imatges estructurals adquirides després del tractament i milloria clínica ("*post*" a partir d'ara) van ser transformades per adaptar-se a l'espai de les imatges estructurals adquirides en un primer moment, abans del tractament ("*pre*" a partir d'ara) mitjançant el procediment "*High dimensional warping*" del SPM5. Per aquest procediment s'obté, a més de la imatge *post* adaptada a l'espai de la imatge *pre*, els camps de deformació i el determinant jacobí de les imatges, que tradueixen la deformació que ha patit cada vòxel de la imatge *post* per adaptar-se a la imatge *pre*. Després es va normalitzar i modular el determinant jacobí en l'espai MNI i el resultat es multiplicà per la segmentació normalitzada de substància gris de la imatge *post*. Un esquema d'aquests procediments es pot veure a la figura 5.2.



Posteriorment, i de forma similar a altres estudis longitudinals ([Whitford et al., 2006](#)), l'anàlisi es va realitzar construint de nou un model general lineal, utilitzant un model factorial de 2x2: (grup i sessió), considerant mesures repetides i afegint les covariables edat i sexe. Un cop estimat el model es va realitzar un contrast $-1 \ 1 \ 1 \ -1$, per a determinar els vòxels que s'havien modificat en volum en el grup de pacients i no en el grup control, el que equival a un anàlisi t-test amb dades aparellades comparant les imatges pre de cada subjecte amb les imatges resultat del procediment explicat.

5.2.4 Pre-processat imatges funcionals:

A diferència de les imatges estructurals, les funcionals consten de diferents volums adquirits en diferents moments del temps, cadascun constituït per 30 talls. Els dos primers volums adquirits van ser descartats per tal d'evitar artefactes deguts a l'estabilització del camp magnètic de la màquina de ressonància magnètica durant les primeres adquisicions.

La resta d'imatges van ser inicialment reorientades en l'eix de la comissura blanca anterior i comissura posterior, aplicant els paràmetres que es van fer servir en reorientar les imatges estructurals. Seguidament les imatges dels volums van ser realineades per tal de corregir els petits moviments que hagués pogut realitzar el pacient durant l'exploració. Totes

aquelles imatges amb un moviment superior a 3 mm van ser descartades. Es creà una imatge mitjana de cada subjecte i sessió. Després es procedí a corregir les imatges funcionals adquirides amb les imatges estructurals mitjançant el procediment de registre afí entre les imatges mitjanes generades en la realineació i la imatge estructural. Seguidament es normalitzaren en l'espai MNI utilitzant els paràmetres de la segmentació de les imatges estructurals. Altres paràmetres de la normalització van ser la transformació a vòxels de 3x3x3, sense modulació. El darrer pas va ser un suavitzat amb un kernel gaussià de 8mm, que va permetre que cada vòxel tingués un valor mitjà del valor propi i dels vòxels que l'envolten.

5.2.5 Anàlisi de les imatges funcionals:

Anàlisi vòxel a vòxel (*Voxel Wise*): De forma similar a les imatges estructurals, per a l'anàlisi de les imatges funcionals ens basarem en la construcció d'un model general lineal (GLM) que considerarà la intensitat en cada vòxel en un volum determinat com a la variable dependent. Les variables independents varen ser construïdes a partir de la interacció del disseny que nosaltres introduïm del nostre paradigma i la resposta hemodinàmica teòrica (veure figura 5.3). Introduïrem també com a regressors els paràmetres de moviment que han quedat enregistrats en el procediment de realineament.

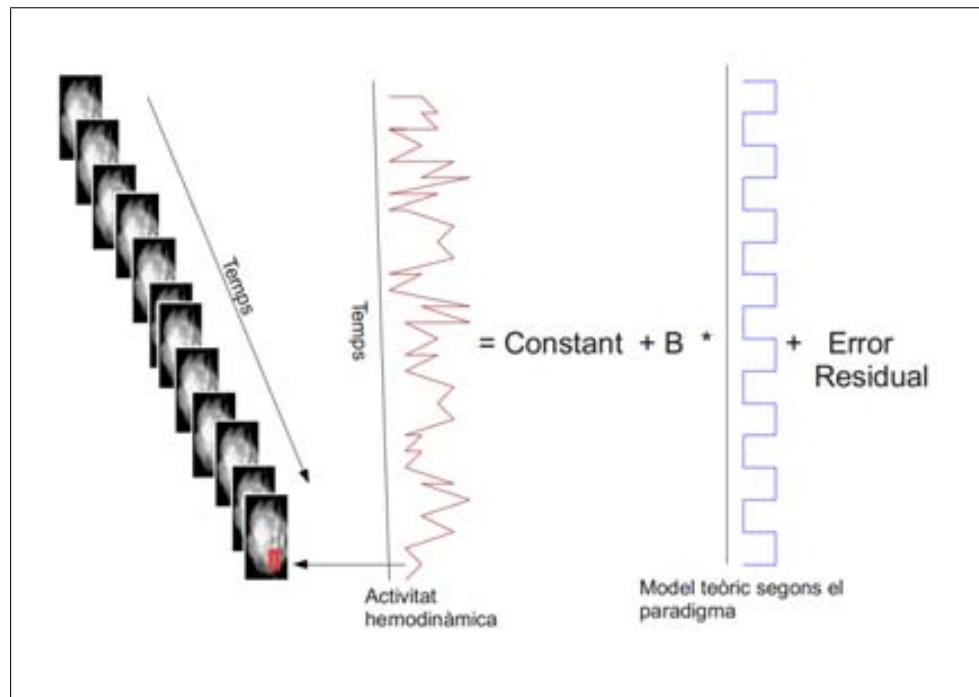


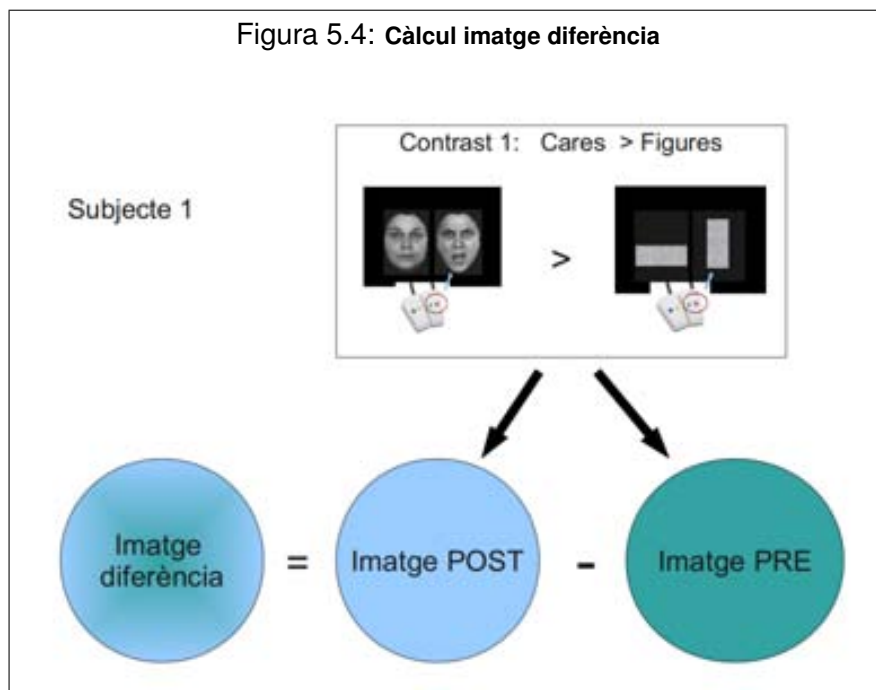
Figura 5.3: **Model General Lineal**

Un cop estimat els paràmetres del model per a cada subjecte, estimem els contrastos entre les diferents tasques d'activació menys la tasca control. En aquest cas vam realitzar 3 contrastos:

- Contrast 1: TA (tasca activa) - TC (tasca control).
- Contrast 2: TA només expressions negatives - TC
- Contrast 3: TA només expressions positives - TC

Seguidament en l'anàlisi de segon nivell, per a cadascun dels 3 contrastos obtinguts, vam realitzar un disseny factorial de 2x2 (grup x sessió), considerant com a independent només el factor grup. Mitjançant els efectes mitjans en cada disseny factorial de cada contrast vam obtenir els patrons d'activació en global de tots els subjectes per a la tasca activa en global, per a la discriminació només d'emocions negatives, i per a la discriminació només d'emocions positives. Posteriorment, considerant el primer contrast, vam efectuar una prova de 2 mostres t-test per a comparar el patró d'activació en el primer moment (abans del tractament) entre els 2 grups.

Posteriorment, vam calcular la imatge diferència resultat de restar en cada subjecte el contrast 1 en el moment previ al tractament, del contrast 1 en el moment posterior al tractament.



Un cop calculada la imatge diferència per a cada subjecte, es va realitzar de nou una comparació entre grups mitjançant l'estadístic t-test de 2 mostres independents que comparava les imatges diferència de cada grup. D'aquesta manera obtenim el patró d'activació d'aquelles àrees que canvien el patró d'activació en el grup de pacients de manera diferent al grup control. El mateix es va repetir per als altres 2 contrastos.

Finalment, es va realitzar, també, un anàlisi de correlació entre el patró d'activació (tasca activa global vs. tasca control) i les puntuacions en les escales de simptomatologia, PANSS-positiva, PANSS-negativa i SUMD. Aquest anàlisi es va portar a terme també mitjançant el model general lineal, i un anàlisi de regressió múltiple que considera com a variable dependent l'activació en els vòxels, i com a variable independent les puntuacions en les escales clíniques mencionades.

Els resultats es corregiren per múltiples comparacions i es mostraren finalment de la següent manera: per als efectes mig de condició, es presentaren aquelles regions amb una p inferior a 0.05 corregida per *Family*

Wise Error (FWE), el que suposa una correcció molt estricta. Per als efectes mitjos en cada grup es presenten aquelles regions amb una p inferior a 0.05 corregida per *False Discovery Rate* (FDR), essent aquesta mesura una correcció menys estricta però acceptada igualment en presentar un nivell d'acceptació ampli en l'àmbit de la neuroimatge (Genovese et al., 2002). Finalment, per a aquelles comparacions entre grups, s'obtingueren aquelles imatges amb una p inferior a 0.001 no corregida i amb una extensió mínima de 10 vòxels, especificant en cada regió la superació o no de la correcció FWE o FDR. Les imatges funcionals se sobreposaren a una imatge anatòmica normalitzada en T1 inclosa en el mateix paquet SPM5. La correlació d'estructures es realitzà aplicant les coordenades en l'espai x,y,z segons el model MNI (Montreal Neurological Institute) i que són proporcionades per SPM5, a l'atles d'àrees anatòmiques i àrees de brodman del toolbox WFUPickatlas del SPM5 (ANSIR Laboratory, Department of Radiological Sciences, WFU School of Medicine, Winston-Salem, NC, USA; Lancaster 1997, Lancaster 2000, Maldjian 2003).

Anàlisi dirigit per regió amígdala-hipocamp: Considerant la bibliografia prèvia, que apunta a una implicació important de l'amígdala i estructures relacionades en el reconeixement de les emocions, les diferències en l'activació d'aquestes estructures entre pacients afectes d'esquizofrènia i controls, i l'interès específic del treball en la qüestió de trobar les diferències entre grups concretament en aquestes àrees, es va realitzar un anàlisi més dirigit a aquestes regions d'interès.

Mitjançant el programari Marsbars (toolbox de SPM5) (Brett et al., 2002), es va crear una màscara consistent en el clúster que comprenia el complexe amigdalari i parts de l'hipocamp i parahipocamp del mapa estadístic de regions activades en comparar la tasca d'activació vs tasca control en global en tots els grups. És a dir, de la imatge de regions implicades en la identificació d'emocions (tasca activa vs tasca control en tots els grups), es va extreure únicament el clúster que comprenia la regió amígdala-hipocamp.

Utilitzant aquesta màscara es va fer un anàlisi *full-factorial* amb els factors grup x sessió (2x2). Seguidament s'obtingueren els paràmetres beta a través dels contrastos entre grups i entre moments a través del programari Marsbar (Brett et al., 2002). El mateix procediment es repetí amb els contrastos per a cada valència emocional vs tasca control (felicitat, ira, por,

fàstic). Un cop obtinguts els valors beta, amb el paquet estadístic SPSS, es realitzaren les comparacions entre grups i es construïren les gràfiques per grup i després també per valència emocional.

Aquests valors beta, s'utilitzaren també per a buscar correlacions entre l'activitat amigdalària representada per aquests valors beta i les puntuacions en les escales clíniques de simptomatologia positiva i negativa de l'esquizofrènia (PANSS-positiva i PANSS-negativa) i consciència de malaltia (SUMD). Per a buscar la significació d'aquestes correlacions es va utilitzar el coeficient de correlació de Pearson de l'SPSS®.

6 Resultats:

6.1 Dades clíniques:

En l'apartat de mètodes (veure 4.2 a la pàgina 45) ja s'han detallat les característiques socio-demogràfiques de la mostra, en les quals no s'observaven diferències importants entre grups pel que fa a edat, sexe, lateralitat ni nivell cultural.

La taula 6.1 i figura 6.1 a la pàgina següent recullen el resum de les puntuacions de les escales clíniques dels pacients a l'ingrés i després de l'alta, que equivalen respectivament a a) el moment de la descompensació, quan es realitzà la primera exploració de neuroimatge, i b) després de l'alta, durant la remissió, quan es va realitzar la segona exploració de neuroimatge.

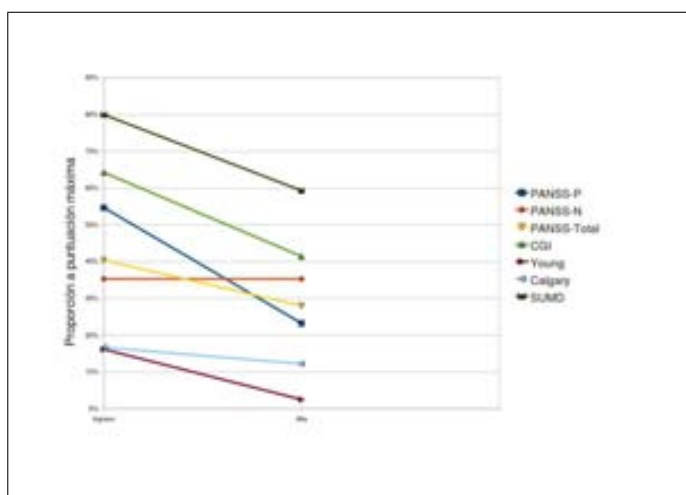
Taula 6.1: Puntuacions escales clíniques en el moment de l'ingrés i després de l'alta segons submostra.

		Tots		Estudi VBM		Estudi TBM		Estudi fMRI	
		Mitjana ± DE	Mediana	Mitjana ± DE	Mediana	Mitjana ± DE	Mediana	Mitjana ± DE	Mediana
PANSS- Positiva	Ingrés	26,8 ± 1,7	26,5	26,2 ± 1,6	26,0	28,9 ± 1,9	26,5	27,1 ± 2,1	27,0
	Alta	11,4 ± 0,7	11,0	11,3 ± 0,7	11,0	11,4 ± 0,9	11,0	11,6 ± 0,9	11,5
PANSS-Negativa	Ingrés	17,3 ± 1,5	17,5	17,5 ± 1,5	17,4	16,6 ± 1,5	17,5	16,9 ± 1,6	18,0
	Alta	17,3 ± 1,1	16,0	17,2 ± 1,2	16,0	17,1 ± 1,2	16,0	17,1 ± 1,2	15,0
PANSS-Total	Ingrés	84,8 ± 3,3	81,5	84,4 ± 3,4	81,0	82,6 ± 4,3	80,0	83,8 ± 4,4	80,0
	Alta	58,8 ± 2,6	58,0	58,5 ± 2,7	57,0	57,8 ± 2,7	56,0	58,4 ± 2,9	57,0
CGI-SCH	Ingrés	4,5 ± 0,2	4,0	4,4 ± 0,2	4,0	4,4 ± 0,2	4,0	4,3 ± 0,2	4,0
	Alta	2,9 ± 0,2	3,0	2,9 ± 0,2	3,0	2,8 ± 0,2	3,0	2,8 ± 0,2	3,0
Young Mania	Ingrés	9,7 ± 1,7	9,0	9,3 ± 1,8	9,0	9,8 ± 1,9	9,5	10,4 ± 1,9	10,0
	Alta	1,5 ± 0,5	0,0	1,5 ± 0,5	0,0	1,6 ± 0,6	0,0	1,8 ± 0,6	0,0
Calgary	Ingrés	4,5 ± 1,0	4,0	4,7 ± 1,0	4,0	4,8 ± 1,3	2,5	5,0 ± 1,4	4,0
	Alta	3,3 ± 0,6	3,0	3,4 ± 0,6	3,0	3,3 ± 0,6	3,0	3,5 ± 0,6	3,0
SUMD (Global)	Ingrés	12,0 ± 0,5	12,5	12,2 ± 0,5	13,0	12,1 ± 0,6	12,0	12,4 ± 0,6	12,0
	Alta	8,9 ± 0,7	9,0	9,2 ± 0,7	9,0	9,1 ± 0,7	9,0	9,2 ± 0,8	9,0

Tal i com mostren aquestes taules les diferències en les puntuacions de les escales en les diferents submostres són molt escasses, suggerint que les diferències entre aquestes submostres manquen de rellevància clínica, el que no és estrany doncs la diferència de subjectes es deu majoritàriament a problemes metodològics d'adquisició de les imatges, i per tant, a

l'atzar.

Figura 6.1: Evolució de les puntuacions de les escales en el grup total



Els grup de pacients en primer episodi psicòtic en el moment inicial presentaven una simptomatologia psicòtica important, amb unes puntuacions de la subescala positiva de la PANSS per sobre de 26 de mitjana i mediana (equival a percentil 50). S'observà un descens de més del 50% de mitjana en la segona mesura després de l'alta, la qual es troba per sota del percentil 5 (11 punts).

La puntuació a la subescala negativa de la PANSS es mantingué estable en el moment de l'ingrés i després de l'alta, amb unes puntuacions mitjanes al voltant del percentil 20. Aquest

fet no és estrany si considerem que la simptomatologia negativa fluctua de forma molt menor a la positiva i és molt més resistent al tractament farmacològic.

La puntuació de l'escala CGI (impressió clínica global) per a esquizofrènia va disminuir entre els dos moments de forma considerable, donant una impressió clara de la milloria després de l'alta.

Respecte a les puntuacions de l'escala de mania de Young, en el moment inicial, un 41% dels pacients puntuaven per sota de 6, considerat el límit superior per a l'eutímia. Un 46% dels pacients puntuaven entre 7 i 20 punts, el que es considera compatible amb episodi mixt, i només un 13% puntuaven per sobre del llindar de 20 que es considera mania. Després de l'alta, el 100% dels pacients puntuaven per sota del llindar superior del que es considera eutímia.

Les puntuacions de l'escala de Calgary inicials presentaven una mitjana i mediana lleugerament inferiors al punt de tall per a determinar clínica depressiva significativa (5 punts), de manera que un 36% dels pacients presentaven clínica depressiva important segons aquest criteri. Les puntuacions en aquesta escala van disminuir de forma important després de l'alta, suggerint una probable atribució de la clínica depressiva a la des-

compensació psicòtica. Després de l'alta un 20% dels pacients seguien per sobre del llindar de depressió segons l'escala de Calgary.

Quant al diagnòstic, tal i com es mostra a la taula 6.2, la major part dels pacients tenien un diagnòstic principal en eix I de trastorn esquizofreniforme segons l'entrevista SCID, aplicada entre 1 mes i 6 mesos després de l'alta. La resta dels pacients tenien un diagnòstic principal d'altres trastorns psicòtics, alguns d'ells, complint ja criteris temporals per a esquizofrènia.

Taula 6.2: Principals diagnòstics en eix I del grup de pacients per submostres

Diagnòstics SCID pacients primers episodis psicòtics	Total		VBM		TBM		fMRI	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Trastorn Esquizofreniforme (F20,8)	16	69,6%	15	71,4%	12	75,0%	11	73,3%
Esquizofrenia Paranoide (F20,0)	2	8,7%	1	4,8%	1	6,2%	1	6,7%
Esquizofrènia Residual (F20,5)	1	4,3%	1	4,8%	0	,0%	0	0,0%
Esquizofrenia Indiferenciada (F20,3)	1	4,3%	1	4,8%	0	,0%	0	0,0%
Trastorn Psicòtic Breu (F23,8)	1	4,3%	1	4,8%	1	6,2%	1	6,7%
Trastorn Psicòtic no Especificat (F29)	1	4,3%	1	4,8%	1	6,2%	1	6,7%
Trastorn Esquizoafectiu (F25,1)	1	4,3%	1	4,8%	1	6,2%	1	6,7%

En relació als diagnòstics secundaris (Taula 6.3), dos pacients complien criteris per a abús de cànem. La resta de diagnòstics comòrbids són encara més puntuals i es tracta principalment de trastorns d'angoixa.

Taula 6.3: Diagnòstics comòrbids en el grup de pacients per submostres

Diagnòstics comorbids SCID en pacients en primer episodi psicòtic	Total		VBM		TBM		fMRI	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Abús de cannabis (F12,1)	2	8,6%	2	9,6%	2	12,4%	2	13,4%
Trastorn d'angoixa amb agorafòbia (F40,01)	1	4,3%	1	4,8%	0	,0%	0	0,0%
Trastorn d'angoixa sense agorafòbia (F41,0)	1	4,3%	1	4,8%	1	6,2%	1	6,7%
Fobia Social (F40,1)	1	4,3%	1	4,8%	1	6,2%	1	6,7%
Trastorn adaptatiu depressiu (F43,2)	1	4,3%	1	4,8%	1	6,2%	1	6,7%
Trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat no especificat (F90,9)	1	4,3%	1	4,8%	1	6,2%	1	6,7%
Hipocondria (F45,2)	1	4,3%	1	4,8%	1	6,2%	1	6,7%
Anorexia Nerviosa (F50,0)	1	4,3%	1	4,8%	1	6,2%	1	6,7%

Tots els pacients es van tractar amb fàrmacs atípics. Com es pot veure a la taula 6.4 a la pàgina següent, els antipsicòtics més utilitzats van ser olanzapina y risperidona, que es es van donar a dosis entre moderades y elevades.

A la taula 6.4 b es mostren els temps entre les adquisicions, així com el temps mitjà des de l'ingrés fins a la realització de la primera adquisició de neuroimatge.

Taula 6.4: Tractament antipsicòtic i temps entre adquisicions en el grup de pacients

(a) Tractament antipsicòtic en el grup de pacients durant l'ingrés

Fàrmacs	Tractament antipsicòtic durant l'ingrés		
	Recompte	Mitjana (mg/dia)	Desviació típica
ARIPIPRAZOL	1	30,00	.
OLANZAPINA	11	15,91	6,64
RISPERIDONA	11	7,30	3,06

(b) Temps entre les adquisicions en el grup de pacients

Moment de la realització de les RMs respecte a la data d'ingrés

	Mínim	Màxim	Mitjana	Desv. tít.
Dia primera RM (respecte a data d'ingrés)	1,00	6,00	3,2632	1,91027
Dia segona RM (respecte a data d'ingrés)	13,00	36,00	24,2667	5,58655

6.2 Resultats estructurals:

6.2.1 Diferències entre grups:

Volums totals: En comparar els volums totals computats dels diferents teixits cerebrals, els pacients presentaven menors volums totals de substància gris (VSG), substància blanca (VSB) i volum total cerebral (VIT) que els controls. Els pacients també presentaven major volum de líquid cefaloraquídi (VLCR). De tota manera, cap d'aquestes diferències resultava significativa (veure Taula 6.5). En calcular les ràtios de cadascun d'aquests volums en relació al volum intracranial total, es mantingueren les diferències, sense que tampoc aquestes arribessin a assolir significació estadística.

Taula 6.5: Volums de substància gris, substància blanca i líquid cefaloraquídi en pacients en primer episodi psicòtic i controls sans

	Control	Pacients	Test (t-test / Chi- s / Kendall)	<i>p</i>
n	20	21		
Volum intracranial Total, ml ;mitjana (DE)	1432 (150)	1427 (187)	0,09	0,93
Volum Substància gris ,ml ;mitjana (DE)	713 (66)	687 (71)	1,22	0,23
Volum substància blanca,ml ;mitjana (DE)	455 (60)	444 (52)	0,61	0,55
Volum líquid cefalorraquídi, ml; mitjana (DE)	263 (39)	295 (102)	-1,33	0,2
Ratio VSG / VIT , mitjana (DE)	0,50 (0,02)	0,48 (0,03)	1,85	0,07
Ratio VSB / VIT, mitjana (DE)	0,32 (0,02)	0,31 (0,02)	0,72	0,47
Ratio VLCR / VIT, mitjana (DE)	0,18 (0,02)	0,20 (0,05)	-1,8	0,08

Vòxel Based Morphometry: L'anàlisi per vòxel based morphometry (VBM), mostrà diferències entre grups en algunes regions. A continuació es detallaran aquestes diferències en cada segmentació.

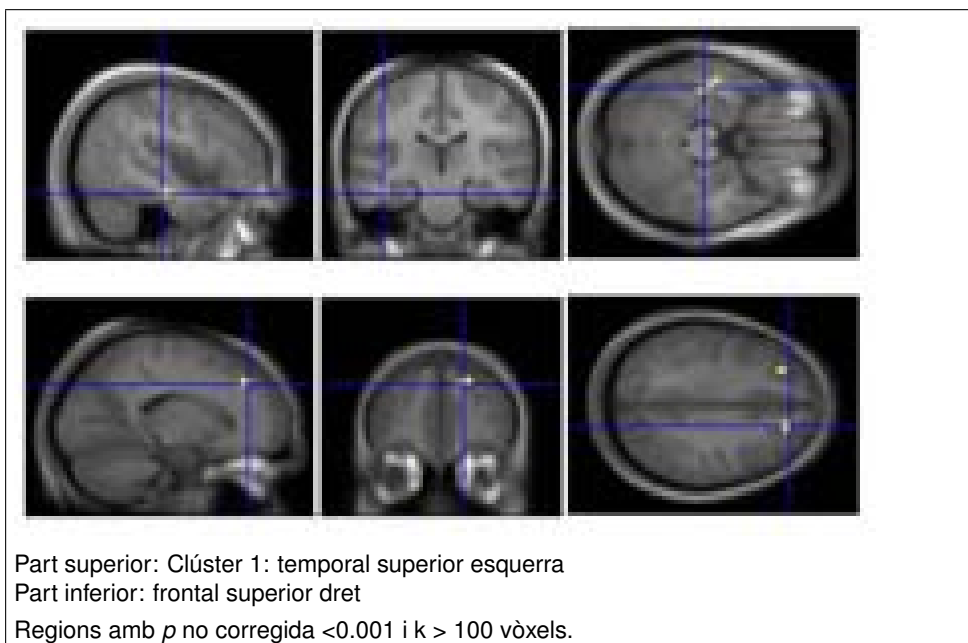
Substància gris: Els pacients mostraven disminució del volum de substància gris en còrtex prefrontal dorsolateral dret (R CPFDL) i regions temporals inferiors esquerres ($p < 0.01$ a nivell de clúster). Altres regions mostraren disminució del volum en substància gris, però sense assolir significació estadística (nivell de clúster $p > 0.01$). Aquestes regions foren el

còrtex frontal mig esquerra, cingulat mig dret, cerebel bilateral, àrea motora suplementària bilateral, frontal superior esquerra, girus fusiforme esquerra i el girus lingual esquerra. L'anàlisi contrari trobà regions amb increment significatiu de substància gris en pacients en relació a controls sans en girus fusiforme esquerra i occipital mig dret. De tota manera també es van detectar un major volum de substància gris en pacients sense que aquestes diferències fossin significatives en còrtex orbito-frontal mig dret, hipocamp esquerra, girus post-central esquerra i precuneus dret. (veure taula 6.6 i figura 6.2).

Taula 6.6: Àrees amb disminució / augment de volum de substància gris en primers episodis psicòtics en relació a controls sans

Àrees amb disminució de volum de substància gris en primers episodis psicòtic en relació a controls sans						
<i>p</i> (cor)	Nivell de cluster ajustat per no isotropia		voxel	voxel	x,y,z {mm}	
	equivk	<i>p</i> (no corr)	T	<i>p</i> (no corr)		
0,11	751	0,01	4,86	< 0.001	-47 -17 -22	Temporal inferior esquerra**
0,21	606	0,01	4,94	< 0.001	19 37 38	Frontal superior dret**
0,35	492	0,02	5,50	< 0.001	-28 34 33	Frontal mig esquerra*
0,63	346	0,04	4,21	< 0.001	10 -12 40	Cingulat mig dret*
0,78	276	0,07	3,91	< 0.001	-33 -44 -26	Cerebel esquerra*
0,85	242	0,08	4,00	< 0.001	6 21 48	Àrea motora suplementària dreta
0,87	234	0,09	3,79	< 0.001	-12 37 47	Frontal superior esquerra
0,91	210	0,1	4,27	< 0.001	-31 -13 -42	Fusiforme esquerra
0,93	194	0,12	3,93	< 0.001	-7 12 58	Àrea motora suplementària esquerra
0,98	144	0,17	3,91	< 0.001	-25 13 49	Frontal Mig esquerra
0,99	124	0,2	4,02	< 0.001	8 -62 -15	Cerebel dret
0,99	124	0,2	3,92	< 0.001	-14 -35 -8	Lingual esquerra
0,99	121	0,21	3,81	< 0.001	5 -2 60	Àrea motora suplementària dreta
Àrees amb augment de volum de substància gris en pacients en primer episodi psicòtic en relació a controls sans						
<i>p</i> (cor)	Nivell de cluster ajustat per no isotropia		voxel	voxel	x,y,z {mm}	
	equivk	<i>p</i> (no corr)	T	<i>p</i> (no corr)		
0,53	389	0,03	4,15	< 0.001	-43 -79 -13	Fusiforme esquerra**
0,63	344	0,04	4,04	< 0.001	30 -82 35	Occipital mig dret**
0,71	311	0,05	3,99	< 0.001	41 57 -11	Orbito-frontal mig dret*
0,86	238	0,09	4,00	< 0.001	-32 -23 -5	Hipocamp esquerra
0,91	211	0,1	4,00	< 0.001	-67 -13 26	Girus postecentral esquerra
0,98	145	0,17	3,90	< 0.001	19 -59 32	Precuneus dret
*** Regions amb diferències significatives corregides a nivell de cluster						
** Regions amb diferències significatives a nivell de cluster ($p < 0.01$)						
* Regions mostrant, a nivell de cluster $0.01 < p < 0.07$						
Totes les regions amb <i>p</i> no corregida < 0.001 i $k > 100$.						

Figura 6.2: Àrees amb disminució de volum de substància gris en primers episodis psicòtics en relació a controls sans



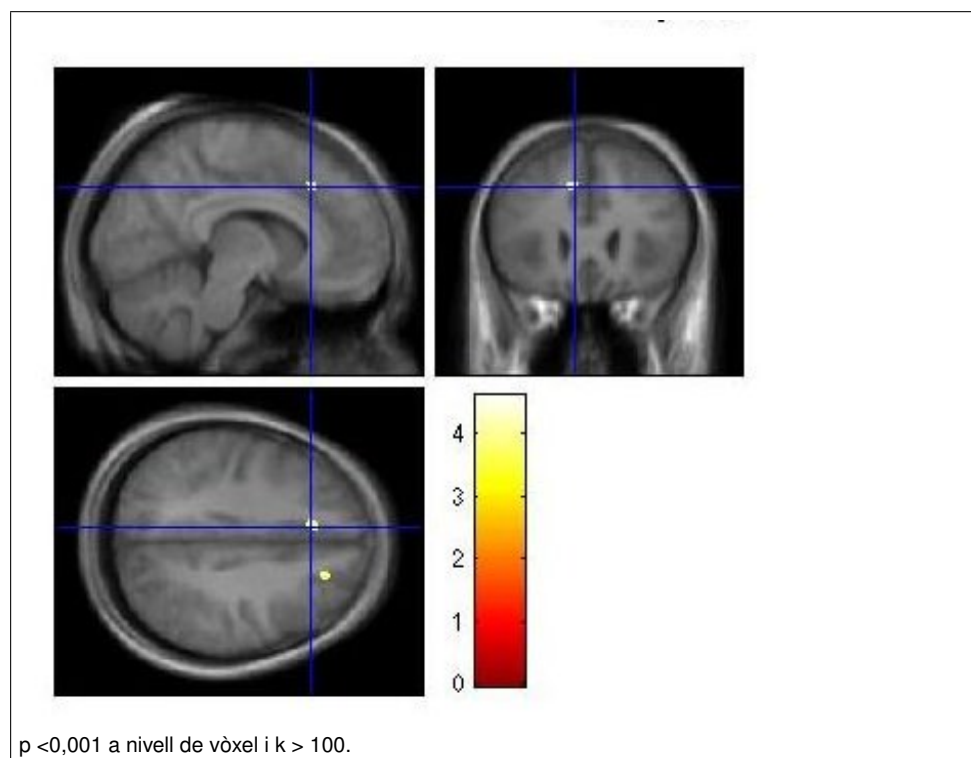
Substància blanca: Tal i com es mostra a la taula 6.7, no es van trobar diferències significatives entre grups ($p < 0.01$ a nivell de clúster) en cap àrea de substància blanca. De tota manera, algunes regions presentaven diferències sense superar aquest llindar de significació. Les diferències es trobaven principalment en la substància blanca cerebel·losa i en els fascicles de substància blanca que connecten el lòbul frontal, tal i com es mostra a la figura 6.3.

Taula 6.7: Àrees de substància blanca amb augment / disminució de volum en primers episodis psicòtics en relació a controls sans

Àrees de substància blanca amb disminució de volum en primers episodis psicòtics en relació a controls sans						
ajust no isotròpic a nivell de cluster p(corr)	equivk	p(no corr)	vòxel T	vòxel p(no corr)	x,y,z {mm}	
0,3	508	0,03	4,44	< 0.001	0 -54 -25	Peduncle cerebelar medial*
0,76	233	0,13	4,37	< 0.001	9 26 38	Corona radiata superior esquerra
0,61	306	0,09	4,14	< 0.001	-18 -65 28	Fascicle longitudinal superior esquerra
0,66	278	0,1	3,98	< 0.001	-16 31 36	Fascicle longitudinal superior dret
0,86	180	0,18	3,8	< 0.001	18 -60 33	Corona radiata superior dreta
Àrees de substància blanca amb augment de volum en primers episodis psicòtics en relació a controls sans						
ajust no isotròpic a nivell de cluster p(corr)	equivk	p(no corr)	vòxel T	vòxel p(no corr)	x,y,z {mm}	
0,53	348	0,07	4,24	< 0.001	1 29 7	Cos callós anterior*

*** Regions amb diferències significatives corregides a nivell de clúster
 ** Regions amb diferències significatives a nivell de clúster ($p < 0.01$)
 * Regions mostrant, a nivell de clúster $0,01 < p < 0,07$.
 Totes les regions, $p < 0,07$ a nivell de clúster i $k > 100$.

Figura 6.3: Àrees de substància blanca amb disminució de volum en pacients en primer episodi psicòtic en relació a controls sans



Líquid cefalo-raquidi: No es va trobar cap diferència significativa a nivell de líquid cefaloraquidi entre grups, ni increment ni descens significatiu del volum en relació al grup control. Tot i disminuir el llindar de significació, cap cluster sobrevisqué el llindar de significació.

6.2.2 Correlacions volum i escales clíniques

El model de regressió per a esbrinar àrees cerebrals correlacionades amb la manca d'insight i la simptomatologia negativa va reportar una correlació inversa significativa entre les puntuacions de la escala SUMD per a mesurar manca d'insight (major puntuació implica menor consciència de malaltia) i el volum de substància gris en una extensa àrea del cerebel de forma bilateral, el còrtex prefrontal medial dret (CPFM), la part posterior del girus temporal dret i el còrtex prefrontal dorsolateral dret (CPFDL) (Veure

taula 6.8 i figura 6.5). És a dir, a menor consciència de malaltia, menor volum en aquestes estructures mencionades.

Per altra banda, la puntuació en la subescala negativa de la PANSS presentava una correlació inversa significativa amb el volum de substància gris en àrees localitzades en el vermis cerebel·lós, l'opèrcul del lòbul frontal dret i el còrtex prefrontal dorsolateral dret (CPFDL). Aquesta correlació també fou en el sentit de, a major simptomatologia, menor volum de substància gris en les àrees descrites. (Veure taula 6.8 i figura 6.4)

Taula 6.8: Correlacions entre volums de substància gris i simptomatologia negativa mesurada per la PANSS-N i manca d'insight mesurada per la SUMD.

Correlacions inverses significatives entre subescala negativa de la PANSS i volum de substància gris en primers episodis psicòtics						
Ajust no isotròpic al nivell de						
<i>p</i> (cor)	cluster equivk	<i>p</i> (no cor)	voxel T	voxel <i>p</i> (no cor)	MNI x,y,z {mm}	MNI area
0,000	1769	<0.001	6,57	<0.001	41 14 14	Frontal inferior dret, pars opercularis***
0,040	923	<0.001	5,56	<0.001	4 -38 -20	Vermis cerebelosa regions 1-2***
0,140	652	0,01	5,89	<0.001	50 32 6	Frontal inferior dret pars triangularis **
Correlacions inverses significatives entre els 3 ítems global de l'escala SUMD i volum de substància gris en primers episodis psicòtics						
Ajust no isotròpic al nivell de						
<i>p</i> (cor)	cluster equivk	<i>p</i> (no cor)	voxel T	voxel <i>p</i> (no cor)	MNI x,y,z {mm}	MNI area
< 0.001	2332	< 0.001	5,84	< 0.001	8 54 28	Frontal sup. medial dret***
0,010	1190	< 0.001	4,83	< 0.001	-21 -39 -25	Cerebel 4-5 esquerra***
0,012	1147	< 0.001	6,23	< 0.001	54 22 -1	Frontal inferior dret, pars opercularis***
0,014	1114	0,001	5,34	< 0.001	-7 36 53	Frontal superior medial esquerra***
0,022	1007	0,001	6,65	< 0.001	48 -51 -5	Temporal inferior dret***
0,024	992	0,001	4,83	< 0.001	20 13 61	Frontal superior dret***
0,100	695	0,004	4,69	< 0.001	8 -39 4	Lingual dret**
0,123	654	0,005	4,88	< 0.001	8 -77 -35	Cerebel peduncle 2 dret**
*** Regions amb diferències significatives corregides a nivell de cluster						
** Regions amb diferències significatives no corregides a nivell de cluster						

Figura 6.4: Correlacions inverses entre volum de substància gris i PANSS-N

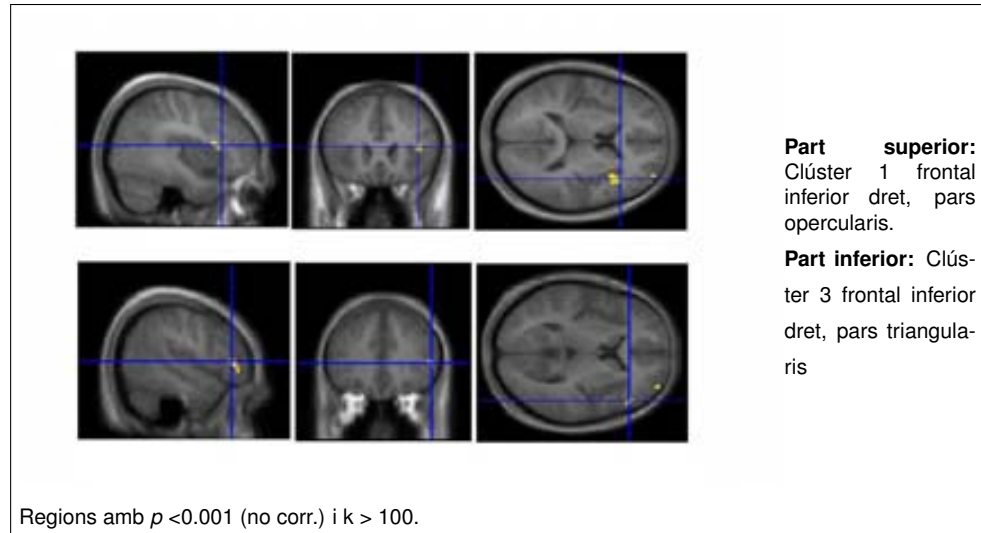
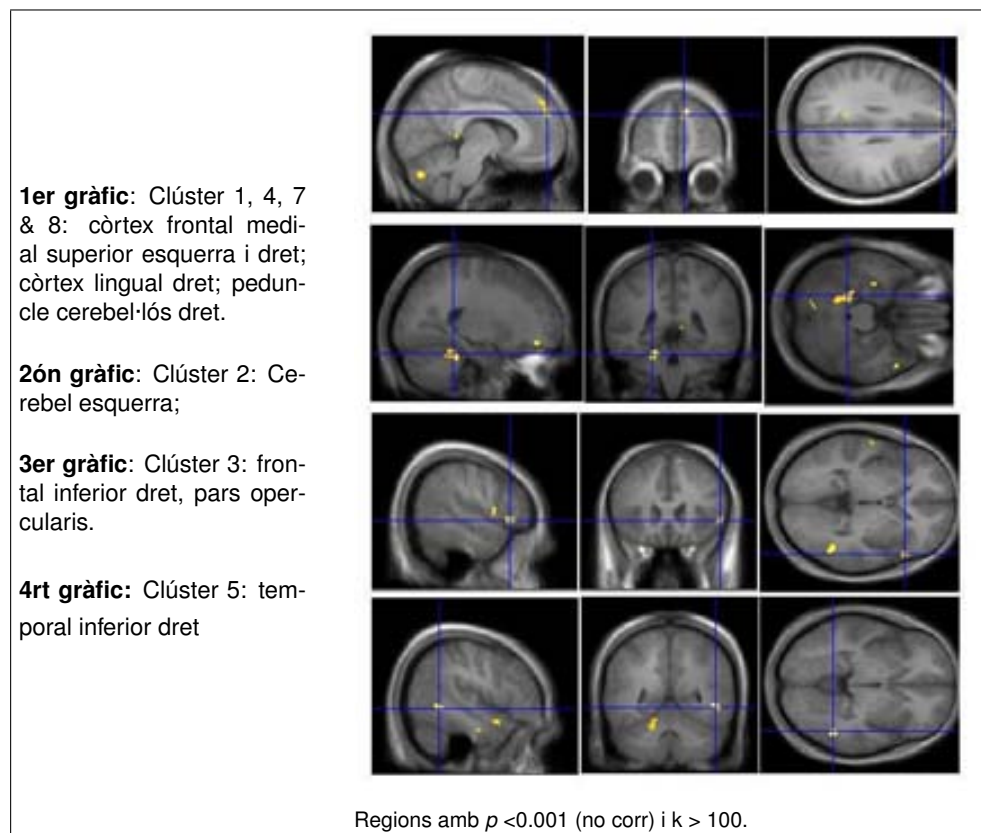


Figura 6.5: Correlacions inverses entre volum de substància gris i SUMD



6.2.3 Tensor Based Morphometry

Després de fer l'anàlisi comparatiu entre els dos moments (abans i després del tractament), no es van detectar canvis en el volum de substància gris en relació al grup control. Malgrat baixar la significació estadística tampoc es van observar canvis en cap regió del volum cerebral.

6.3 Resultats funcionals:

6.3.1 Rendiment de la tasca

La tasca: Recordem breument que la tasca durant la qual s'adquirien les imatges funcionals consistia en una tasca activa durant la qual els pacients tenien que discriminar l'expressió més intensa d'un parell de cares presentades simultàniament, una de les quals sempre era d'expressió neutra i l'altra podia expressar 1) felicitat 2) por 3) ira 4) fàstic. La tasca control consistia en discriminar el rectangle més gran d'entre 2 rectangles presentats simultàniament. Veure figura 4.3 a la pàgina 55 per a més detall.

Respostes correctes: Pel que fa a la proporció de respostes correctes, l'anàlisi per ANOVA amb mesures repetides obtingué, en la variabilitat intra-subjectes: 1) significació en les diferències entre sessions (diferència mitjana: post-pre: 3.5%, $F=7.071$, $p=0.009$). 2) significació en la interacció sessió * tasca ($F=5.772$, $p<0.001$) 3) significació en la interacció sessió*grup*tasca ($F=4.291$, $p=0.003$). Quant a la variabilitat entre subjectes: 1) significació entre grups (controls vs pacients: 97% vs 77%, $F=39.49$, $p<0.001$), 2) Significació de la interacció grup*tasca, ($F=3.016$, $p=0.02$).

Per a la interpretació de la significació de les interaccions, s'elabora la taula 6.9, on s'objectivaren diferències entre grups amb un major número de respostes correctes en el grup control tant en la tasca control com en qualsevol de les emocions de la tasca activa. Aquestes diferències només assoliren significació estadística en discriminar emocions d'ira i fàstic en la primera fase, junt amb una tendència a la significació en discriminar emocions de felicitat i por. Per contra, després del tractament, només es trobaren diferències significatives en discriminar emocions d'ira i felicitat. En cap dels dos moments els subjectes i els controls mostraren major número de respostes correctes per part de la tasca control, demostrant una capacitat d'atenció i de realitzar la tasca control suficient.

Pel que fa a les diferències pre-post intra-subjectes, es demostrà que els pacients milloraren significativament la resposta durant la tasca control i durant la tasca activa en discriminar emocions de fàstic. Mentre que ni els controls ni els pacients presentaren millories significatives en la resta de tasques.

Taula 6.9: Rendiment de la tasca: % respostes correctes

	TASCA	Mitja % Respostes correctes		Dif. entre grups (t-test independents)		Dif. Entre sessions (t-test aparellades)	
		Controls	Pacients	t	p	<i>p</i>	
						Controls	Pacients
PRE	FIGURES	99,87%	95,42%	1,87	0,083		
	IRA	93,75%	55,21%	3,34	0,006		
	FÀSTIC	93,75%	55,21%	3,34	0,006		
	POR	96,88%	82,29%	2,03	0,064		
POST	FELICITAT	97,66%	83,68%	1,97	0,073		
	FIGURES	99,74%	97,64%	0,92	0,367	0,333	0,030
	IRA	92,97%	69,79%	2,79	0,015	0,718	0,116
	FÀSTIC	97,66%	76,04%	1,89	0,084	0,206	0,019
	POR	98,70%	88,89%	1,46	0,173	0,289	0,132
	FELICITAT	97,66%	69,79%	2,28	0,043	1,000	0,116

Temps de reacció: Quant al temps de resposta, l'anàlisi ANOVA per a mesures repetides obtingué en les variables intra-subjectes: 1) Significació entre sessions (pre vs post: 879.8ms vs 772.6ms, $F=20.189$, $p<0.001$), 2) Significació de la interacció sessió*tasca ($F=5.834$, $p=0.019$). Per part de les variables entre subjectes, es trobà 1) significació a nivell de grup (Controls vs pacients: 736.74ms vs 915.65ms, $F=10.673$, $p=0.002$), 2) Significació a nivell de tasca (cares vs figures: 1040.72ms vs 611.67ms, $F=61.377$, $p<0.001$). En la taula 6.10 es pot veure com en els dos moments, els pacients tenien un temps de resposta superior en discriminar emocions que en realitzar la tasca control. Tot i això, les diferències intra-subjectes demostren una milloria en el temps de reacció en el grup de pacients en la tasca activa, però no en la tasca control, suggerint una milloria específica en realitzar la tasca de discriminació emocional.

Taula 6.10: Rendiment de la tasca: temps de resposta

	TASCA	Mitja de temps de resposta (ms)		Dif. entre grups (t-test independents)		Dif. Entre sessions (t-test aparellades)	
		Control	Pacient	t	p	<i>p</i>	
						Control	Pacient
PRE	CARES	978	1269	-2,22	0,040		
	FIGS	564	709	-2,09	0,055		
POST	CARES	859	1058	-2,17	0,044	0,006	0,011
	FIGS	547	627	-1,47	0,151	0,218	0,218

Patrons d'activació funcionals:

Com hem comentat en l'apartat de mètodes, realitzarem tres contrastos diferents:

- Contrast tasca activació en global vs la tasca control
- Contrast tasca activació només discriminació emocions negatives vs tasca control.
- Contrast tasca activació només discriminació emocions positives vs tasca control.

A continuació s'exposen un per un els resultats d'aquests contrastos considerant tot el volum cerebral, i posteriorment en l'apartat [6.4 a la pàgina 102](#) s'exposaran els resultats en un anàlisi enfocat a la regió d'interès de l'estudi.

6.3.2 Patró activació en controls i en pacients en tasca cares vs figures:

En considerar tots els subjectes alhora, el patró d'activació de la tasca activa (reconeixement d'emocions considerant totes les valències vs la tasca control) estava constituït bàsicament per còrtex occipital inferior i mig, girus lingual i fusiforme, còrtex frontal superior i mig i complexe amígdala-hipocamp (veure figura [6.6](#) i taula [6.11](#)).

Figura 6.6: Àrees activades durant la tasca de reconeixement d'emocions en relació a la tasca control: Efecte mig de la condició



Taula 6.11: Àrees activades durant la tasca de reconeixement d'emocions en relació a la tasca control: Efecte mig de la condició

cluster equivk	voxel <i>p</i> (FWE- cor)	voxel equivZ	x,y,z {mm}	Àrees	Lateral
960	<0.001	> 8	-24 -93 -6	Girus Fusiforme, Lingual,	Esquerra
	<0.001	> 8	-27 -87 -12	Occipital Inferior i Mig,	
	<0.001	> 8	-36 -72 -12	Cuneus i Cerebel	
902	<0.001	> 8	33 -87 -9	Occipital Inferior, Girus Fusiforme	Dret
	<0.001	> 8	39 -81 -9		
	<0.001	> 8	42 -57 -21		
786	<0.001	7.48	45 12 30	Frontal Inferior, Pars Opercular, Triangular i Insula, Frontal Mig,	Dret
	<0.001	6.89	39 6 27		
	<0.001	6.84	51 27 24		
406	<0.001	7.46	33 -57 48	Parietal Inferior, Angular	Dret
	0.003	5.23	30 -69 21		
782	<0.001	7.20	-48 21 30	Frontal Inferior, Pars Opercular, Triangular i Insula, Frontal Mig,	Esquerra
	<0.001	6.92	-42 9 30		
	<0.001	6.00	-30 21 -6		
135	<0.001	6.48	0 18 48	Girus Frontal Medial, Cingulat Anterior	Dret
	0.003	5.22	6 9 51		
183	<0.001	6.40	-30 -54 42	Parietal Inferior	Esquerra
	0.041	4.60	-42 -42 39		
182	<0.001	5.81	-9 -15 -9	Hipocamp, parahipocamp, amígdala	Esquerra
	0.001	5.55	-6 -30 -6		
	0.001	5.54	15 -30 -6		
96	<0.001	5.67	24 -15 -12	Hipocamp, parahipocamp, amígdala, Girus Temporal Superior	Dret
	0.001	5.48	39 6 -21		
	0.005	5.07	27 -3 -21		
21	0.006	5.03	21 -63 6	Cingulat Porsterior /Calcarina	Dret
7	0.009	4.95	48 -33 0	Girus Temporal Mig	Dret
7	0.014	4.86	33 51 12	Girus Frontal Mig	Dret

Height threshold: $F = 28.10, p = 0.000 (0.050) \{p < 0.05 (FWE)\}$
 Extent threshold: $k = 5$ voxels,
 Voxel size: 3.0 3.0 3.0 mm mm mm; (resel = 91.70 voxels)

Les diferències en els patrons d'activació per a cada grup i en cada moment es poden veure en les taules 6.12 i figures 6.7 on es mostra els patrons d'activació per a cada grup i moment en la tasca activa (reconeixement d'emocions en general) vs tasca control.

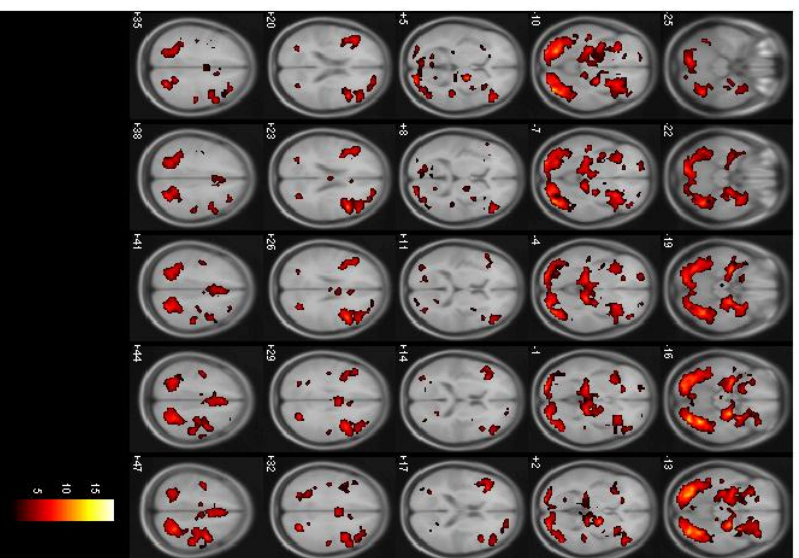
Taula 6.12: Àrees d'activació en controls i pacients en primer episodi psicòtic en el moment inicial, durant l'episodi agut i sense tractament farmacològic

(a) Controls				(b) Pacients durant l'episodi psicòtic, sense tractament				(c) Pacients després del tractament i la milloria clínica									
cluster p(cor)	cluster equivk	cluster p(unc)	voxel p(FDR-cor) x,y,z (mm)	Àrees	Lateral	cluster p(cor)	cluster equivk	cluster p(unc)	voxel p(FDR-cor) x,y,z (mm)	Àrees	Lateral	cluster p(cor)	cluster equivk	cluster p(unc)	voxel p(FDR-cor) x,y,z (mm)		
<0.001	1813	<0.001	<0.001 33-81 -15	Girus Occipital Mig, Girus Lingual i Fusiforme i Cuneus	Bilateral	<0.001	2353	<0.001	<0.001 36-69 -9	Cortex Occipital Inferior, Girus Fusiforme	Bilateral	<0.001	819	<0.001	<0.001 21-93 -3	Girus Lingual, Fusiforme i Occipital Mig	Dret
<0.001	2410	<0.001	<0.001 36-63 -15			<0.001	1497	<0.001	<0.001 30-87 -9			<0.001	1148	<0.001	<0.001 45-78 -9		
			<0.001 24-81 -12						<0.001 36-84 -6						<0.001 42-60-21		
			<0.001 45 0 54	Girus Frontal Mig i Inferior, Girus Temporal Superior i Putamen,	Dret				<0.001 48 21 30	Girus Frontal mig i inferior, extenent cap a Girus Temporal Superior i Inferior,	Esquerra				<0.001 21-96 -6	Girus Lingual, Fusiforme, Cuneus i Occipital Inferior	Esquerra
			<0.001 24-12-15	Insula, Tàlam, Parahipocamp, hipocamp i amígdala	Bilateral		1170	<0.001	<0.001 42-36 15	parahipocamp i amígdala					<0.001 -15-93-12		
			<0.001 18-9 3						<0.001 45 15 27	Girus Frontal Mig i Inferior, extenent cap a parahipocamp i amígdala	Dret				<0.001 -30-90-12		
			<0.001 30-51-48		Dret		499	<0.001	<0.001 45 30 27						0.005 -33 6 24	Girus Frontal Inferior i Mig.	Esquerra
			<0.001 24-52-52						<0.001 39 21 9						0.007 -39 36 -3		
			<0.001 21-51 36						<0.001 24 03 -21						0.013 -45 33 3		
			<0.001 36 24 15		Esquerra		454	<0.001	<0.001 30-46 48	Lòbul Parietal Superior i Inferior, Císura Angular	Dret				0.006 33 39-42	Girus Frontal Mig	Dret
0.0040	48	<0.001	0.001 33 3 24	Frontal Inferior		0.0030	228	<0.001	<0.001 30-60 39						0.013 24 33-12		
<0.001	292	<0.001	0.001 42 21 21			0.0200	159	0.0010	<0.001 30-54 45						0.021 -12 -6 3	Caudat i Putamen	Esquerra
			0.001 3 0 30	Cingulat Mig	Dret				<0.001 21-51 36	Parietal Inferior i Precuneus	Esquerra				0.019 33 30 0	Insula i Girus Frontal Mig i Inferior	Dret
			0.001 30-51 42		Esquerra	0.0200	159	0.0010	<0.001 27-66 42	Trone de l'encefèl i Tàlam					0.020 48 33 6		
			0.001 21-57 36			0.0200	159	0.0010	0.002 -3 18 48						0.012 39 3 51	Girus Frontal Medial i Superior	Esquerra
			0.001 27-69 39			0.0200	159	0.0010	0.003 -9 -6 3						0.015 3 15 54		
			0.001 3 24 45			0.9990	17	0.1820	0.007 0 9 51	Girus Frontal Medial	Esquerra				0.025 0 30 36		
			0.001 6 6 48		Dret	0.9990	17	0.1820	0.004 24 60 -6						0.026 51 0 51	Girus Frontal Mig	Dret
			0.002 12 3 54			1.0000	10	0.3050	0.034 18 54 -12	Girus Frontal Superior	Dret				0.027 27 3 51		
0.2830	14	0.0310	0.001 36 12 60			1.0000	10	0.3050	0.008 15 30 21	Cingulat Anterior	Dret				0.013 42-54 51	Lòbul Parietal Inferior i Superior	Dret
0.1220	20	0.0120	0.001 45-27 -9		Esquerra	0.9970	20	0.1500	0.008 45-24 -9						0.014 36-60 48		
0.0710	24	0.0070	0.001 12 57 -9		Esquerra	1.0000	13	0.2410	0.014 57-27-12	Girus Temporal Superior i Mig	Dret				0.018 27-57 48		
0.4880	10	0.0620	0.001 21-57 15		Dret	1.0000	13	0.2410	0.012 33-21-21						0.015 42-54 51		
0.1220	20	0.0120	0.001 45-33 3		Esquerra	1.0000	14	0.2240	0.046 24-21-18	Parahipocamp	Dret				0.016 27-57 39	Lòbul Parietal Inferior	Esquerra
0.0040	48	<0.001	0.002 -39 -6 48		Esquerra	1.0000	14	0.2240	0.024 6-12 18	Tàlam	Dret				0.027 -33-60 48		
0.7010	7	0.1110	0.002 42-18 33		Esquerra	1.0000	12	0.2590	0.016 24 45 36						0.016 -18-15-21	Parahipocamp	Esquerra
0.6260	8	0.0910	0.003 48-36 51		Esquerra	1.0000	8	0.3570	0.020 -3 0 18	Girus Frontal Superior	Dret				0.018 -12-15 -6		
0.5540	9	0.0750	0.003 33 0 9		Esquerra	1.0000	8	0.3570	0.023 18 9 45	Girus Frontal Superior	Dret				0.018 27 18 9	Insula	Dret
0.5540	9	0.0750	0.003 9-12 48		Esquerra	1.0000	6	0.4270	0.041 33-24 -9	Hipocamp	Dret				0.024 18-63 6	Cingulat Posterior	Dret
					Esquerra	1.0000	6	0.4270	0.035 21-15 0	Esstriat	Dret				0.025 -51 15 0	Girus Frontal Inferior i Superior	Esquerra
					Esquerra	1.0000	6	0.4270	0.036 24 9 6		Dret				0.028 -51 12 -9		
					Esquerra	1.0000	6	0.4270	0.036 24 9 6		Dret				0.025 57 15 36	Girus Frontal Mig	Dret
					Esquerra	1.0000	6	0.4270	0.036 24 9 6		Dret				0.014 -36 -6 54	Girus Frontal Mig	Esquerra
					Esquerra	1.0000	6	0.4270	0.036 24 9 6		Dret				0.015 33-33 6	Girus Frontal Mig	Esquerra
					Esquerra	1.0000	6	0.4270	0.036 24 9 6		Dret				0.017 6 48 39	Girus Frontal Medial	Dret

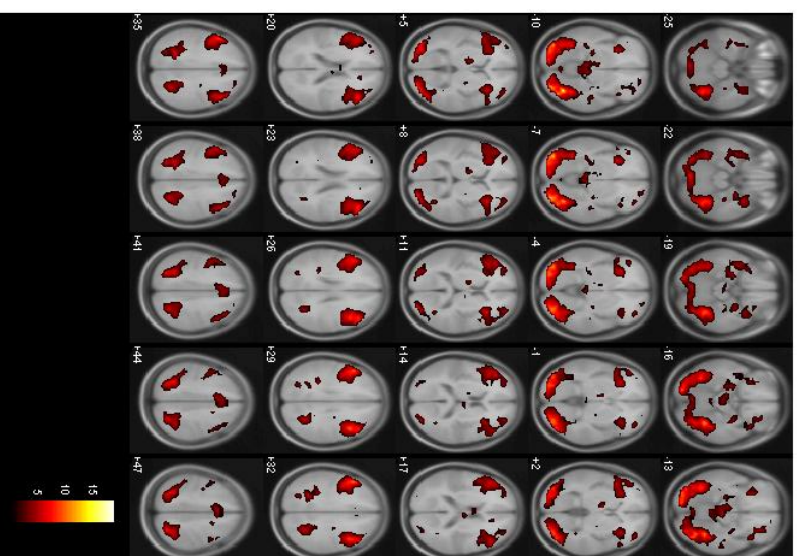
p<0.05 (FDR), Extent threshold: k = 5 voxels, Voxel size: 3.0 3.0 3.0 mm mm mm;

Figura 6.7: Àrees activades en pacients i controls en els moments inicials (abans del tractament) i després del tractament en fase d'estabilització

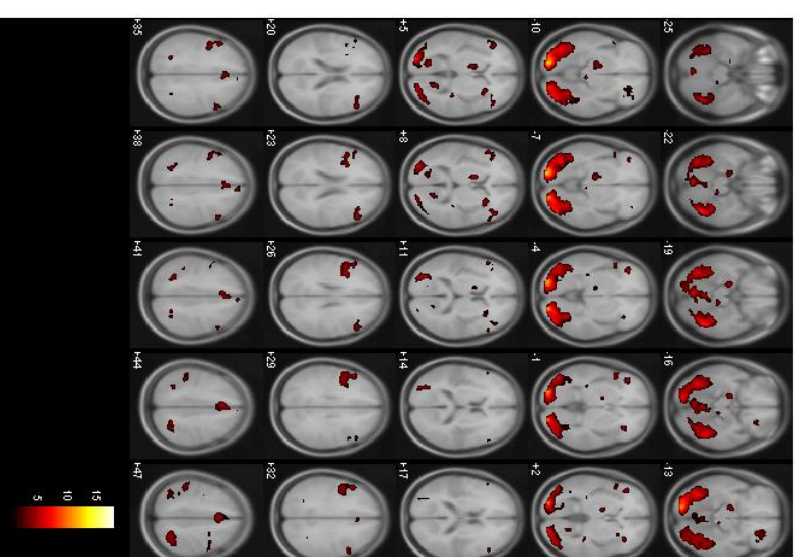
(a) Controls



(b) Pacients Moment 1



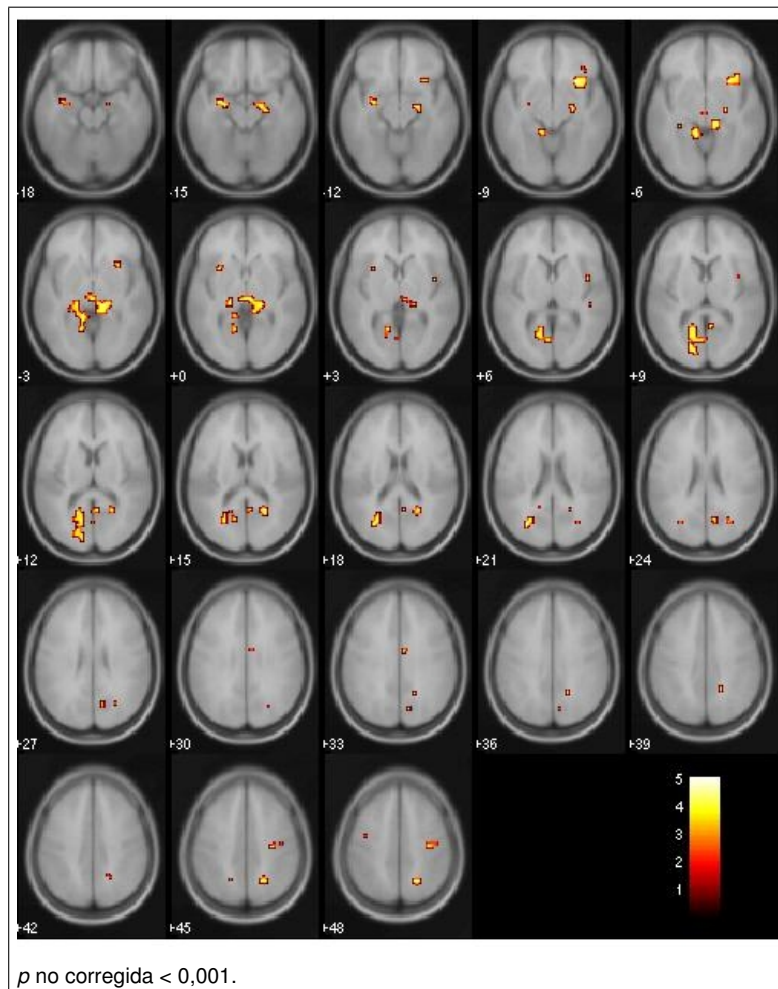
(c) Pacients Moment 2



$p < 0.05$ (FDR), Extent threshold: $k = 5$ voxels, Voxel size: 3.0 3.0 3.0 mm mm mm;

Diferències entre grups en el patró d'activació: Es realitzà un contrast entre grups (pacients > controls) dels patrons d'activació generats durant la tasca activa (totes les condicions) vs la tasca control en el moment basal. Tal i com es mostra en la taula 6.13 i figura 6.8 , els pacients presentaven menor activació que els controls en un clúster que comprenia el girus frontal inferior i la ínsula dreta, un altre clúster que comprenia el girus cingulat posterior, la cissura calcària i el girus lingual esquerra, i un tercer clúster constituït per el tàlem de forma bilateral i l'hipocamp dret. De forma menys significativa, els pacients també presentaven menor activació en el complex amígdala-hipocamp esquerra i en el precuneus.

Figura 6.8: Diferències entre grups: Controls > Pacients en moment basal



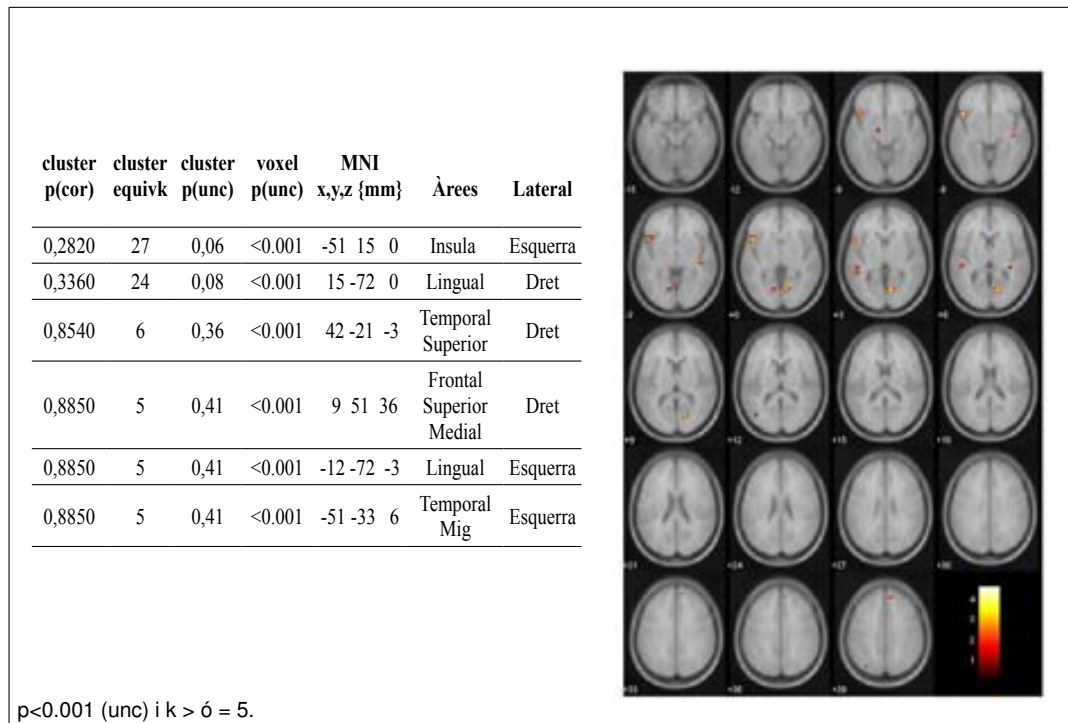
Taula 6.13: Diferències entre grups Controls > Pacients en moment basal

cluster p(cor)	cluster equivk	cluster p(unc)	voxel p(unc)	x,y,z {mm}	Àrees	Lateral
0,101	39	0,014	<0.001	27 18 -9	Girus Frontal Inferior i Insula	Dret
			<0.001	36 18 -9		
0,365	21	0,058	<0.001	-24 -9 -15	Parahipocamp-Amigdala	Esquerra
0,000	185	0,000	<0.001	-27 -69 21	Cingulat Posterior, Calcarina i Lingual	Esquerra
			<0.001	-18 -81 9		
			<0.001	-15 -57 9		
0,340	22	0,053	<0.001	24 -54 15	Calcarina	Dret
0,009	78	0,001	<0.001	12 -33 -3	Tàlam	Bilateral
			<0.001	6 -24 0		
			<0.001	-6 -24 0		
0,340	22	0,053	<0.001	21 -57 45	Precuneus	Dret
			<0.001	18 -54 36		
0,237	27	0,035	<0.001	21 -12 -12	Hipocamp	Dret
			<0.001	24 -18 -6		
0,926	5	0,336	<0.001	-30 12 0	Clastrum	Esquerra
0,667	12	0,141	<0.001	6 -54 12	Cingulat Posterior, Calcarina i Precuneus	Dret
0,926	5	0,336	<0.001	6 -3 33	Girus Cingulat Mig	Dret
0,420	19	0,070	0,001	36 -18 51	Girus Precentral	Dret
			0,001	45 -15 51		
0,896	6	0,292	0,001	30 -69 24	Precuneus	Dret
0,926	5	0,336	0,001	12 -66 24	Precuneus	Dret
0,95	4	0,390	0,001	42 0 6	Insula	Dret

T-Test amb p no corregida < 0,001.

Canvis del patró d'activació entre grups durant la Tasca Activa en global: En comparar les àrees que augmentaven l'activació entre el moment inicial i després del tractament en els pacients en relació als controls, no es trobà cap àrea d'activació significativa a nivell de clúster. Sí es van trobar àrees estadísticament significatives a nivell de vòxel a la ínsula esquerra, cissura calcarina dreta, girus temporal superior dret, girus lingual esquerra i còrtex temporal mig. (veure figura 6.9).

Figura 6.9: Àrees amb augment de l'activació després del tractament en pacients en relació a controls



6.3.3 Patró d'activació en controls i pacients en tasques específiques: Cares Negatives

En considerar tots els subjectes, el patró d'activació en realitzar la tasca de discriminar emocions negatives vs la tasca control, resultava similar al de considerant totes les emocions alhora, amb la implicació del girus occipital mig i inferior, girus lingual i fusiforme bilateral, cingulat posterior i cissura calcarina bilateral, girus frontal mig i inferior bilateral, ínsula bilateral i el complexe parahipocamp, amígdala i girus temporal superior també bilateral (Veure figura [6.10](#) i taula [6.14](#)).

Figura 6.10: Patró d'activació en discriminar emocions negatives vs tasca control en tots els subjectes



Taula 6.14: Patró d'activació en discriminar emocions negatives vs tasca control en tots els subjectes

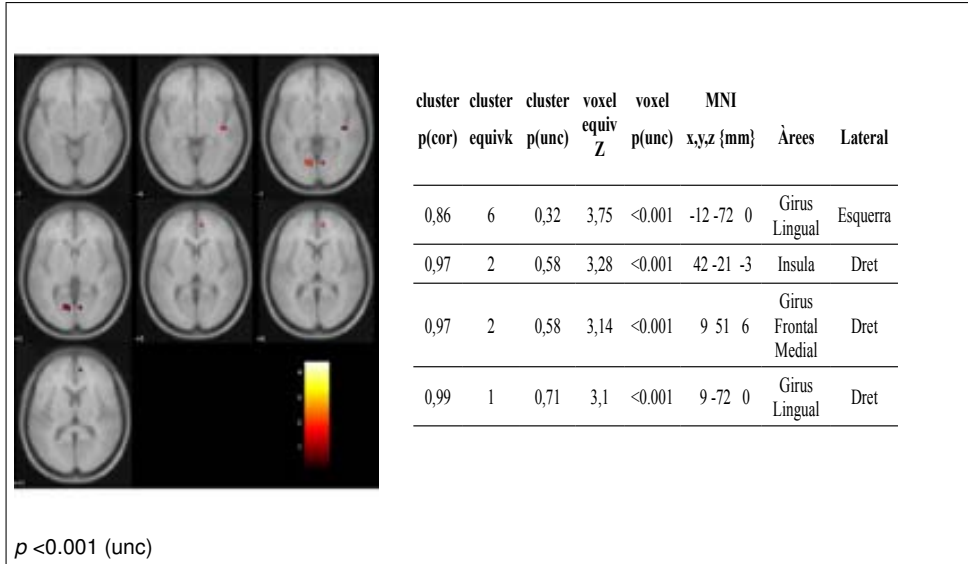
cluster equivk	voxel p (FWE- cor)	voxel equivZ	x,y,z {mm}	Àrees	Lateral
3067	<0.001	> 8.0	33 -87 -9	Cortex Occipital Inferior, Mig, Lingual i Fusiforme, extenent a Parietal Inferior, Cingulat Posterior, Calcarina i Cerebel.	Bilateral
	<0.001	> 8.0	39 -81 -9		
	<0.001	> 8.0	-21 -93 -3		
	<0.001	> 8.0	45 -51 -15	Temporal Inferior i Mig	Dret
852	<0.001	6.85	42 9 30	Frontal Mig i Inferior, ramificant a Girus Temporal Superior, Parahipocamp, amígdala i Ínsula	Dret
	<0.001	6.38	42 27 6		
	<0.001	6.10	27 30 -15		
109	<0.001	6.07	9 -33 -9	Lingual	Dret
	<0.001	5.54	-6 -30 -9		
	<0.001	5.23	-6 -21 -15		
430	<0.001	6.01	-48 21 33	Girus Frontal Mig i Inferior,	Esquerra
	<0.001	5.72	-45 9 27		
	<0.001	5.50	-36 -6 48		
135	<0.001	5.90	-30 24 -3	Girus Frontal Inferior i Insula	Esquerra
	<0.001	5.77	-36 24 -12		
	<0.001	5.63	-39 18 0		
99	<0.001	5.54	3 18 48	Girus Frontal Medial	Dret
	<0.001	5.15	6 9 51		
	0,01	5.03	0 24 39		
62	<0.001	5.27	-33 -6 -18	Parahipocamp, Amígdala, Girus Temporal Superior	Esquerra
	<0.001	5.16	-39 9 -21		
21	<0.001	5.18	51 -39 9	Girus Temporal Superior	Dret
5	0,01	4.94	-21 -30 -3	Talam	Esquerra

$p < 0.05$ (FWE), Extent threshold: $k = 5$ voxels, Voxel size: 3.0 3.0 3.0 mm mm mm;

Canvis en el Patró d'activació entre grups durant la discriminació d'emocions negatives: Pel que fa als canvis d'activació al llarg del temps, els pacients presentaren un augment de l'activació en relació al grup control en la ínsula, girus lingual i àrees medials del frontal. Cap d'aquestes regions suposava diferències significatives a nivell de cluster (veure figura

6.11).

Figura 6.11: Canvis en el patró d'activació major en pacients que en controls en discriminar emocions negatives

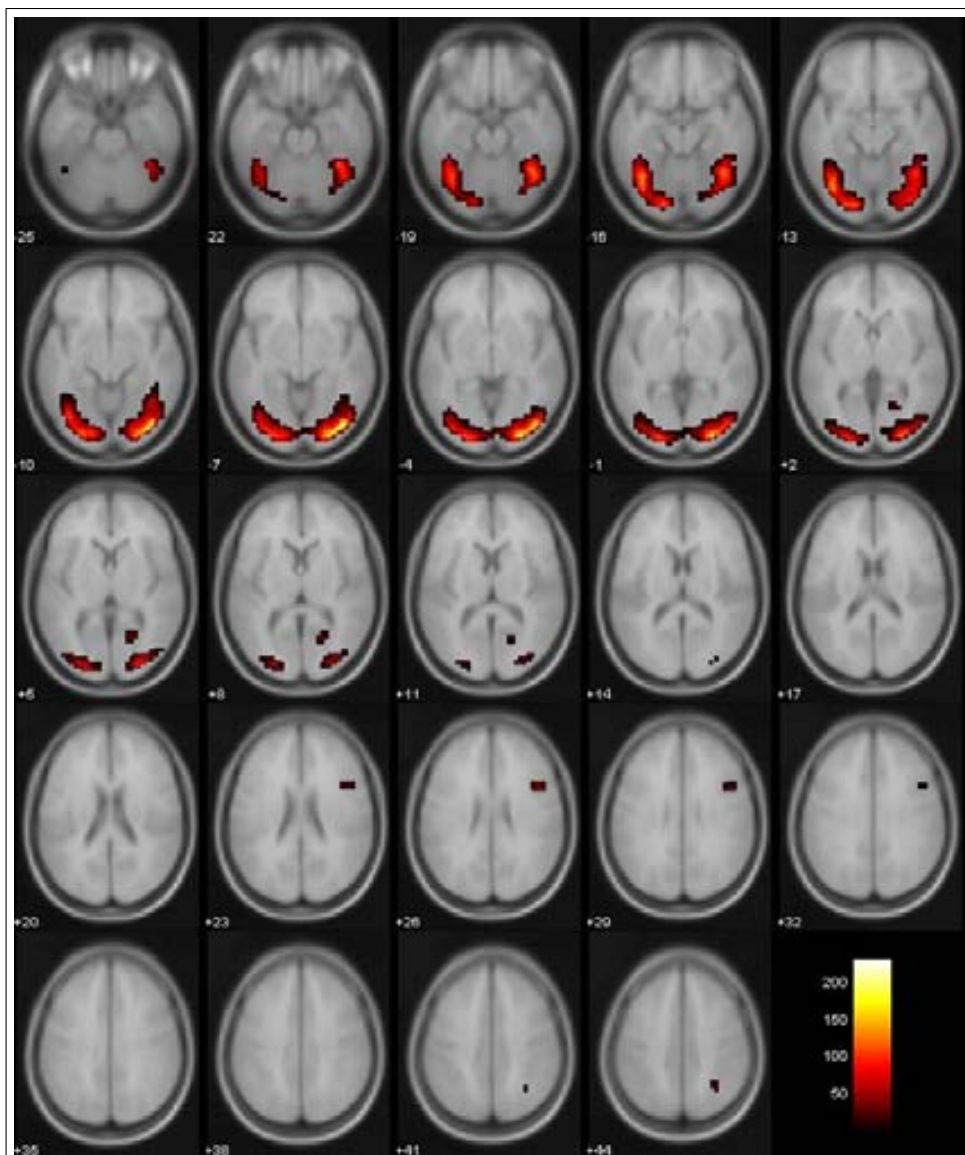


6.3.4 Patró activació en controls i pacients en tasques específiques: Cares Positives

El patró d'activació en discriminar emocions positives vs la tasca control resultà en un número i extensió més limitada d'àrees, en concret limitat a girus occipital mig i inferior, lingual i fusiforme bilateral i un reclutament de regions frontals dretes. (veure figura [6.12](#))

Canvis del Patró d'activació al llarg del temps: No es trobaren diferències entre els dos grups pel que fa a canvis en el patró d'activació entre ambdós moments durant la discriminació d'emocions positives.

Figura 6.12: Patró d'activació en discriminar emocions positives vs tasca control



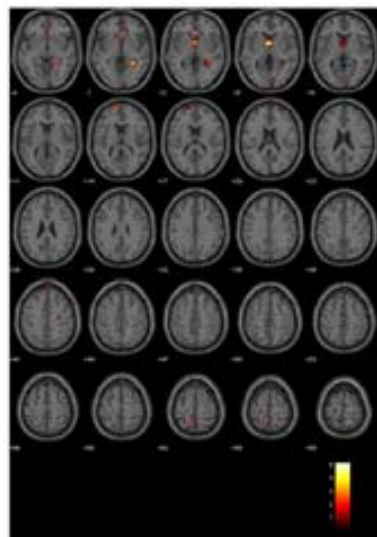
cluster equivk	voxel p(FWE-corr)	voxel equivZ	x,y,z {mm}	Àrees	Lateral
1166	<0.001	>8	39 -81 -9	Girus Lingual i Fusiforme, Occipital Inferior i Mig	Bilateral
	<0.001	>8	27 -90 -3		
	<0.001	>8	-36 -60 -15		
17	<0.001	5,11	21 -63 6	Cingulat Posterior, Calcarina	Dret
18	<0.001	5,08	45 12 27	Girus Frontal Inferior	Dret
29	0,01	4,86	33 -57 51	Parietal Superior	Dret

Height threshold: $F = 27.11$, $p < 0.05$ (FWE); Extent threshold: $k = 5$ voxels; Voxel size: 3.0 3.0 3.0 mm mm mm;

6.3.5 Correlacions amb puntuacions en l'Escala d'insight i simptomatologia positiva i negativa:

En correlacionar a nivell de tots els vòxels, la puntuació de l'escala de consciència de malaltia (SUMD, 3 ítems inicials) amb l'activació, no obtinguérem cap regió significativa (p no corregida superior a 0,001) ni considerant el moment inicial, ni considerant les puntuacions i les imatges després del tractament i la milloria clínica. El mateix succeí amb la correlació amb la subescala positiva de la PANSS en el moment basal, on no hi trobarem cap correlació significativa entre la puntuació i l'activació cerebral en cap regió de forma significativa (p no corregida superior a 0.001 i mida de cluster > 2 vòxels). En correlacionar la PANSS positiva en el segon moment, sí que trobarem regions que correlacionaven significativament (a major simptomatologia, major activació durant el reconeixement d'emocions), però que no superaven la correcció per FWE ni FDR ni mostraven resultats significatius a nivell de cluster. Aquestes regions es mostren a la figura 6.13.

Figura 6.13: Àrees d'activació durant la tasca activa en correlació amb PANSS-positiva en el segon moment

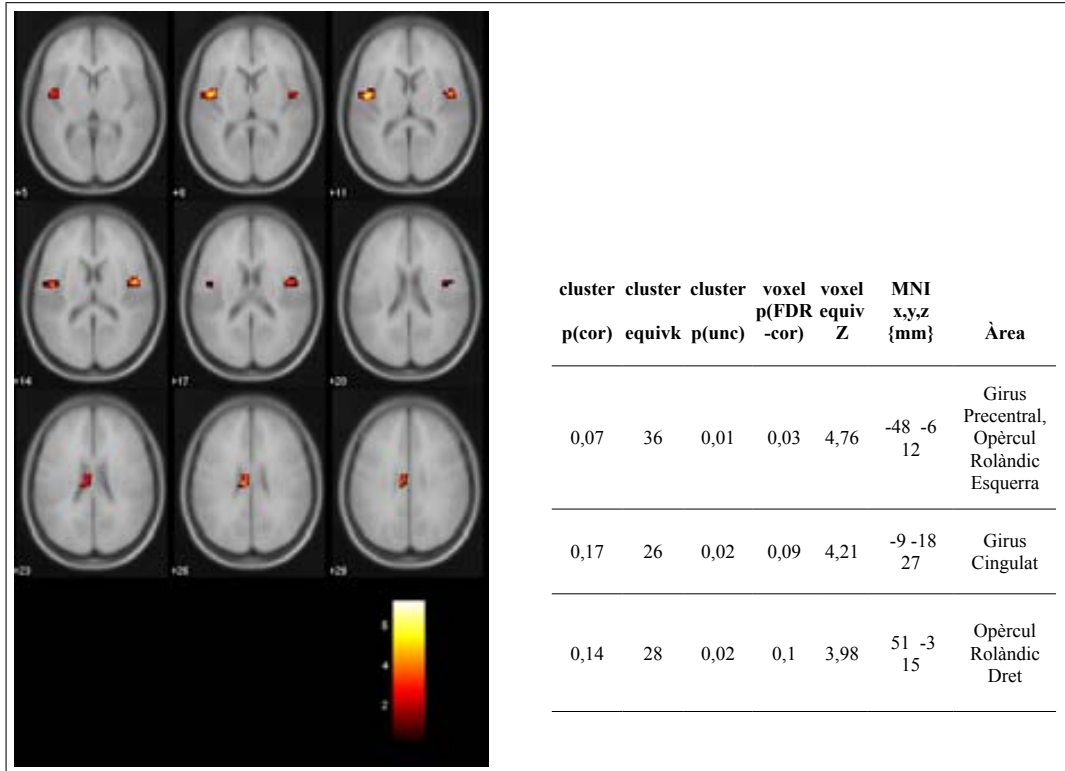


cluster p (no corr)	voxel T	voxel p (no corr)	x,y,z {mm}	Àrea
0.2830	5.15	<0.001	-15 63 15	Frontal superior Esquerra
0.2250	4.80	<0.001	12 33 0	Cingulat anterior dret
0.0570	4.67	<0.001	36 -42 3	Parahipocamp dret
0.3650	4.63	<0.001	-3 63 15	Frontal superior medial esquerra
0.2520	4.33	<0.001	-3 54 42	Caudat esquerra
0.2250	4.56	<0.001	-3 21 3	Caudat esquerra
0.0270	4.35	<0.001	-3 3 6	Caudat esquerra
0.3650	4.10	<0.001	30 -15 39	Precentral dreta
0.1820	4.06	0.0010	-6 -51 63	Precuneus esquerra
0.3200	3.91	0.0010	-3 54 -3	Frontal medial orbital esquerra
0.3200	3.82	0.0010	15 -87 12	Cisura Calcarina dreta

Llíndar de significació: $T = 3.73$, $p = 0.001$ (1.000) (no corr.)
Mida mínima de cluster: $k = 5$ voxels, $p = 0.365$ (0.942)
Mida de vòxel: 3.0 3.0 3.0 mm mm mm; (resel = 92.78 voxels)

En correlacionar la puntuació de la subescala negativa de la PANSS en el moment basal amb l'activació de tots els vòxels durant la tasca d'activació global en relació a la tasca control, obtinguérem en el moment basal tres clústers d'activació en l'opèrcul frontal dret i esquerra i el cingulat mig.

Figura 6.14: Àrees d'activació durant la tasca activa en correlació amb PANSS-Negativa basal



Resultats amb p no corregida >0.001 i mida mínim de clúster de 10 vòxels.

En canvi, aquesta correlació no es mantingué en el moment de l'estabilització, on cap clúster resulta significatiu a l'hora de correlacionar l'activació durant la tasca activa amb la puntuació de la simptomatologia negativa després del tractament.

6.4 Estudi específic per regions a priori:

Un dels objectius principals de l'estudi fou estudiar els canvis en el patró d'activació en el complex amígdala-hipocamp en els primers episodis psicòtics abans i després del tractament, per així ajudar a esclarir l'aparent controvèrsia en la bibliografia prèvia sobre l'activació de l'amígdala en el reconeixement d'expressions facials en esquizofrènia. En l'apartat de mètodes ja s'han explicat els motius concrets pels quals es va decidir fer aquest anàlisi i la metodologia que es va emprar. A continuació es presenten els resultats de l'estudi enfocat a aquesta regió d'interès.

- Primerament s'explica el procediment per aconseguir aïllar la regió d'interès de la resta del mapa d'activació.
- Seguidament s'exposen els resultats de les diferències entre grups i les correlacions amb el rendiment de la tasca i les escales clíniques,

6.4.1 Màscares:

De la imatge de zones activades en discriminar emocions vs. la tasca control, se n'extragué mitjançant el programari Marsbar (Brett et al., 2002), el clúster que comprenia part de l'amígdala i part del girus para-hipocamp i hipocamp, i es van incloure a la màscara únicament aquelles regions del clúster que pertanyien a algunes d'aquestes regions anatòmiques. El resultat d'aquest procés i les característiques de la màscara dreta es poden veure en la figura 6.15. Per a obtenir la màscara esquerra s'obtingué també el clúster que comprenia part de l'amígdala, hipocamp i para-hipocamp, però en ser aquest cas, estès també a altres àrees (veure part a figura 6.16 a la pàgina següent). Es va multiplicar aquesta imatge amb el conjunt d'àrees de l'amígdala esquerra, girus parahipocampal i hipocamp esquerra per a limitar la zona, resultant-ne la màscara de la part b de la figura 6.16 a la pàgina següent.

Figura 6.15: Màscara dreta per a anàlisi de regió d'interès

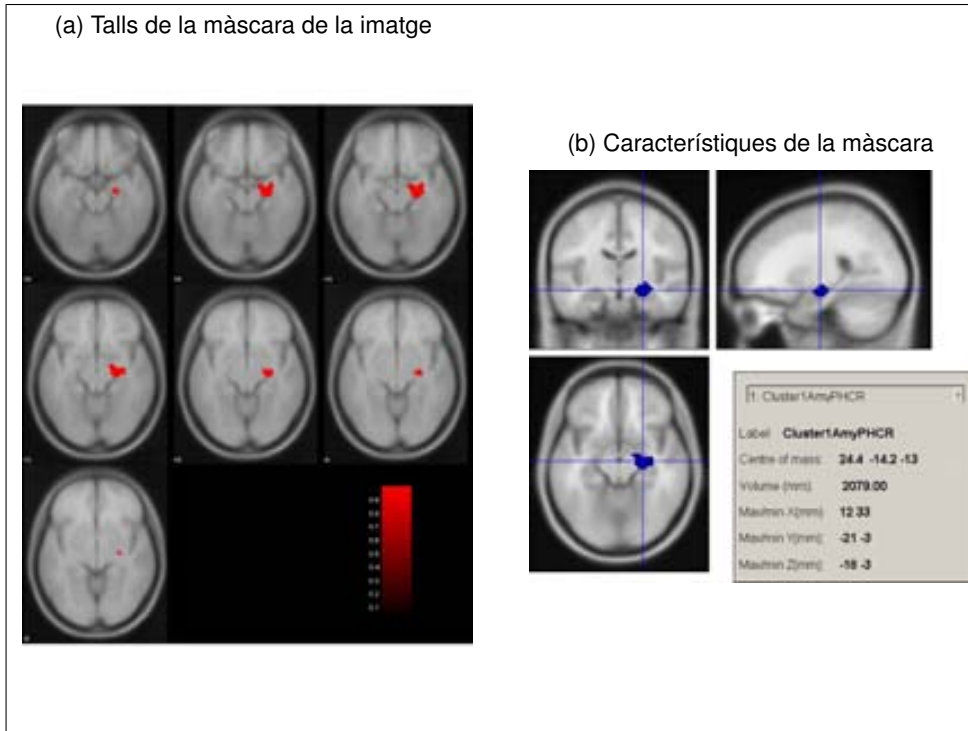
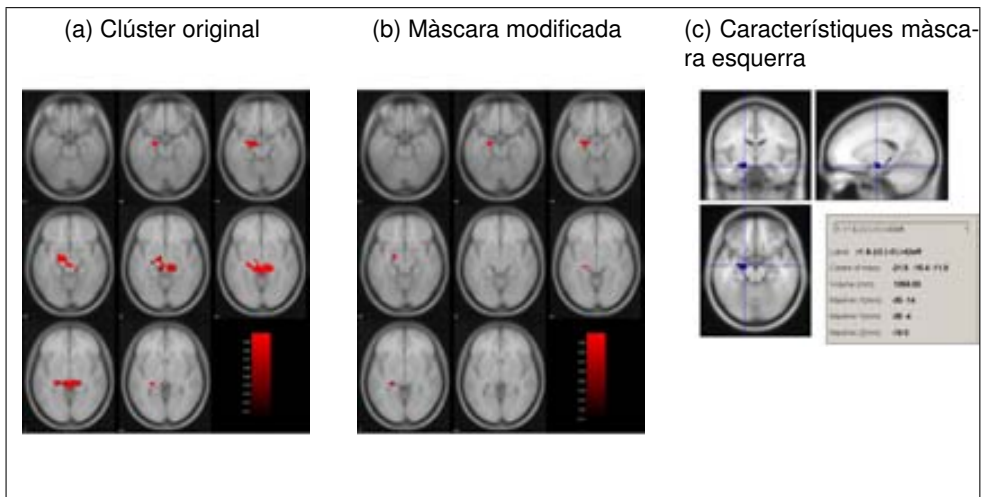


Figura 6.16: Màscara esquerra



6.4.2 Diferències entre grups:

En el nostre estudi hem considerat els paràmetres beta com a mesura de l'activitat de l'amígdala, tal i com han fet altres estudis (Rule et al., 2010). Si considerem en l'anàlisi de segon nivell, per a cada vòxel, en cada subjecte, l'equació $Y = B \cdot X + c + E$, on 'Y' és la probabilitat de que el vòxel es trobi activat, 'X' és el conjunt de variables que determinem (variable "grup" per exemple), 'C' és el terme constant i 'E' els residuals, 'B' (beta) és el factor per al qual es multipliquen les variables que determinem, en aquest cas el grup i la sessió. Per tant, com més alta sigui la probabilitat de que el vòxel es trobi activat, més elevat serà al valor del paràmetre beta.

Regió Dreta: En considerar el contrast tasca activa (totes les emocions) vs. tasca control (contrast 1) en l'anàlisi de *full factorial*, obtinguérem uns paràmetres beta que es mostren en la taula 6.15 a la pàgina següent. Com es pot observar, en tots dos moments l'activació era major en els controls, però amb una diferència més gran en el primer moment (fase aguda sense tractament). Per contra, després del tractament, les diferències s'escurcen i desapareixen les diferències estadístiques entre grups. Tot i l'increment en el grup de pacients des del moment inicial al segon moment, aquesta diferència entre moments no arribà a assolir significació estadística ($p=0.08$).

Quan considerem únicament la tasca activa en diferenciar expressions negatives (contrast 2), obtenim un patró similar, amb una major activació significativa en la regió amígdala-hipocamp només en la fase aguda i sense tractament, mentre que, després del tractament i milloria clínica, les diferències ja no són significatives. Tot i l'augment de l'activació després del tractament en el grup de pacients, les diferències entre els dos moments no assoliren significació estadística.

En canvi, en considerar únicament la discriminació d'expressions positives de la tasca activa vs. tasca control (contrast 3), obtenim una menor activació en pacients que en controls pràcticament similar en tots dos moments.

Taula 6.15: Diferències entre grups en relació a la regió d'interès Dreta

Contrast 1: Tasca activa (general) vs Tasca control			
Paràmetres beta	Grup		
	Controls	Primers Episodis	
Sessió	PRE	1,2350	0,3979
	POST	1,0829	0,7662
Contrasts:			
EFFECTE DE GRUP	t	2,25	
	p	0,0138*	
CONTROLS vs PACIENTS PRE	t	2,41	A (en la figura)
	p	0,0094*	
CONTROLS vs PACIENTS POST	t	1,05	B (en la figura)
	p	0,1497	
PACIENTS Post vs Pre	t	1,42	C (en la figura)
	p	0,0803	
* = nivell significatiu ($p < 0,05$)			
Contrast 2: Tasca activa (negatives) vs Tasca control			
Paràmetres beta	Grup		
	Controls	Primers Episodis	
Sessió	PRE	0,8565	0,2722
	POST	0,7156	0,6136
Contrasts:			
EFFECTE DE GRUP	t	1,46	
	p	0,0742	
CONTROLS vs PACIENTS PRE	t	1,91	A (en la figura)
	p	0,0300	*
CONTROLS vs PACIENTS POST	t	0,35	B (en la figura)
	p	0,3651	
PACIENTS Post vs Pre	t	1,44	C (en la figura)
	p	0,0775	
* = nivell significatiu ($p < 0,05$)			
Contrast 3: Tasca activa (positives) vs Tasca control			
Paràmetres beta	Grup		
	Controls	Primers Episodis	
Sessió	PRE	0,3792	0,1258
	POST	0,3717	0,1526
Contrasts:			
EFFECTE DE GRUP	t	2,82	
	p	0,0032	
CONTROLS vs PACIENTS PRE	t	2,66	A (en la figura)
	p	0,0049	*
CONTROLS vs PACIENTS POST	t	1,67	B (en la figura)
	p	0,0501	+
PACIENTS Post vs Pre	t	0,26	C (en la figura)
	p	0,3970	
* = nivell significatiu ($p < 0,05$)			
+ = ($0,05 < p < 0,08$)			

Regió Esquerra: En la regió esquerra el patró és similar al del cantó dret. En el contrast 1 (global de tasca activa vs. tasca control), hi ha una major activació en controls que en pacients en el moment inicial, però no així després del tractament i la milloria clínica. Això es produeix a expenses d'un augment en l'activació en els pacients després del tractament, que resulta també significatiu (veure taula [6.16 a la pàgina següent](#)).

Quan considerem només les emocions negatives (contrast 2, taula [6.16](#)), el patró és similar, però sense aconseguir significació estadística ni entre grups ni entre moments en el grup de pacients.

En canvi, en considerar només les emocions positives en la tasca activa (contrast 3, figura [6.16](#)), el patró torna a ser més accentuat amb una significativa menor activació de la regió en qüestió en controls que en pacients en el primer moment. Després del tractament les diferències entre grups són escasses i no significatives. L'augment d'activació en el grup de pacients després del tractament i milloria clínica assolí una tendència a la significació ($p=0.06$).

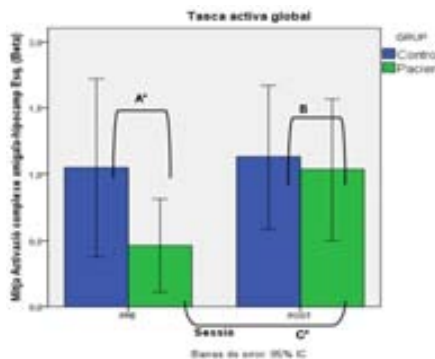
Taula 6.16: Diferències entre grups en relació a la regió d'interès Esquerra

Contrast 1: Tasca activa (general) vs Tasca control			
Paràmetres beta	Controls		Grup
	PRE	POST	Primers Episodis
Sessió	1,0476	1,0834	0,4639
			1,0335
Contrasts:			
EFFECTE DE GRUP	t	1,18	
	p	0,1203	
CONTROLS vs PACIENTS PRE	t	1,70	A (en la figura)
	p	0,0469	*
CONTROLS vs PACIENTS POST	t	0,14	B (en la figura)
	p	0,4439	
PACIENTS Post vs Pre	t	1,99	C (en la figura)
	p	0,0254	*
* = nivell significatiu (p<0,05)			

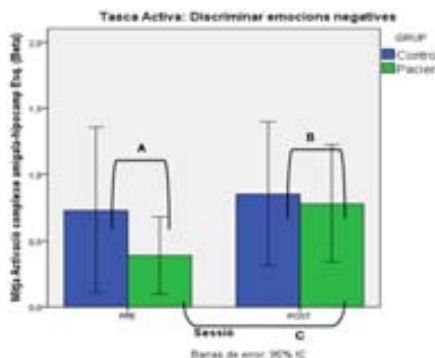
Contrast 2: Tasca activa (negatives) vs Tasca control			
Paràmetres beta	Controls		Grup
	PRE	POST	Primers Episodis
Sessió	0,7327	0,8143	0,3903
			0,7830
Contrasts:			
EFFECTE DE GRUP	t	0,78	
	p	0,2182	
CONTROLS vs PACIENTS PRE	t	1,11	A (en la figura)
	p	0,1353	
CONTROLS vs PACIENTS POST	t	0,10	B (en la figura)
	p	0,4612	
PACIENTS Post vs Pre	t	1,55	C (en la figura)
	p	0,0635	+
+ (0,05<p<0,08)			

Contrast 3: Tasca activa (positives) vs Tasca control			
Paràmetres beta	Controls		Grup
	PRE	POST	Primers Episodis
Sessió	0,3150	0,2828	0,0736
			0,2505
Contrasts:			
EFFECTE DE GRUP	t	1,71	
	p	0,0464	
CONTROLS vs PACIENTS PRE	t	2,58	A (en la figura)
	p	0,0061	*
CONTROLS vs PACIENTS POST	t	0,24	B (en la figura)
	p	0,4049	
PACIENTS Post vs Pre	t	1,43	C (en la figura)
	p	0,0784	+
* = nivell significatiu (p<0,05)			
+ (0,05<p<0,08)			

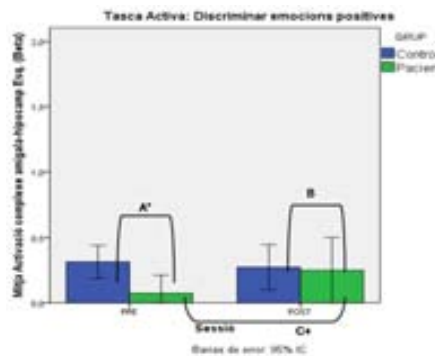
(d) Contrast 1



(e) Contrast 2



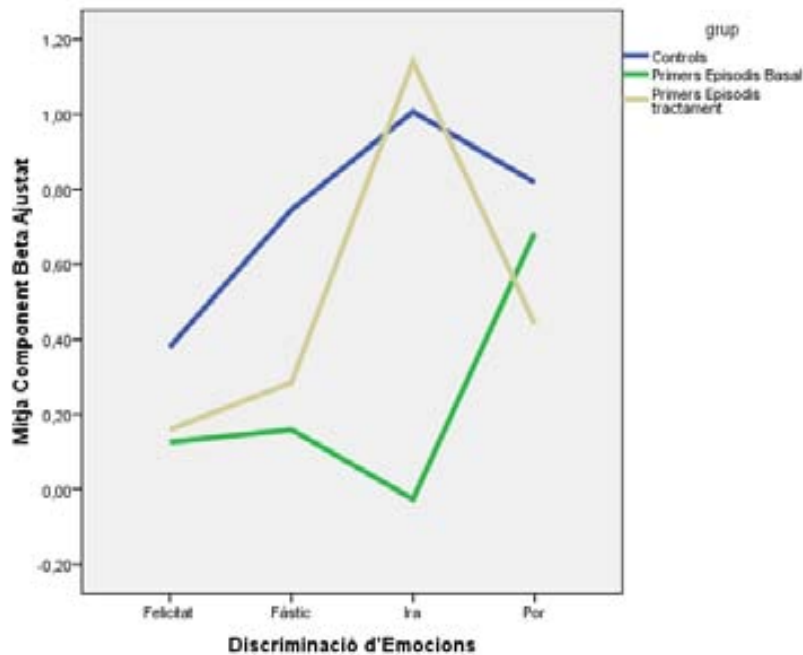
(f) Contrast 3



6.4.3 Patró d'activació segons emocions:

La figura 6.17 mostra l'activitat en el complex amígdala-hipocamp dret representada per la mitjana dels paràmetres beta del model en funció de l'estímul emocional en tots 2 grups. Com es pot observar, en el grup control s'obté una forma que insinua una U invertida, amb un punt d'activitat màxima entre els estímuls d'ira i els de por. En canvi, en el grup de pacients, previ al tractament, la corba és molt més irregular, presentant una major activació sobretot en els estímuls de por. Després del tractament, la corba d'activitat del grup de pacients insinua també una forma d'U invertida, pròxima a la del grup control.

Figura 6.17: Correlació activitat amígdala-hipocamp dreta i intensitat de l'estímul emocional



6.4.4 Correlacions canvis hemodinàmics i rendiment de la tasca:

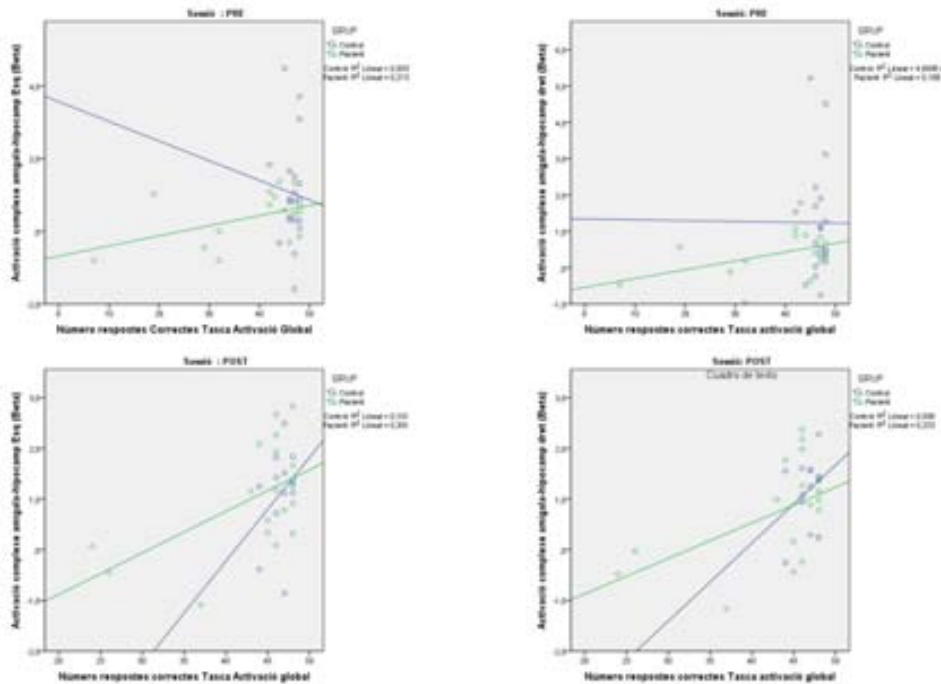
En relacionar l'activitat hemodinàmica mesurada per els paràmetres beta del model de regressió, amb el rendiment del paradigma, obtenim una correlació amb tendència a la significació abans del tractament en el grup de

pacients, que es transforma en significativa després del tractament. La direcció de la correlació és positiva, és a dir, a millor rendiment, major activació. En canvi, en el grup de controls, no trobem una relació significativa en cap dels dos moments (veure figura 6.18). Si mirem més detalladament per cada tipus d'emoció discriminada, en el grup de pacients, observem que la correlació és clarament significativa només en considerar l'emoció de por, mentre que hi ha una tendència a la significació en considerar les emocions de fàstic.

Figura 6.18: Correlacions activació Regió Amígdala-Hipocamp i Rendiment de la tasca

Correlacions		Pacients		Controls		Pacients		Controls	
		Beta Amígdala-Hipocamp Esq.				Beta Amígdala-Hipocamp Dret			
		Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Respostes Correctes Tasca Activa global	Pearson Correlation	0,461 [^]	0,549*	-0,058	0,318	0,433	0,503*	-0,002	0,310
	Sig. (2-tailed)	0,072	0,018	0,808	0,290	0,094	0,033	0,993	0,303
Respostes Correctes Ira	Pearson Correlation	0,347	0,422			0,315	0,336		
	Sig. (2-tailed)	0,245	0,103			0,295	0,203		
Respostes Correctes Fàstic	Pearson Correlation	0,403	0,481 [^]			0,333	0,465 [^]		
	Sig. (2-tailed)	0,172	0,059			0,267	0,070		
Respostes Correctes Por	Pearson Correlation	0,277	0,538*			0,348	0,537*		
	Sig. (2-tailed)	0,359	0,032			0,244	0,032		
Respostes Correctes Felicitat	Pearson Correlation	0,328	0,399			0,240	0,284		
	Sig. (2-tailed)	0,274	0,125			0,429	0,287		

[^]. *p* inferior a 0.07.
 *. Correlació significativa al nivell de significació del 0.05.
 **. Correlació significativa al nivell de significació del 0.01.



6.4.5 Correlació canvis hemodinàmics i simptomatologia:

La discriminació d'emocions és un dels processos bàsics en la cognició social, mentre que la capacitat d'inferir estats mentals a tercers i el propi, seria un dels processos més complexes. En aquest context, per a esbrinar la possible correlació entre l'activitat de l'amígdala, implicada en el reconeixement de les emocions, i la consciència de malaltia, que exemplifica un procés més elevat dins de la cognició social, vàrem correlacionar l'activitat de la regió en estudi amb les puntuacions en l'escala SUMD, sense trobar cap correlació significativa. Per altra banda diversos autors han suggerit un important paper de l'activació de l'amígdala en relació a la simptomatologia clàssica com els símptomes positius i negatius, pel que vam buscar també una correlació entre l'activitat amigdalar i la simptomatologia, sense que tampoc trobéssim valors significatius (veure taula 6.17).

Taula 6.17: Correlació activitat amigdalar i simptomatologia

Correlacions		Pacients			
		Beta Amígdala-Hipocamp		Esquerra	
		Dret		Pre	Post
		Pre	Post	Pre	Post
Puntuació SUMD	Pearson Correlation	-0,006	0,112	-0,219	0,116
	Sig. (2-tailed)	0,982	0,659	0,383	0,646
Puntuació PANSS-Pos	Pearson Correlation	0,321	0,216	0,336	0,046
	Sig. (2-tailed)	0,194	0,404	0,173	0,859
Puntuació PANSS-Neg	Pearson Correlation	0,096	0,020	-0,132	-0,023
	Sig. (2-tailed)	0,704	0,937	0,602	0,929

7 Discussió:

7.1 Troballes principals:

En aquest treball hem ampliat el coneixement de les bases fisiopatològiques d'alguns aspectes de la cognició social en primers episodis psicòtics a través dels seus correlats anatòmics i funcionals. La participació de pacients des del debut de l'episodi psicòtic, essent explorats abans de l'inici del tractament, i de nou, un cop aquest ha estat instaurat i ha resultat efectiu, permet, a diferència d'altres estudis, atribuir les alteracions trobades a la malaltia i mesurar els canvis després del tractament.

Per una banda en l'estudi funcional, hem confirmat les deficiències en primers episodis psicòtics a l'hora d'avaluar expressions emocionals (respostes correctes: interacció sessió*grup*tasca, $F=4.291$, $p=0.003$), hem determinat una disminució de l'activació cerebral en aquests pacients en algunes de les àrees responsables del processament emocional, principalment àrees límbiques (activació amígdalar dreta $t=2.41$, $p=0.0094$), i hem constatat canvis en aquest patró d'activació relacionats amb la milloria clínica (amígdala esquerra: canvis amb $t=1.99$, $p=0.0254$). Aquests resultats indiquen un dèficit primari dels pacients amb primer episodi psicòtic en la discriminació emocional, previ a l'inici del tractament, i que millora un cop instaurat aquest.

D'altra banda, en l'estudi estructural hem confirmat la implicació ja coneguda del còrtex prefrontal en la manca d'insight en primers episodis psicòtics (p corregida 0.024, $k=992$, x y z = 20,13,61), així com hem determinat la participació en l'insight d'estructures prèviament no tant relacionades com el cerebel (p corregida 0.010, $k=1190$, x y z = -21 -39 -25), el còrtex prefrontal medial (p corregida <0.001 , $k=2332$, x y z = 8, 54, 28) i les estructures temporals (p corregida = 0.022, $k=1007$, x y z = 48, -51, -5).

A continuació es discutiran els resultats exposats en l'apartat anterior per ordre de rellevància. Primerament, es discutiran les diferències trobades entre grups a propòsit de l'activació del complex amígdala-hipocamp (apartat 7.2.1) i els canvis d'activació d'aquesta estructura després del tractament, tot i formulant una hipòtesis explicatòria del model de funcionament de l'amígdala en l'esquizofrènia. En segon lloc, s'avaluaran les diferències entre grups en l'estudi funcional a propòsit de altres estructures implicades en el reconeixement d'emocions i els seus canvis d'activació en relació al

tractament (apartat [7.2.2 a la pàgina 128](#)). Posteriorment, es parlarà de les diferències pel que fa al rendiment de la tasca entre grups (apartat [7.2.4 a la pàgina 141](#)). A continuació, comentarem els resultats de les correlacions de la simptomatologia negativa i insight amb l'estudi funcional i l'estructural (apartat [7.2.5 a la pàgina 150](#)). Per finalitzar, parlarem de les diferències volumètriques entre grups (apartat [7.3.2 a la pàgina 156](#)).

7.2 Discussió resultats principals

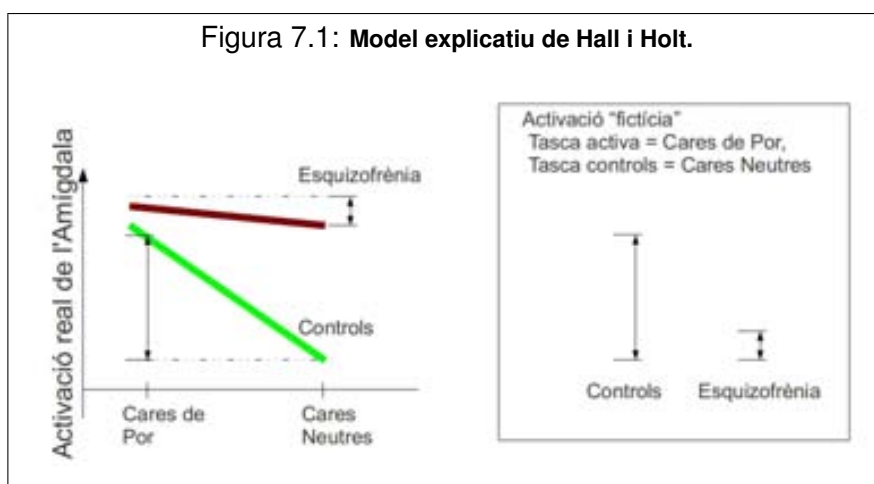
7.2.1 Complexe amígdala-hipocamp:

Diferències entre grups en el complex amígdala-hipocamp: Els nostres resultats són els primers a mostrar una **hipoactivació amigdalar** durant la discriminació d'emocions des del moment inicial de la malaltia en pacients en primer episodi psicòtic sense tractament antipsicòtic. La troballa coincideix amb els resultats de molts dels estudis previs realitzats amb mostres de pacients esquizofrènics ([Williams et al., 2004a](#); [Gur et al., 2002b](#); [Phillips et al., 1999](#)). En els darrers anys alguns autors han trobat una hiperactivació de l'amígdala en esquizofrènia en tasques emocionals ([Kosaka et al., 2002](#); [Fernandez-Egea et al., 2009](#)), i altres han suggerit un mal-funcionament en el patró d'activació en discriminar emocions, de forma que presenten una major o menor activació amigdalar en relació als controls en funció de l'emoció a discriminar ([Holt et al., 2006](#); [Hall et al., 2008](#); [Surguladze et al., 2001](#)).

Per tal d'ajudar a entendre els resultats aparentment contradictoris entre estudis, i discernir l'efecte del tractament i de la fase de la malaltia, en el nostre estudi vàrem avaluar els pacients mitjançant l'adquisició d'imatges de ressonància magnètica funcional durant la realització d'un paradigma de discriminació emocional, 1) abans d'iniciar el tractament antipsicòtic (durant la fase aguda) i 2) després del tractament antipsicòtic (durant la fase d'estabilització). A més, es va portar a terme un anàlisi per regió d'interès centrat en el complex amígdala-hipocamp, regió que ha centrat la controvertència en els estudis previs. A continuació discutirem els resultats del patró d'activació del complex amígdala-hipocamp considerant els resultats de l'anàlisi en conjunt de tots els vòxels com l'anàlisi per regió d'interès.

En comparar les diferències entre grups en el patró d'activació durant

l'estat basal (episodi agut sense tractament en el grup de pacients), obtinguérem una menor activació en el complex amígdala-hipocamp en el grup de pacients evidenciada tant en l'anàlisi vòxel a vòxel (taula 6.13 a la pàgina 92, amb p no corregida a nivell de vòxel <0.001 , $k=21$, x y $z = -24, -9, -15$), com en l'anàlisi per regió d'interès (veure taula 6.15 a la pàgina 105, amb $t=12.41$, $p=0.0094$). A més, l'anàlisi per regió separat per condicions, va revelar que aquesta hipoactivació en el grup de pacients era present tant en discriminar emocions negatives ($t=1.91$, $p=0.030$) com en discriminar emocions positives ($t=2.66$, $p=0.0049$). Aquests resultats recolzen la hipòtesis d'una activació deficitària en els pacients en primer episodi psicòtic tal i com havien mostrat estudis previs amb resultats similars (Williams et al., 2004a; Gur et al., 2002b; Phillips et al., 1999). Per altra banda, són aparentment contradictoris amb altres estudis que troben una hiperactivació amigdalar (Kosaka et al., 2002; Fernandez-Egea et al., 2009). Al llarg d'aquesta discussió argumentarem que aquestes contradiccions són només aparents, i s'exposarà un model explicatori que dona cobertura a tots dos resultats. Tal i com ja hem comentat, Hall i cols. (Holt et al., 2006; Hall et al., 2008; Surguladze et al., 2001) trobaren una hiperactivació amigdalar en estímuls facials neutres en els pacients esquizofrènics. Aquests autors explicaren que els resultats d'estudis que reportaven una hipoactivació respecte al grup control, eren degudes al contrast de cares expressives (com a tasca activa) vs. cares neutres (com a tasca control). (veure figura 7.1).



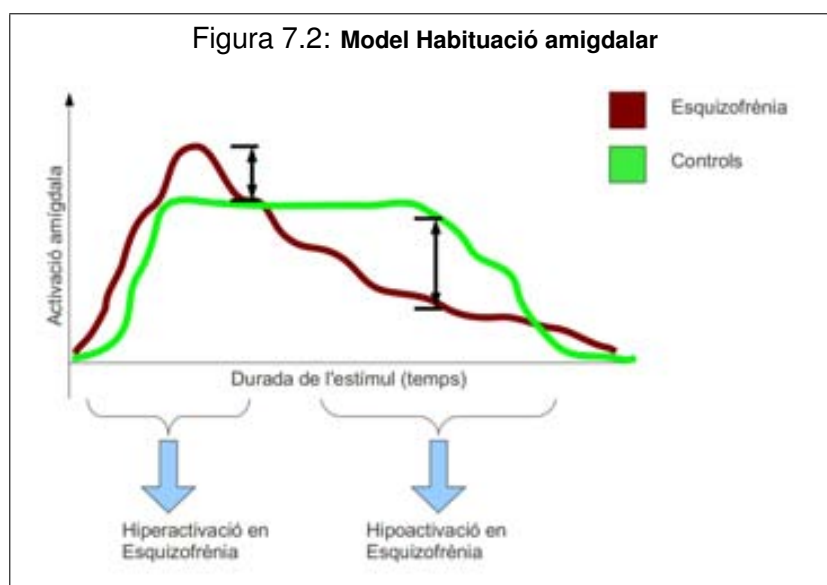
S'argumentava així doncs un "artefacte" degut a la hiperactivació en el grup de pacients en discriminar emocions neutres. Però de fet, aquesta

explicació només és vàlida per a aquells estudis on el contrast és aquest (cares expressives vs neutres), com el de Gur i col·laboradors per exemple (Gur et al., 2002b), mentre que tots aquells estudis on la tasca control és un altre tipus d'estímul (Johnston et al., 2005; Gur et al., 2007; Hempel et al., 2003; Salgado-Pineda et al., 2010; Rasetti et al., 2009) segueixen apuntant a un dèficit en l'activació de l'amígdala en el grup de pacients.

Per altra banda, l'amígdala respon també davant d'estímuls no facials però amb un elevat contingut emocional. Estudis que utilitzen estímuls emocionals no facials com per exemple la inducció d'estats emocionals (Schneider et al., 1998), o la discriminació d'imatges amb elevat contingut emocional (Fahim et al., 2005b; Taylor et al., 2002), troben una hipoactivació de l'amígdala també en el grup de pacients. Així doncs els nostres resultats recolzen la hipòtesi d'una hipoactivació amigdalària real en el grup de pacients esquizofrènics. A més, el nostre estudi, a l'avaluar primers episodis no tractats, mostra la naturalesa primària d'aquesta hipoactivació en l'esquizofrènia, i no secundària al tractament ni al curs deteriorant de la malaltia.

Deixant de banda la hipòtesi de la hiperactivació amigdalària en expressions neutres, una altra explicació a les diferències entre estudis, podria ser la diferent habituació de l'amígdala en el grup de pacients i la diferent durada dels estímuls en cada treball. Això inclou les diferències entre estudis amb dissenys *event-related* i estudis de blocs. Així, Salgado-Pineda, en un estudi utilitzant una tasca de discriminació emocional duradora, mostren que, en el grup de pacients, tot i reclutar inicialment l'amígdala, aquesta s'habituava o es fatiga més ràpidament que en el grup control, donant pas a l'activació d'estructures més dorsals per adoptar una estratègia més cognitiva en la discriminació d'emocions (Salgado-Pineda et al., 2010), i mostrant llavors una hipoactivació amigdalària en relació al grup control. De forma rellevant, la tasca control d'aquest estudi no eren tampoc emocions neutres, sinó figures, així doncs quedaria aquí descartada també una possible hipoactivació "fictícia" i es demostra una hiperactivació "real" amigdalària en el grup de pacients en visualitzar emocions neutres. Aquesta hipòtesi explicatòria es veuria reforçada per altres troballes, com la hiperactivació amigdalària en el grup de pacients en relació als controls en discriminar emocions només durant les fases inicials de la tasca, tot i desaparèixer després tal i com mostra l'estudi de Holt (Holt et al., 2006). Aquests dos

resultats junts suggeririen una inicial hiperactivació amigdalar en el grup de pacients, seguida d'una habituació o fatiga d'aquesta estructura que donaria pas a una hipoactivació en relació als controls. Així, aquells estudis *event-related* o de blocs d'escassa durada, podrien trobar una hiperactivació en el grup de pacients, mentre que els estudis amb blocs més llargs trobarien hipoactivació amigdalar en el grup de pacients. A la figura 7.2 es pot veure una representació d'aquest concepte.



Creiem que val la pena esmentar les només aparents contradiccions amb altres estudis que mostren, al contrari que l'amígdala en l'estudi de Salgado-Pineda, una persistència en l'activació (habituaçió retardada) d'altres estructures temporals medials com l'hipocamp en el grup de pacients esquizofrènics (Holt et al., 2005). En contra de l'aparent contradicció que suposaria que aquestes estructures tinguin un patró d'habituaçió diferent, el fet de que alguns autors han relacionat l'hipocamp dret en el processament no només de les emocions, sinó també de les faccions d'identitat (Iidaka et al., 2003), contribueix, al nostre criteri, a recolzar encara més la hipòtesis de Salgado-Pineda de que els pacients, després de la ràpida habituació de l'amígdala, adoptin estratègies diferents en el processament d'emocions. L'hipocamp, inclòs en el circuit més dorsal i cognitiu del processament emocional segons el patró de Phillips (Phillips et al., 2003b), entraria doncs en aquestes estructures. Una tercera hipòtesi, que creiem

més explicatòria s'exposarà durant la discussió dels resultats longitudinals a la pàgina [121](#).

RESUM DE L'APARTAT

Els resultats del nostre estudi indiquen una hipoactivació en el complex amígdala-hipocamp durant el reconeixement d'expressions facials en els pacients en primer episodi psicòtic en estat basal, abans de l'inici del tractament. D'altra banda s'ha evidenciat que la hipòtesi d'una hiperactivació en els pacients en resposta a expressions neutres, no és vàlida per a explicar els resultats de gran part dels estudis, ja que molts no utilitzaven expressions neutres com a tasca control. Altres hipòtesis, com una habituació diferencial en els pacients podrien ajudar a explicar les discrepàncies entre resultats. Una tercera hipòtesi que s'exposarà a la pàgina [121](#) creiem que ofereix major consistència i cobertura a tots els resultats previs.

Canvis post tractament en el complex amígdala-hipocamp: Els re-

sultats del nostre estudi mostren una tendència a la **milloria en l'activació del complex amígdala-hipocamp en el grup de pacients després del tractament**, mostrant unes diferències pre-post significatives en el grup de pacients ($t=1.99$, $p=0.0254$ en l'amígdala esquerra), i una desaparició de les diferències entre grups després del tractament ($p=0.1497$ per al complex amígdala-hipocamp dret, $p=0.4439$ per al complex amígdala-hipocamp esquerra).

Tot i que en l'anàlisi vòxel per vòxel de tot el cervell no trobem un canvi d'activació significatiu al llarg del temps en el grup de pacients en relació a controls en el complex amígdala-hipocamp, es decidí fer un anàlisi del canvi d'activació centrat en aquesta regió ja que a) l'anàlisi estadístic considerant totes les regions del cervell pot perjudicar les diferències entre grups en petites estructures com l'amígdala i b) la bibliografia prèvia mostrava 1) Una implicació d'aquesta regió en la tasca de discriminació emocional i 2) una controvèrsia important a propòsit de l'activació d'aquesta àrea en pacients diagnosticats d'esquizofrènia.

Els resultats de l'anàlisi per regió d'interès mostren (veure resum en taula [7.1](#)): en el complex amígdala hipocamp dret, una major activació en

el grup control que en el grup de pacients en el moment inicial (abans del tractament) de forma significativa, tant en considerar la discriminació d'emocions negatives ($t=1.9$; $p=0.030$), com positives ($t=2.66$; $p=0.0049$), com en global ($t=2.41$; $p=0.009435$). En canvi, després del tractament, no es troben diferències significatives entre grups en discriminar emocions negatives ($t=0.35$; $p=0.365$), però sí en discriminar emocions positives ($t=1.67$; $p=0.05$), persistint una menor activació en el grup de pacients (figura 6.15 a la pàgina 105). L'augment d'activació entre tots dos moments en el grup de pacients presentava una tendència a la significació en discriminar emocions negatives ($t=1.44$; $p=0.0775$).

En canvi, en considerar el complexe amígdala hipocamp esquerra, trobem només diferències significatives entre grups a l'hora de discriminar emocions positives a favor del grup control ($t=2.58$; $p=0.0061$), però quant a les emocions negatives, les diferències no assoleixen significació ($t=1.11$; $p=0.135$). Alhora, es trobà un augment de l'activació entre els moments pre y post amb tendència a la significació en el grup de pacients, tant en discriminar emocions positives ($p=0.0784$) com negatives ($p=0.0635$).

Taula 7.1: Esquema canvis activació amígdala-hipocamp

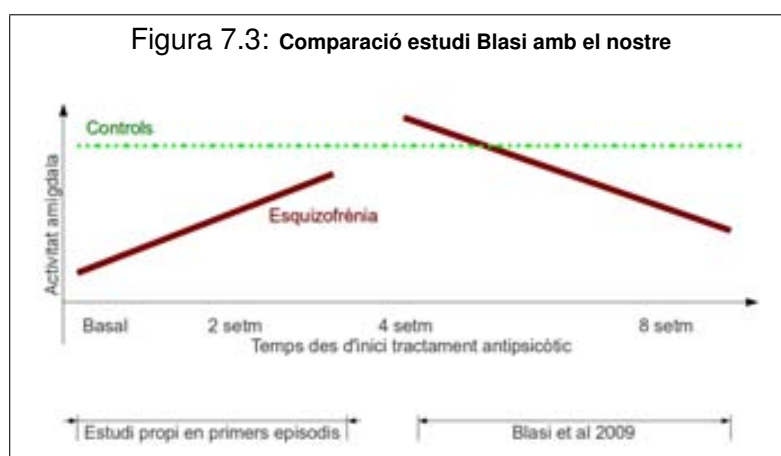
Complexe Amígdala-Hipocamp		PRE	Canvi en primers episodis	POST
	Dreta	Controls > Primers Episodis ¹	↑ Activació ³	No diferències entre grups
Esquerra	Controls > Primers Episodis ²	↑ Activació ⁴	No diferències entre grups	

¹: Diferències significatives en totes les valències i en global; ²: Diferències significatives només en valència positiva; ³ : $p=0.0803$; ⁴: Augment significatiu global ($p=0.0254$)

El patró d'hipoactivació en el complexe amígdala-hipocamp bilateral en el grup de pacients abans del tractament (durant la fase aguda de la malaltia) ja ha estat discutit en l'apartat anterior (a la pàgina 127). Pel que fa al canvi dels patrons d'activació en el grup de pacients, el nostre estudi és el primer a mostrar un **augment de l'activitat del complexe amígdala-hipocamp** després del tractament i amb la milloria clínica en pacients en primer episodi psicòtic mai abans tractats. Aquest augment d'activitat es produeix tant en el cantó dret com a l'esquerra, i tant per a emocions positives com negatives, tot i que no hi ha diferències significatives en totes les

emocions de forma bilateral (aquest punt es tractarà més endavant a la pàgina 121). Es trobà una **correlació significativa en el grup de pacients entre l'activació amigdalar (paràmetre beta) i el rendiment en la tasca** només després del tractament (Pearson corr: 0.549, $p = 0.018$; veure figura 6.18 a la pàgina 109). En desglossar els resultats per emocions es posà en evidència que la correlació és principalment a expenses de la discriminació d'emocions de por (Pearson corr: 0.538, $p = 0.032$). Aquests resultats suggereixen que, abans del tractament, el patró d'activació era disfuncional i erràtic, de manera que malgrat aconseguir cert grau de reclutament de l'amígdala, aquesta no era normo-funcionant, mentre que després del tractament, l'activació de l'amígdala es torna més eficient i apareix la correlació amb el rendiment de la tasca. En el grup control aquesta correlació no existeix degut probablement a un efecte sostre que fa que gairebé tots els individus tinguessin un rendiment del 100%.

Aquests dos resultats, l'augment d'activació del complex amígdala-hipocamp i la correlació positiva amb el rendiment de la tasca després del tractament, suggereixen un canvi del patró d'activació en el grup de pacients, que s'apropa al patró d'activació del grup control. En la bibliografia hi ha escassos estudis previs que permetin un anàlisi comparatiu. D'entre aquests, Blasi i col·laboradors han trobat un patró d'activació de l'amígdala molt fluctuant al llarg del tractament, amb una hiperactivació en relació als controls a les 4 setmanes de tractament amb olanzapina, i una posterior hipoactivació a les 8 setmanes de tractament (Blasi et al., 2009). L'estudi de Blasi no incloïa una adquisició en el moment basal, previ a l'inici del tractament. Afortunadament el nostre treball sí que inclou aquesta mesura, essencial per a esbrinar el dèficit primari i l'efecte del tractament. Els resultats de l'estudi de Blasi reflexen una relació complexa entre el tractament antipsicòtic i l'activitat de l'amígdala durant la discriminació emocional. Aproximadament la meitat dels pacients de la nostra mostra van ser tractats amb olanzapina, i el temps d'adquisició de la segona ressonància magnètica funcional va ser aproximadament a les 4 setmanes. Així mateix, tant el nostre estudi com el de Blasi, no inclouen expressions neutres com a tasca control, sinó una tasca amb figures. Tot i això, els resultats entre l'adquisició a les 4 setmanes de l'estudi de Blasi i els resultats de la segona adquisició del nostre estudi, tenen unes semblances relatives. Un esquema del procés de cada estudi es pot veure a la figura 7.3.



Així mentre l'activitat de l'amígdala en els nostres pacients sembla augmentar, no ho fa fins a nivells superiors als dels controls com mostra l'estudi de Blasi. Les diferències entre aquests estudis es poden deure possiblement a la mostra de subjectes de l'estudi de Blasi, que si bé eren subjectes també en moment de descompensació, tenien una mitjana de temps de malaltia superior als 80 mesos, i havien abandonat el tractament poques setmanes abans de l'estudi. Per contra, el nostre estudi es basà en subjectes en primer episodi psicòtic i inicialment sense tractament, eliminant així el biaix del curs de la malaltia i podent esbrinar l'efecte confusor del tractament farmacològic. Per tal de millorar la comparació entre aquests estudis, vam dividir la mostra de pacients segons el tractament en, els que havien estat tractats amb risperidona i els que havien estat tractats amb olanzapina. En cap dels grups de tractament es va trobar un augment significatiu de l'activitat del complex amígdala-hipocamp per sobre dels controls, si bé el grup amb olanzapina tendia a presentar activacions menys importants, i el grup de risperidona activacions més elevades. En el cas del complex amígdala-hipocamp esquerra inclús amb augments no significatius en relació al grup control (veure taula 7.2 y figura 7.4 a la pàgina següent).

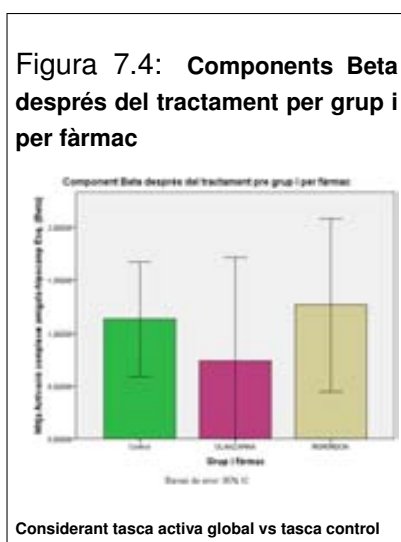
El fet de suspendre un tractament antipsicòtic que ha estat mantingut durant llarg temps, podria tenir un efecte difícil de predir sobre l'activitat de l'amígdala i explicar aquestes fluctuacions en els canvis hemodinàmics de l'amígdala en l'estudi de Blasi.

Altres estudis com el de Fahim (Fahim et al., 2005a) i Stip (Stip et al., 2005), troben també un augment de l'activació en l'amígdala associada al

Taula 7.2: Component Beta després del tractament farmacològic per grup i per fàrmac considerant la tasca activa global vs tasca control

GRUP		BETA DRETA	BETA DRETA CARES NEG	BETA DRETA CARES POS	BETA ESQ.	BETA ESQ. CARES NEG.	BETA ESQ. CARES NEG
Control	Mitjana	1.15	0.78	0.37	1.13	0.86	0.27
	Desv. típ.	0.69	0.83	0.32	0.89	0.90	0.29
OLANZAPINA	Mitjana	0.56	0.41	0.15	0.74	0.44	0.30
	Desv. típ.	1.17	0.70	0.63	1.05	0.54	0.79
RISPERIDONA	Mitjana	0.90	0.72	0.18	1.26	1.04	0.22
	Desv. típ.	0.96	1.00	0.20	1.14	1.05	0.24

tractament antipsicòtic, en aquest cas quetiapina, en pacients esquizofrènics. Aquest estudi no incloïa subjectes control, pel que la comparació entre grups no era possible. El temps entre les dues adquisicions era en aquest cas d'aproximadament 6 mesos, un temps molt superior al del nostre estudi i al de Blasi, durant el qual hi podrien haver intervingut molts altres factors que no es tenen en compte en l'estudi. Una altra limitació important d'aquest estudi era que els pacients estaven estables i provenien d'un tractament antipsicòtic previ, el que dificulta la interpretació dels resultats.

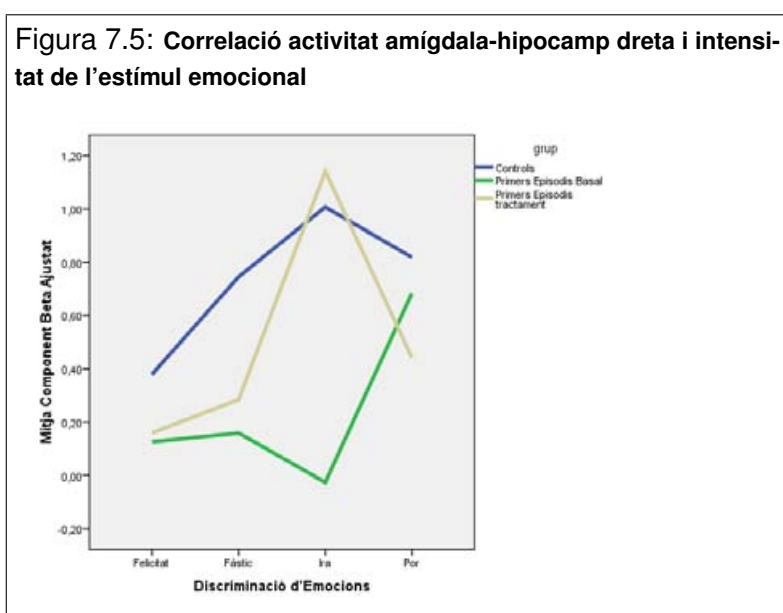


Lee i col·laboradors (Lee et al., 2006), en un estudi de ressonància magnètica funcional, també en dos moments i en primers episodis psicòtics, aplicant una tasca de Teoria de la Ment, troben un patró d'augment de l'activació en còrtex prefrontal medial, en clara relació a la tasca. Els resultats són poc comparables al nostre estudi, doncs en el treball de Lee, els pacients són reclutats aproximadament en el moment de l'alta, i la milloria a la que associen els canvis en la resposta hemodinàmica és al nostre criteri una segona fase en relació al nostre

estudi que avalua el període entre l'ingrés i el moment aproximat de l'alta. Per altra banda, les tasques són completament diferents i per tant els canvis hemodinàmics de cadascun dels estudis responen a funcions cerebrals diferents.

De totes maneres, tant el nostre estudi com el de Blasi revelen canvis en l'activació amigdalar complexes, que es podrien explicar potser per una relació tractament i activitat amigdalar diferent en funció del temps de tractament. És difícil contrastar aquesta hipòtesi amb els resultats actuals, però una explicació podria ser que la sensibilitat de l'amígdala a la discriminació emocional augmenta inicialment amb el tractament antipsicòtic, per després progressivament disminuir. Diversos estudis amb PET han demostrat una disminució de l'activitat en estructures frontals (laterals i medials) associada al tractament antipsicòtic (Ngan et al., 2002; Liddle et al., 2000) des de la primera dosi, però també de forma més sostinguda (6 setmanes). De forma consistent, diversos autors han demostrat un circuit inhibitori de les àrees frontals cap el sistema límbic ventral, en especial l'amígdala (Phillips et al., 2003a). Així doncs, si pensem que en els pacients afectes d'esquizofrènia hi hauria una hipoactivitat del sistema límbic ventral mediada en part per una hiperactivitat dels sistemes dorsals (Fakra et al., 2008), la disminució de l'activitat en aquestes estructures dorsals pel tractament antipsicòtic desencadenaria un augment en l'activació de les estructures límbiques ventrals com l'amígdala, que és just el que observem en els resultats del nostre estudi.

Hipòtesi activitat-estímul del complex amígdala-hipocamp en U invertida Una teoria més elaborada seria que el patró d'activació de les estructures límbiques ventrals, i en concret el complex amígdala-hipocamp, podria tenir una relació no lineal amb el rendiment emocional. Altres patrons de funcionament a l'organisme com l'activitat prefrontal regulada per la COMT i la demanda cognitiva en memòria de treball (Meyer-Lindenberg and Weinberger, 2006) presenten un patró en U invertida. Els nostres resultats de l'estudi per regió d'interès mostren una corba que insinua una U invertida en el grup control, tal i com es pot veure a la figura 7.5 que reproduïm de l'apartat de resultats, de manera que la discriminació d'emocions positives provocaria la menor de les activacions en l'amígdala dreta, seguida de les emocions de fàstic. El nivell més elevat d'activació amigdalar el produiria un punt entremig entre les emocions d'ira i les de por, que consistentment produeixen l'augment més important d'activació (Morris et al., 1998, 1996).



A partir d'aquest punt, s'activaria l'acció inhibidòria de les estructures dorsals com el còrtex prefrontal, que ha estat ben descrita per diversos autors (Blair et al., 2007; Das et al., 2005), fent que l'activitat de l'amígdala decreixi amb l'augment de la intensitat de l'estímul emocional. Una altra manera d'explicar-ho seria que a partir d'un llindar d'intensitat emocional, les estructures cognitives dorsals inhibirien els centres límbics generadors d'emocions, tal i com han suggerit alguns autors (Northoff et al., 2004), per aconseguir un major control de la situació. És el que col·loquialment en diríem "mantenir el cap fred" o tenir "sang freda" i en termes de supervivència, poder adoptar l'estratègia més favorable a través del raonament lògic, quan un excés de càrrega emocional es torna desfavorable. Així doncs, aquesta forma d'U invertida no reflexa res més que el control inhibitori ja conegut de l'activitat amigdalar per part d'estructures del còrtex prefrontal.

En canvi, en el grup de pacients, en el moment inicial el patró d'activació en funció de les emocions és força erràtic (veure figura 7.5), mantenint una escassa activació amigdalar tant en discriminar emocions de felicitat com de fàstic i ira, però encara amb una sensibilitat notable per a les emocions de por, tot i que menor que el grup control. Per contra, després del tractament, com es pot observar en la figura 7.5, el patró tendeix a aproximar-se al dels controls, amb un excés d'activació i també un pic en les emocions d'ira. Els nostres resultats recolzen doncs un possible mal funci-

onament del circuit cortico-temporal en el grup de pacients, sobretot abans del tractament i que tendeix a aproximar-se al patró dels controls després d'aquest.

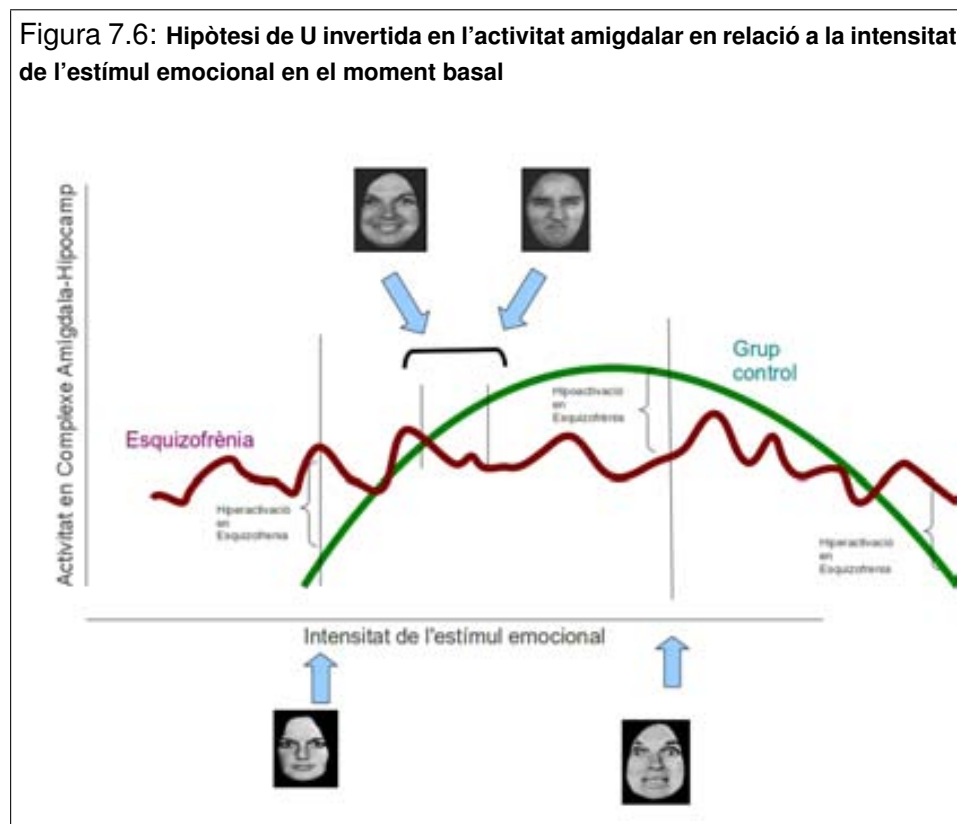
Diversos estudis han mostrat una disfunció d'aquest circuit cortico-temporal en l'esquizofrènia (Das et al., 2007). Alguns estudis suggereixen una hiperactivitat de les estructures dorsals que inhibiria en excés les estructures límbiques (Fakra et al., 2008), mentre que altres parlen principalment d'un mal-funcionament de les connexions (Das et al., 2007), havent trobat alteracions morfològiques en la substància blanca que en forma part (Ellison-Wright and Bullmore, 2009). La nostra hipòtesis suggereix que un funcionament aberrant d'aquest circuit de retro-inhibició, provocaria una activitat també aberrant en l'amígdala, de forma que la relació entre intensitat de l'estímul emocional i activitat amígdala perdria la seva forma en U invertida per a convertir-se en un patró aplanat inestable, tal i com mostra el model de la figura 7.6 a la pàgina següent.

Això produiria que davant d'un estímul de contingut emocional baix (expressió neutre) i que en la població sana produiria una activació lleu en l'amígdala, en el grup de pacients afectes d'esquizofrènia es produiria una activació moderada, però major que la dels controls, explicant la hiperactivació amigdalar en expressions neutres trobada en alguns estudis en pacients afectes d'esquizofrènia (Holt et al., 2006; Hall et al., 2008; Fernandez-Egea et al., 2009; Kohler et al., 2008). Mentre que a la inversa, un estímul de contingut emocional alt com una expressió de por i que en la població provocaria una important activació amigdalar, en el grup de pacients en produiria una de molt menor degut a l'aplanament de la corba, explicant així els resultats d'hipoactivació amigdalar en altres estudis com el nostre (veure figura 7.6 a la pàgina següent).

D'aquesta manera, la resta d'emocions des de les expressions de fàstic, tristesa i felicitat caurien en un punt entremig, on dependent de la seva intensitat, podrien resultar en moderades hipo o hiperactivacions en relació a la població control, explicant així els resultats d'alguns estudis com els de Kosaka que troben hiperactivitat amigdalar en pacients tractats durant la discriminació d'expressions de felicitat (Kosaka et al., 2002).

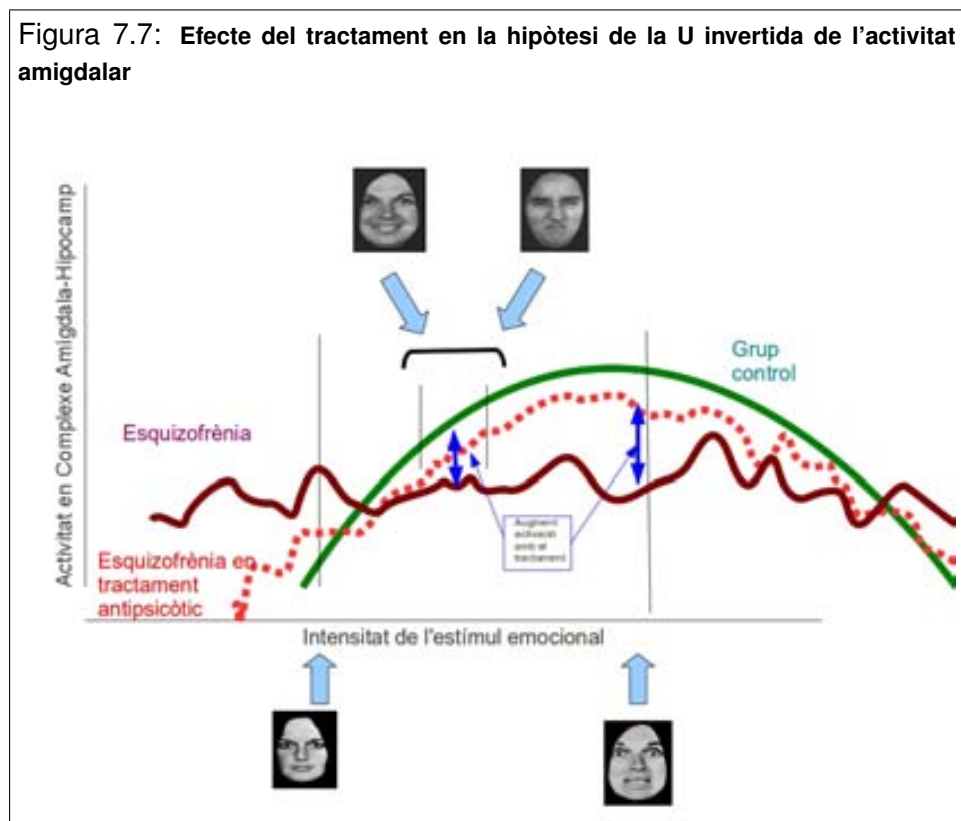
Les diferències entre el moment "pre" i moment "post" del nostre estudi, es podrien deure a una recuperació de la forma de la corba cap al patró de normalitat degut al tractament antipsicòtic, aproximant-se a la del grup de

Figura 7.6: Hipòtesi de U invertida en l'activitat amigdalar en relació a la intensitat de l'estímul emocional en el moment basal



pacients, tal i com mostra la figura 7.7. D'aquest desplaçament en resultaria un augment de l'activació tant en discriminar emocions positives com negatives en relació al moment basal, que és justament el que troben en el nostre estudi. Així doncs, aquesta hipòtesi suposa una gran influència del tractament en la relació entre estímul i activitat amigdalar, donant una explicació plausible tant als estudis que troben una hipoactivació amigdalar en expressions de por (Russell et al., 2007; Gur et al., 2002b; Johnston et al., 2005; Hempel et al., 2003; Gur et al., 2007; Fakra et al., 2008; Das et al., 2007; Michalopoulou et al., 2008), com als que troben una hiperactivació en el grup de pacients en expressions neutres (Holt et al., 2006; Hall et al., 2008; Fernandez-Egea et al., 2009; Kohler et al., 2008) i expressions de felicitat (Kosaka et al., 2002). Alguns estudis han trobat també hiperactivació en el grup de pacients en relació al grup de controls en tasques emocionals amb cares de por (Holt et al., 2006), el que es podria explicar segons aquest model, si la intensitat de l'estímul fos molt intensa i caigués a la part dreta de la corba de la població general, on degut a l'aplanament

de la corba dels pacients, aquests superessin de nou en activitat amigdalal als controls (part dreta de figura 7.6).



Un altre resultat del nostre estudi que recolza aquesta hipòtesi, és el menor rendiment de la tasca en pacients que en controls abans del tractament (Errors en expressions d'ira i fàstic: 93.5% vs 55.21%, $p=0.006$), i la milloria dels pacients després del tractament (canvi significatiu amb $p=0.019$ per a expressions de fàstic) (veure taula 6.9 a la pàgina 85), el que suggereix que hi ha una tendència a millorar el funcionament de les estructures implicades en el reconeixement d'emocions després del tractament. A més, en correlacionar l'activitat amigdalal i el rendiment, s'observa una manca de correlació en el moment pre-tractament ($r=0.461$, $p=0.072$), que es podria explicar pel funcionament erràtic d'aquesta estructura. En canvi, després del tractament, aquesta correlació es troba significativa ($r=0.549$, $p=0.018$; veure figura 6.18 a la pàgina 109), suggerint un funcionament més adequat de l'amígdala a l'hora de processar emocions.

Esmentar, és clar, que aquesta hipòtesi no té en compte altres factors

com el predomini de simptomatologia negativa o positiva del pacient, el paper que podria jugar el curs deteriorant de la malaltia, o l'efecte diferent de cada un dels fàrmac antipsicòtics, que podria ser un factor rellevant.

RESUM DE L'APARTAT

En conclusió, els resultats de les comparacions entre grups i els canvis associats a la milloria clínica, ajuden a plantejar la **hipòtesi d'una relació en forma de U invertida entre l'activitat amigdalar i la intensitat de l'estímul emocional presentat**, on el punt més elevat representaria els estímuls amb valència de por. **El grup de pacients representaria una corba aplanada i erràtica**, el que explicaria fàcilment els resultats fins ara discrepants entre els diferents estudis que mostraven hipo o hiperactivació amigdalar en relació a diferents estímuls emocionals en el grup de pacients Esquizofrènics. El tractament amb antipsicòtics modificaria la corba del grup de pacients cap a la forma de U invertida, apropant-se a la corba de la població general, i disminuint / variant les diferències entre grups pel que fa a l'activació amigdalar.

Activació complexa amígdala-hipocamp en funció de la valència de l'estímul. En l'anàlisi de totes les regions del cervell, trobem que tant en el grup de pacients com en el grup control, efectivament es reclutava el complex amígdala-hipocamp (veure taula 6.12 i figura 6.7 a la pàgina 90), i de forma predominant en emocions negatives (figura 6.10 a la pàgina 95) més que en discriminar emocions positives (veure figura 6.12 a la pàgina 99). De forma similar, observem que també en l'anàlisi per regió d'interès l'activitat en tots dos grups en el complex amígdala-hipocamp és major en discriminar emocions negatives que positives (veure taules 6.15 i 6.16). Aquestes diferències d'activació en funció de la valència emocional (+/-), són les esperables d'acord amb la bibliografia prèvia que mostra un predomini de l'activació de l'amígdala per les expressions negatives en general i de por en particular (Costafreda et al., 2008; Morris et al., 1996) en subjectes sans, i per tant, els resultats apunten a que el complex amígdala-hipocamp dels pacients en primer episodi psicòtic també respon preferentment a les emocions de por més que a les emocions positives. Una imatge gràfica del que acabem de comentar es pot veure a la figu-

ra 7.5 a la pàgina 122, on els controls presenten una major activació en la discriminació d'emocions negatives que positives, i sobretot una major activació en discriminar emocions de por i ira. En el grup de pacients, els resultats són divergents en la bibliografia prèvia, sense que hi hagi un clar acord sobre el patró d'activació en els pacients Esquizofrènics. En la bibliografia, els estudis que analitzen per separat les diferències entre grups en el patró d'activació en discriminar les diferents valències emocionals, troben de forma poc consistent però, alteracions en el patró d'activació en el grup de pacients, de forma que Kosaka (Kosaka et al., 2002), troben un augment en l'activació en amígdala esquerra en discriminar emocions positives, però no troben diferències entre grups en la discriminació d'expressions negatives, en canvi Holt (Holt et al., 2006) trobà el patró invers, amb un augment de l'activació en l'amígdala dreta durant la visualització passiva d'emocions de por i neutres, però no positives, on més aviat el grup de pacients fallava en reclutar l'amígdala dreta. Altres estudis on la tasca activa està composta de diverses valències emocionals incloent la valència positiva i com a mínim una valència negativa (Johnston et al., 2005; Hempel et al., 2003), de forma congruent amb els nostres resultats, troben també hipoactivació amigdalar en el grup de pacients. El nostre estudi mostra un patró d'activació valència-depenent irregular i diferent al del grup control. Els resultats de l'estudi per regió d'interès revelen que el grup de pacients presenta tant una hipoactivació del complex amígdala-hipocamp en discriminar emocions negatives com positives, sobretot en l'amígdala dreta, i aquests resultats són similars, però amb menor significació estadística en l'amígdala esquerra. Des d'una visió més ampla, i considerant la gràfica representada a la figura 7.5 a la pàgina 122, els resultats suggereixen que el patró d'activació de l'amígdala en funció de la valència emocional estaria constituït per una línia continua on hi anirien representats els estímuls emocionals de menor a major intensitat (felicitat < fàstic < ira < por), i on l'activitat hemodinàmica de l'amígdala tindria una forma en U invertida amb un màxim entre les emocions de por i ira. Per contra, en el grup de pacients, abans del tractament, aquesta relació activitat-valència estaria parcialment trencada, provocant un patró d'activació erràtic. Després del tractament, el patró seria més similar al que presenten els controls.

Una de les limitacions del nostre estudi és que no pot comprovar de forma directa la hipòtesi d'alguns autors de que els pacients presenten una

major activació en visualitzar expressions neutres (Fernandez-Egea et al., 2009; Holt et al., 2006; Surguladze et al., 2006; Hall et al., 2008), ja que la tasca era sempre de discriminació emocional entre una cara neutre i una expressiva.

RESUM DE L'APARTAT

Així doncs, quant al **patró d'activació en funció de la valència emocional**, el nostre estudi mostra una hipoactivació amigdalar bilateral en el grup de pacients no tant sols en la discriminació d'emocions negatives, sinó també en la discriminació d'emocions positives, essent aquestes diferències més marcades en l'amígdala dreta. Aquests resultats recolzen i s'expliquen millor amb la hipòtesi de la U invertida i el patró erràtic d'activació en el grup de pacients que hem comentat en l'apartat anterior. Una de les limitacions del nostre estudi és que no pot esbrinar l'activació amigdalar en tasques emocionals únicament amb expressions neutres.

7.2.2 Resposta hemodinàmica en altres estructures:

Diferències entre grups en els patrons d'activació d'altres estructures: Els resultats de l'anàlisi funcional de tot el cervell suggereixen una hipoactivació en el grup de pacients del circuit ventral del processament emocional.

En estat basal (descompensació sense tractament), el grup de pacients presentava una disminució del patró d'activació en discriminar emocions en relació al grup control (fig 6.8 a la pàgina 91). En concret els pacients presentaven menor activació en el girus frontal inferior i ínsula (p no corregida a nivell de clúster 0.014), cingulat posterior, cissura calcarina i lingual (p corregida <0.001), tàlem (p corregida = 0.009) i de forma menys significativa en el complexe amígdala-parahipocamp (p no corregida a nivell de clúster 0.058) (taula 6.13 a la pàgina 92).

Tant el girus frontal inferior, com el complexe amígdala hipocamp i la Insula, són estructures relacionades amb el processament d'emocions. Alguns autors han identificat aquestes estructures com el component ventral

del processament d'emocions (Phillips et al., 1998; Phillips and Seidman, 2008). D'aquesta manera, Phillips identifica dos circuits diferenciats en el processament d'emocions, un ventral, constituït per aquestes regions esmentades junt amb la part ventral del cingulat anterior, i un circuit dorsal, constituït per l'hipocamp, la part dorsal del girus cingulat anterior i el còrtex prefrontal dorsolateral. Els nostres resultats suggereixen una hipoactivació en el grup de pacients específic del circuit ventral, que segons Phillips seria l'encarregat d'identificar el contingut emocional de cada estímul, i produir l'estat afectiu conseqüent. D'altra banda, els circuits més cognitius i de control de l'estat emocional, semblen estar normofuncionants en el grup de pacients de la nostra mostra, ja que la tasca implica reclutament d'aquestes estructures (veure activació del girus frontal superior i mig en el grup de pacients i controls en la taula 6.12 i en la figura 6.7 a la pàgina 90), i no es troba una menor activació en el grup de pacients. Així doncs, els resultats suggereixen una hipo-funció dels circuits emocionals més primaris i responsables de "generar" les emocions. Una desconexió entre el circuit ventral i el circuit dorsal que ha estat demostrada per diversos autors (Fakra et al., 2008), podria explicar el mal-funcionament del circuit ventral amb preservació del dorsal. El mateix grup, ha trobat també, en mostres de pacients esquizofrènics, un dèficit d'activació en les estructures més ventrals, i inclús hiperactivació en relació als controls en estructures dorsals (Fakra et al., 2008). Els autors d'aquest estudi suggereixen una estratègia diferent i una participació més cognitiva a l'hora de processar emocions en els pacients esquizofrènics, ja que les estructures més "automàtiques" funcionen de forma deficitària, el que explicaria la hipoactivació exclusiva de les estructures límbiques ventrals (Salgado-Pineda et al., 2010; Fakra et al., 2008). Els nostres resultats en la mostra de pacients en primer episodi psicòtic suggereixen que el dèficit d'activació en les estructures límbiques ventrals és una característica present des de l'inici de la malaltia i no atribuïble al curs crònic de la malaltia ni al tractament antipsicòtic. De fet, els pocs estudis existents amb mostres de subjectes en risc d'esquizofrènia en neuroimatge funcional i tasques emocionals, suggereixen un patró d'hipoactivació límbica similar en subjectes prodròmics i en familiars de primer grau de pacients (Phillips and Seidman, 2008), el que apunta a aquest dèficit com a un possible tret de la malaltia. D'altra banda, aquesta activació ventral deficitària s'ha associat de manera teòrica, amb la simptomatologia

de l'esquizofrènia. Així alguns autors han suggerit que el dèficit en aquestes estructures límbiques responsables del reconeixement d'emocions pot estar relacionat amb la malinterpretació de les intencions de tercers, els símptomes positius com les idees delirants i els símptomes negatius com l'anhedonia i l'embotament afectiu (Phillips et al., 2003b). Així doncs, en la bibliografia trobem resultats que suggereixen a la hipoactivació amigdalar com a possible marcador de tret de la malaltia, mentre que d'altres, com la variació de l'activació després del tractament en el nostre estudi, apunten a un important component d'estat. És possible que es tracti d'un dèficit propi de la malaltia, entenent com a marcador de tret, però que sigui susceptible de millorar amb el tractament. Conceptualment, és fàcil d'entendre que si la base del sistema encarregat d'interpretar les emocions dels demés funciona malament, la base de la cognició social es trobaria alterada. Com ja hem comentat abans, això podria donar lloc a una tendència a interpretar les emocions dels demés en clau d'amenaça, col·laborant a l'elaboració de les vivències delirants de perjudici, o bé a no saber com interpretar les emocions dels demés i per tant notar una manca de comprensió de les situacions socials. En qualsevol cas, no estranyaria que els pacients no es trobessin còmodes en situacions d'interacció social intensa, ja que no són capaços de defensar-se adequadament en aquest camp. En el nostre estudi no trobem una correlació significativa entre l'activitat del complex amígdala-hipocamp i, ni la simptomatologia positiva (Corr. Pearson: 0,321; $p=0,194$), ni la simptomatologia negativa (Corr. Pearson: 0.096, $p=0.704$), ni l'insight (Corr. Pearson: -0.006, $p=0.982$) (veure taula 6.17 a la pàgina 110). Altres autors, amb estudis similars, tampoc han trobat una correlació directa entre l'activitat de l'amígdala i els símptomes negatius (Gur et al., 2002b). Sí que s'ha trobat, en canvi, el pas previ, una correlació entre baix rendiment en tasques de discriminació emocional i simptomatologia clínica (Johnston et al., 2008; Laroí et al., 2010). Creiem que la manca de correlació no implica que l'amígdala no estigui involucrada en la generació de la simptomatologia, sinó que probablement hi ha moltes altres regions i factors implicats que actuen com a covariables modulant la correlació amígdala-simptomatologia.

La hipòtesi de la hipofunció límbica ventral i funcionament normal dorsal podria semblar contradictòria amb la hipòtesis hipodopaminèrgica de l'esquizofrènia que implica una hipofunció prefrontal (Howes and Kapur,

2009). No creiem que sigui així, doncs la hipofunció dopaminèrgica s'ha observat en tasques clarament executives, mentre que la tasca del present estudi és emocional, sense participació de les funcions executives i amb una demanda cognitiva molt baixa, pel que probablement no suposa una demanda cognitiva suficient per evidenciar els dèficits frontals.

RESUM DE L'APARTAT

En resum, el nostre estudi, troba un patró d'activació en primers episodis psicòtic durant la discriminació d'emocions, semblant al que troben altres autors en mostres de pacients diagnosticats d'esquizofrènia i tractats durant llarg temps, i que consisteix en una hipoactivació específica de les estructures límbiques ventrals responsables de la generació d'estats emocionals davant d'estímuls de l'entorn, amb aparent preservació de les estructures límbiques dorsals.

Canvis en el patró d'activació en altres estructures: En el nostre estudi, el grup de pacients, després del tractament i un cop estabilitzat l'episodi agut, presentava un augment en l'activació en relació a l'estat basal i als canvis del grup control en: a) estructures temporals com la ínsula (p no corregida en peak voxel <0.001) i el girus temporal superior i mig esquerra (p no corregida en peak voxel <0.001), b) el girus lingual bilateral (p no corregida en peak voxel <0.001) i c) còrtex frontal superior medial (p no corregida en peak vòxel <0.001) (veure figura 6.9 a la pàgina 93). En separar pel tipus d'emocions a discriminar, observem que la majoria d'activacions són a expenses de les emocions negatives (figura 6.11 a la pàgina 97), ja que no s'observen canvis en el patró d'activació abans i després del tractament en discriminar emocions positives.

Aquests canvis representen aquelles estructures que augmenten l'activació després del tractament i amb la milloria clínica, però que no es produeixen en el grup control, pel que no són deguts a l'aprenentatge ó repetició de la tasca. Serien per tant aquelles àrees candidates a ser l'origen de la milloria clínica en relació als dèficits en el reconeixement emocional.

En concret la **ínsula**, s'ha associat clàssicament a l'experimentació de la sensació i percepció d'estímuls de fàstic tant en forma d'expressions facials com en d'altres tipus d'estímuls (Phillips et al., 1997; Mataix-Cols et al.,

2008; Adolphs et al., 2003; Murphy et al., 2003; Calder et al., 2000). En el nostre estudi (Taula 6.9 a la pàgina 85) i en la bibliografia (Behere et al., 2009) trobem una milloria significativa en el rendiment a l'hora de percebre expressions de fàstic després del tractament (amb la milloria clínica). Estudis previs refereixen una tendència en alguns pacients esquizofrènics a mal-identificar emocions de fàstic com a emocions d'ira o por (Phillips et al., 1999), el que explicaria una milloria en l'activació de la ínsula després del tractament al identificar millor les expressions de fàstic.

Estudis previs mostren una xarxa d'activació semblant quan experimentem algunes sensacions i quan veiem que terceres persones les experimenten (Ochsner, 2008). La base anatòmica d'aquest fenomen és el que s'ha anomenat "neurones mirall". Alguns autors han denominat aquests processos amb el terme "embody" i forma part de l'empatia, si entenem que l'empatia inclou sentir l'experiència afectiva d'una tercera persona (Decety and Jackson, 2004b). Aquests resultats son especialment consistents quan es tracta de la sensació de fàstic (Wicker et al., 2003) que implica com hem esmentat abans, l'activació de la Insula (Phillips et al., 1997). Una explicació alternativa seria que la milloria en la discriminació de les emocions de fàstic es deu a una milloria en els mecanismes subjacents a la capacitat empàtica, en aquest cas en l'activació de la Insula, i de fet estudis previs han relacionat el sistema de "neurones mirall" amb el reconeixement d'expressions emocionals (Enticott et al., 2008).

El **girus lingual** (GL) participa en la discriminació de textures i colors d'estímul visual (Cant and Goodale, 2007). Tot i no ser una àrea clarament relacionada a l'esquizofrènia, alguns autors han trobat un increment progressiu de volum del girus lingual en esquizofrènia i una correlació entre el volum del GL i el funcionament (Mané et al., 2009).

D'altra banda, diversos autors han demostrat una retroalimentació entre estructures relacionades amb la percepció i àrees pròpiament límbiques, de forma que davant d'un estímul emocional, existiria un *loop* entre aquestes estructures que facilitaria l'activació de les àrees perceptives quan l'estímul fos emocionalment rellevant (Vuilleumier and Pourtois, 2007). Així doncs, un millor funcionament de les estructures límbiques repercutiria també en un millor funcionament dels circuits més relacionats amb el processament bàsic perceptiu, com el girus lingual.

Una hipòtesi alternativa seria la suggerida per Turetsky i cols (Turetsky

et al., 2007). Aquests autors, en un estudi amb potencials evocats, troben la presència de dèficits en el processament primari dels estímuls visuals en pacients afectes d'esquizofrènia i donen suport a aquests dèficits com a més rellevants que els dèficits en estructures límbiques a l'hora d'explicar les deficiències en reconeixement d'emocions. Per tant, també aquí, un millor funcionament del girus lingual podria implicar una milloria en el reconeixement d'emocions.

El **solc temporal superior** ha estat implicat per diversos autors en el processament de la part variable de les expressions facials, és a dir, en l'expressió emocional (Haxby et al., 2000). De forma congruent, en el nostre estudi, trobem una activació de part del lòbul temporal superior durant el reconeixement de les expressions emocionals (figures 6.6 a la pàgina 87, 6.7 i Taula 6.12), en especial en discriminar emocions negatives (figura 6.12). Trobem també un augment en l'activació de part del lòbul temporal superior després del tractament farmacològic (amb la milloria clínica), el que suggeriria una milloria en aquesta regió funcional implicada en el reconeixement de les expressions emocionals.

De forma consistent, el girus temporal superior, contigu al solc temporal superior, s'ha trobat disminuït en volum de substància gris en pacients esquizofrènics (Honea et al., 2005; Williams, 2008; Sanfilipo et al., 2000; Hazlett et al., 2008; Yoshihara et al., 2008; Fornito et al., 2009), i primers episodis psicòtics (Jayakumar et al., 2005; Lui et al., 2009b) en relació a controls. D'altra banda diversos estudis han observat disminució progressiva de volum de substància gris en aquesta àrea en relació a la progressió de la malaltia (Takahashi et al., 2010; Mané et al., 2009; Kasai et al., 2003), fet que dona evident rellevància a aquesta estructura en la patogènesi de l'esquizofrènia.

Diversos autors senyalen al còrtex prefrontal medial com una regió clau tant en funcions de la Teoria de la Ment, com en el processament d'emocions en general (Lane et al., 1997; Phan et al., 2002). En el nostre estudi, tot i l'escassa mida del clúster, l'augment en l'activació en la **part superior del girus frontal medial** es pot interpretar com a una implementació en les estructures relacionades amb el processament global de les emocions.

RESUM DE L'APARTAT

En resum, trobem que després del tractament, els pacients en realitzar la tasca de discriminació emocional presenten una major activació d'estructures límbiques i d'altres regions associades al processament d'estímuls visuals. La milloria conjunta en aquests dos grups d'estructures no és estranya considerant les hipòtesis de retroalimentació entre estructures límbiques i estructures relacionades amb el processament més bàsic dels estímuls visuals.

Principals patrons d'activació en discriminar emocions: El paradigma de discriminació emocional en considerar la tasca activa en global (emocions negatives i positives vs. la tasca control) mostrà activació en el girus fusiforme, girus lingual, còrtex occipital inferior i mig i cuneus esquerra (p corr. <0.001 , mida del clúster = 960 vòxels), occipital inferior i fusiforme dret (p corr. <0.001 , mida del clúster: 902 vòxels), frontal inferior i mig estenent a la ínsula (p corr <0.001 , mida del clúster: 786 vòxels), parietal inferior i cissura angular dreta (p corr =0.003, mida del clúster: 406 vòxels), girus frontal medial i cingulat anterior dret (p corr < 0.001 , mida del clúster: 135 vòxels), amígdala-hipocamp (p corr < 0.001 , mida del clúster: 182 vòxels complexe esquerra, 96 vòxels complexe dret), cingulat posterior i cissura calcarina (p corr = 0.006, mida del clúster = 21 vòxels), i girus temporal mig (p corr=0.009, mida del clúster=7 vòxels).

Aquestes regions constitueixen el sistema de percepció d'expressions facials, i són per tant les esperables segons els resultats d'estudis previs (Li et al., 2009; Phan et al., 2002) . En resum, el gruix d'estudis previs en la bibliografia troben un patró d'activació en discriminar emocions similar al trobat en el nostre estudi tant en el grup de controls com en el de pacients, consistent en l'activació en girus fusiforme, complexe amígdala/hipocamp, còrtex prefrontal i Insula. La concordança en les principals àrees entre el nostre estudi i les revisions esmentades ens confirma la validesa del paradigma i confirma la seva utilitat a l'hora de aconseguir reclutar de forma selectiva les àrees implicades en el reconeixement d'emocions. Tant l'estudi de Li i cols. com el de Phan i cols., fan una revisió dels patrons d'activació d'altres estudis de neuroimatge funcional (bàsicament ressonància magnètica funcional). En concret Li i cols. troben un patró d'activació comú en els

controls consistent en girus fusiforme bilateral, nucli lentiforme dret (estriat basal) i complexe amígdala-hipocamp esquerra. El grup de Phan, en un anàlisi més descriptiu, troben estudis de visualització d'expressions facials que activen (per ordre de freqüència en estudis) còrtex occipital, amígdala, còrtex temporal, ganglis basals i còrtex prefrontal lateral i medial, a més d'altres regions amb menor freqüència d'aparició en els estudis. Pel que fa al grup de pacients esquizofrènics, Li i cols. troben un patró d'activació més reduït i focalitzar a complexe amígdala-hipocamp bilateral, ínsula esquerra i girus fusiforme dret.

A continuació es comenten de forma individual les àrees més destacades:

1) Important activació en el **girus fusiforme bilateral**. El girus fusiforme s'ha associat en molts estudis amb el reconeixement d'expressions facials. Haxby i col·laboradors, en el seu model, suggereixen que el **còrtex occipital inferior** (també amb activació significativa en el nostre estudi), en detectar estímuls visuals de cares humanes, enviaria informació al girus fusiforme on s'analitzarien els trets invariables de les faccions, és a dir, aquells que determinen la identitat (Haxby et al., 2002). El girus fusiforme lateral s'activa de forma més extensa en discriminar expressions facials que en visualitzar objectes complexes, suggerint una especificitat elevada per al reconeixement de cares humanes (Haxby et al., 1999). Tant és així que aquesta àrea és anomenada per alguns autors com a àrea fusiforme facial (*fusiform face area*, FFA) (Kanwisher et al., 1997). Tot i intentar controlar per l'activació de les àrees visuals primàries mitjançant una tasca control similar a la tasca activa, molts estudis, com el nostre, troben una activació major en el còrtex occipital inferior en la tasca activa en relació a la control (Gur et al., 2002a). Les hipòtesis suggerides van des d'una major activació per una major rellevància de l'estímul emocional (Taylor et al., 2002), fins a una major activació relacionada amb un paper més específic del còrtex occipital en la percepció d'estímuls visuals complexes. Per altra banda, el còrtex occipital Inferior enviaria també informació al solc temporal superior per a l'anàlisi dels trets variables, és a dir l'expressió. En el nostre estudi trobem una activació significativa en el **girus temporal superior** dret, immediatament superior al solc temporal superior. Així doncs, probablement aquesta activació està relacionada directament amb el processament dels trets variables dels estímuls facials presentats en l'estudi.

2) Complexe **amígdala-hipocamp** : El nostre estudi es troba una activació un tant més extensa que l'amígdala únicament, i el mateix clúster conté també part de l'**hipocamp** (d'ara endavant complexe amígdala-hipocamp). De forma consistent, aquestes àrees s'han associat a la discriminació i identificació d'emocions. Per a Haxby i col·laboradors, aquestes estructures formarien part del sistema de reconeixement facial ampliat, i s'encarregaria, d'acord amb la bibliografia clàssica ([Adolphs et al., 1994b](#)), de la discriminació de la valència emocional. En detectar algun estímul que suggerís amenaça o alerta, el complexe amígdala-hipocamp activaria una sèrie d'estructures en cadena . Tot i que no existeix un consens absolut, molts estudis apunten a una activació de l'amígdala preferent en emocions negatives, especialment por, mentre que les emocions positives implicarien un menor reclutament de l'amígdala ([Haxby et al., 2002](#); [Phan et al., 2002](#)). En el nostre estudi trobem una correlació significativa en el grup de pacients entre l'activitat en el complexe amígdala-hipocamp (bilateral) i el rendiment en discriminar emocions de por (veure pàgina 109), a l'hora que tant l'anàlisi de tots els vòxels, com l'anàlisi per regió d'interès evidencien una major activació en amígdala en discriminar emocions negatives que positives (veure figures 6.10, figura 6.12, taula 6.15 i taula 6.16 a la pàgina 107), el que apunta també a una major associació entre activitat amigdalària i expressions de por. Tot i això a la bibliografia podem trobar resultats on hi ha una moderada activació amb altres emocions ([Reiman et al., 1997](#)), com activació amb emocions de tristesa però no de ira ([Blair et al., 1999](#)) i activació amb emocions positives ([Breiter et al., 1996](#); [Glascher et al., 2004](#); [Williams et al., 2004b](#); [Somerville et al., 2004](#)). En concret, Williams i col·laboradors troben una major activació en emocions positives quan l'atenció és clarament dirigida cap als estímuls facials, com és el cas del nostre paradigma, mentre que l'activació de l'amígdala es potencia en emocions de por quan l'expressió facial es presenta fora del focus d'atenció ([Williams et al., 2005](#)). Derntl i col·laboradors troben activació amigdalària en expressions facials independentment de la valència emocional ([Derntl et al., 2009](#)).

En els nostres resultats trobem una major activació en discriminar emocions negatives (fig 6.10), que en discriminar emocions positives (fig 6.12 a la pàgina 99). Els resultats de l'anàlisi per regió d'interès confirmen també aquests resultats. La grau d'activació entre les diferents valències emoci-

onals, posa de relleu, tal i com es mostra a la figura 7.5 a la pàgina 122, un model d'activació en forma de U invertida en el grup de controls, on el menor grau d'activitat amigdalària vindria representat per les emocions de felicitat. Les emocions de fàstic implicarien una major activitat amigdalària, i el pic d'activació es situaria entre les emocions de por i les d'ira.

Alguns autors han apuntat a que la funció de l'amígdala seria detectar estímuls rellevants de l'entorn (Phan et al., 2002). De fet l'amígdala es troba activada no només en detectar expressions facials sinó també en detectar altres formes d'estímuls (Britton et al., 2006). Les expressions de por o d'altres emocions negatives estarien dins d'aquest estímul ambiental, que ajuden a interpretar la detecció d'alguna amenaça, però a través d'un mecanisme indirecte (doncs no es percep l'amenaça directament), bé per aprenentatge (associar la presència simultània d'expressions de por i amenaces externes), o bé per la capacitat d'inferir l'estat mental d'alerta en terceres persones. Això ens implicaria la participació de l'amígdala en la base funcions específiques de la Teoria de la Ment, com postulen diversos autors (Adolphs et al., 2006).

L'activació conjunta de les zones de l'hipocamp contigües a l'amígdala han estat objecte també d'altres estudis, suggerint una alta connectivitat per facilitar el reforç en la memorització dels esdeveniments amb alt contingut emocional (Canli et al., 2000; Gur et al., 2002a). En l'apartat 7.2.1 a la pàgina 112 de la discussió, s'aprofundeix sobre el paper de l'amígdala i les diferències entre grups i la relació amb el tractament i la milloria clínica.

3) **còrtex prefrontal:** En la revisió de Phan i col·laboradors, el **còrtex prefrontal medial** sembla jugar un paper important en el processament general d'informació emocional, de forma bastant independent del tipus específic de tasca, tingui o no un component cognitiu important i de forma també independent de quina emoció es processa (Lane et al., 1997; Phan et al., 2002). En el nostre estudi trobem una activació significativa d'aquesta àrea tant en el grup de pacients com en el grup de control, però essent aquesta activació molt més important en la tasca en discriminar emocions negatives que en discriminar emocions positives. Aquests resultats són congruents amb els d'alguns autors que han suggerit una subdivisió diferent del còrtex prefrontal des del punt de vista de la valència emocional i la citoarquitectura. Així, Northoff i cols (Northoff et al., 2000), en un estudi en controls sans troben una major activació del còrtex prefrontal medial en

emocions negatives, mentre que en emocions positives troben una activació més dèbil i més lateral. Aquesta divisió funcional valència-depenent es correlacionaria també amb una divisió citoarquitectònica. La part ventral i medial del còrtex prefrontal és agranular i manté connexions amb els nuclis basals ventrolaterals de l'amígdala, l'hipocamp i el cingulat anterior, mentre que la part ventral i lateral del còrtex prefrontal és granular i manté connexions amb la part medial i dorsal dels nuclis basals de l'amígdala, el cingulat posterior i àrees motores i sensibles del còrtex (Northoff et al., 2000).

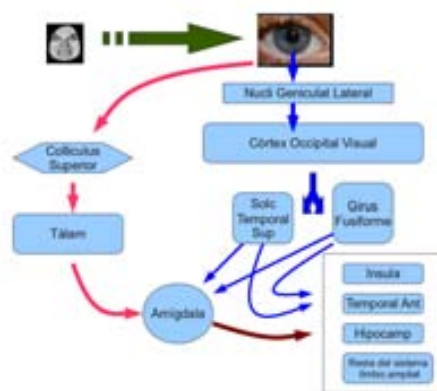
Per altra banda, tant el còrtex prefrontal medial, com la regió que compren **precuneus i cingulat posterior**, s'han definit dins del que s'ha anomenat Default Mode Network (DMN) (Broyd et al., 2009). Les àrees que comprenen el DMN són regions que es troben activades especialment en estats de repòs, però que tendeixen a desactivar-se durant la realització d'una tasca cognitiva. Alguns autors han associat l'activitat d'aquestes àrees amb la introspecció del subjecte quan no s'està fixant amb cap estímul extern en concret. Segons aquests autors, algunes de les àrees definides dins del DMN, en concret el còrtex prefrontal medial i el precuneus i cingulat posterior, s'han associat a processos d'introspecció necessaris en tasques emocionals, i que al contrari s'atenuarien al realitzar una tasca més cognitiva i sense component emocional. (Gusnard and Raichle, 2001; Broyd et al., 2009). Aquest raonament explicaria l'activació que trobem en els nostres subjectes en aquestes regions durant la tasca d'activació, a diferència de la tasca control que no conté cap processament d'emocions. (figura 6.6).

Seguint amb el còrtex prefrontal medial, alguns autors han associat aquesta estructura junt amb el còrtex cingulat anterior a les funcions d'associació entre el processament cognitiu i l'emocional. Phan i col·laboradors suggereixen que mentre que el còrtex cingulat anterior es reclutaria selectivament en aquelles tasques emocionals on hi intervé certa demanda cognitiva, el CPFM s'hi activaria tant si hi ha demanda cognitiva com no (Phan et al., 2002). En el nostre estudi tot i que la tasca és de discriminació emocional, existeix però una demanda cognitiva en grau baix, doncs el pacient ha de triar d'entre les dues figures. En observar els patrons d'activació en tots dos grups, veiem que és present en el grup de pacients en el moment previ al tractament, on possiblement l'esforç cognitiu per a elaborar la tas-

ca sigui més necessari degut a l'estat psicopatològic. Phan i col·laboradors suggereixen un paper regulador d'aquestes estructures sobre l'amígdala, de forma que davant d'una important activació de l'amígdala per un estimul (d'amenaça), aquestes estructures actuarien com a moduladores per a evitar una resposta excessiva d'aquesta estructura. Diversos estudis recolzen aquest feedback negatiu entre l'amígdala i el CPFM i CAA, des d'estudis on la demanda cognitiva fa disminuir l'activació amigdalar produïda per un estímul emocional (Blair 2007, Levesque et Eugene: Neural Circuitry), fins a estudis on la pròpia introspecció que recluta al CPFM és capaç de disminuir l'activació amigdalar (Herwig et al., 2010).

4) En el nostre estudi trobàrem activació en el **tàlem** esquerra, de forma predominant en discriminar emocions negatives (figura 6.10). Altres estudis han obtingut resultats similars (Gur et al., 2002a). Alguns autors impliquen al tàlem en un circuit subcortical cap a l'amígdala durant el reconeixement d'expressions (veure figura 7.8). Es tractaria d'una via més ràpida, menys precisa i subconscient, especialitzada en detectar estímuls d'amenaça de forma ràpida, i que partiria de la retina, passant pel colliculus superior i després el tàlem fins arribar a l'amígdala (LeDoux, 1998; Morris et al., 1999). Aquesta via s'activaria preferentment amb expressions negatives com por, ira i fàstic (Palermo and Rhodes, 2007; Ohman et al., 2007), el que resulta consistent amb els resultats del nostre estudi, on trobem activat el tàlem en discriminar emocions negatives (figura 6.10), però no en discriminar emocions positives (figura 6.12).

Figura 7.8: Ruta Dual de detecció d'emocions facials



Extret i modificat de Palermo i cols 2007.

Resumint, el patró d'activació del nostre estudi reproduceix els d'estudis anteriors quan es realitzen tasques de discriminació emocional, i inclou principalment el girus fusiforme bilateral, còrtex occipital inferior, còrtex prefrontal medial i lateral i el complexe amígdala-hipocamp.

7.2.3 Lateralització:

Els resultats del nostre estudi no suggereixen un patró clar de lateralització de les emocions en el grup control. Així com alguns estudis han suggerit un patró d'activació major en estructures límbiques dretes en processar emocions (Borod et al., 1988), principalment emocions negatives (Adolphs et al., 1998; Silberman and Weingartner, 1986), el nostre estudi, concordant amb revisions recents (Murphy et al., 2003), no trobà una clara lateralització de l'activació amigdal·lar en el grup control.

En canvi, en el grup de pacients, alguns resultats suggereixen una tendència a la asimetria estructural i funcional. Així, els nostres pacients, tot i que mostraven un dèficit d'activació tant en estructures dretes com esquerres en estat basal (veure taula 6.13), presentaven un dèficit persistent d'activació amigdal·lar dreta en discriminar emocions positives després del tractament (veure taula 6.15). D'altra banda, els resultats estructurals del nostre estudi mostren una correlació entre la simptomatologia negativa i un menor volum en regions dretes (veure Taula 6.8 i figura 6.4 a la pàgina 82).

Per tant, tot i que no trobem una clara asimetria generalitzada ni en el processament emocional ni en les anomalies estructurals, els resultats suggereixen una tendència a la asimetria amb un predomini de dèficit dret. Aquests resultats són compatibles amb hipòtesis prèvies de disfunció de l'hemisferi dret en pacients esquizofrènics, sobretot per part del processament emocional (Martin et al., 1990; Lopez-Ibor et al., 2008; Kucharska-Pietura and Klimkowski, 2002). Alguns d'aquests estudis suggerien una similitud quant al processament emocional entre pacients amb dany cerebral dret i pacients afectes d'esquizofrènia, sobretot aquells amb marcada simptomatologia negativa.

D'altra banda clàssicament s'ha associat el processament d'emocions positives de forma predominant a l'hemisferi esquerre i les emocions negatives a l'hemisferi dret (Silberman and Weingartner, 1986). Una certa asimetria en el processament de la valència emocional podria explicar el dèficit persistent en l'activació de l'amígdala dreta en emocions positives, ja que és lògic pensar que la milloria seria més minsa en aquella valència en la qual no està especialitzada.

7.2.4 Rendiment de la tasca:

Els resultats del nostre estudi suggereixen un pitjor rendiment en la discriminació d'emocions en el grup de pacients, i una tendència a la milloria en totes dues tasques després del tractament. Així, les diferències entre grups a propòsit de les respostes correctes eren evidents en totes les subtasques, amb un pitjor rendiment en el grup de pacients, però només resultaren significatives en discriminar les emocions negatives d'ira i de fàstic en el moment inicial ($p=0.006$), i en les emocions de felicitat després del tractament ($p=0.015$). En la resta d'emocions s'observà una tendència a la significació, amb valors p mai superiors a 0,085 en el moment inicial ($p=0.064$ per a emocions de por, $p=0.073$ per a felicitat). Així doncs, tot i no tractar-se d'una tasca validada per a la mesura de la discriminació emocional, el nostre paradigma, de forma congruent amb la bibliografia prèvia, mostra un rendiment lleugerament pitjor en el grup de pacients. Per altra banda, també en valorar el temps de resposta (considerant només respostes correctes), s'observaren diferències significatives entre grups a favor del grup control en ambdós moments només en la tasca activa, mentre que en la tasca control, el temps de reacció era similar, apuntant a un dèficit específic emocional, i no per a la realització de la tasca control.

Pel que fa a la comparació entre moments, (abans i després del tractament). L'anàlisi ANOVA per a mesures repetides mostrava significació en la interacció grup x sessió x tasca ($F=4.291$, $p=0.003$). Entenem aquest resultat com a diferències entre grups a propòsit dels canvis en el rendiment de la tasca entre les sessions i en funció de la tasca. En fer les comparacions una a una, es trobaren diferències significatives cap a la milloria del rendiment tant en la tasca control ($p=0.030$) com en la tasca activa (principalment en emocions de fàstic, $p=0,019$) en el grup de pacients (veure

taula 6.9 a la pàgina 85 en l'apartat de Resultats). Aquests resultats suggereixen milloria en totes dues tasques en el grup de pacients degut a a canvis probablement atencional i no específicament en la discriminació d'emocions, doncs la milloria és tant en la tasca control com en un subgrup de la tasca activa. La capacitat atencional està clarament alterada durant l'episodi agut, sobretot per una alteració en el curs i el contingut del pensament (Lieberman and Publishing., 2006). Creiem que el fet de millorar l'estat psicopatològic del pacient (recordem que les mesures basals són durant l'episodi psicòtic agut), millora la capacitat d'atenció i per tant, de fer millor totes dues tasques. De tota manera, la milloria en el rendiment en el grup de pacients es produeix en totes les valències, tot i no assolir sempre la significació estadística, però aconseguint que després del tractament només hi haguessin diferències significatives entre grups en discriminar emocions d'ira ($t=2.79$, $p=0.015$).

Pel que fa al temps de resposta, tot i que hi ha una milloria significativa durant la tasca activa en el grup de pacients, aquesta milloria també es produeix en el grup de controls, i per tant, es deu possiblement a l'efecte de l'aprenentatge i entrenament, efecte que s'ha descrit anteriorment a la bibliografia (Combs et al., 2007; Wölwer et al., 2005).

En tots els grups, el percentatge de respostes va ser superior al 50% en totes les subtasques, i únicament era inferior al 80% en el grup de pacients en discriminar emocions d'ira i de fàstic. El paradigma emocional que constituïa la tasca activa no estava dissenyat per a mesurar la capacitat de discriminar emocions, sinó únicament per a crear una tasca que impliqués aquesta funció. Per tant, les diferències trobades en el rendiment de la tasca han de ser mirades amb cura, ja que no es tracta d'un instrument validat per a la mesura d'aquesta capacitat. D'altra banda els paradigmes aplicats en neuroimatge funcional en estudis de grups han d'aconseguir un rendiment mínim en tots dos grups, per tal d'assegurar que en ambdós grups els processos mentals durant la realització de la tasca són els mateixos, i que un grup no es queda en un nivell inferior per no entendre-la o no arribar a un rendiment mínim. En el nostre estudi, tot i que els pacients tenen un rendiment inferior als del grup control, aquest rendiment és suficient per assegurar que el grup de pacients va entendre i realitzar correctament la tasca. A més, les diferències significatives entre grups ho són només per a un grup determinat d'estímul (ira i fàstic en el moment inicial), mentre

que el rendiment en la resta d'estímuls era al voltant del 90%, i proper al 100% en la tasca control. Tot plegat indica que realment la dificultat per al grup de pacients no radicava en la tasca en sí, sino més aviat en alguns dels estímuls de la tasca activa, i que gran part de la tasca emocional es realitzava correctament, assegurant l'existència d'un processament emocional mínim. Aquest processament emocional en el grup de pacients queda també palès per l'activació d'altres estructures relacionades amb el reconeixement d'expressions facials, com són el girus fusiforme, el girus frontal medial i el girus temporal superior (veure taula 6.12 a la pàgina 89), on no s'observen diferències entre grups en l'anàlisi de totes les regions (veure taula 6.13 a la pàgina 92). L'autor d'aquest estudi és conscient que en aquest punt sorgeix el dubte de si el rendiment més baix és la causa de la hipoactivació o bé a la inversa. Ja que el baix rendiment no és homogeni en tota la tasca i davant dels arguments exposats en les línies superiors, creiem que és la hipoactivació del complex amígdala-hipocamp la que condueix a un menor rendiment en algunes de les parts de la tasca funcional.

Altres estudis de ressonància magnètica funcional han trobat també un rendiment inferior en el grup de pacients. Així, Williams i col·laboradors troben unes xifres semblants a les del nostre estudi, amb un rendiment en el grup de pacients al voltant del 57% en identificar expressions de por i del 65% en identificar expressions neutres, el que representava diferències significatives en relació al grup control (Williams et al., 2004a). Tot i aquestes diferències, en l'estudi de Williams els subjectes mostraven un augment en l'arousal (conductància de la pell), a part d'una hipoactivació amigdalària, el que mostra que els pacients sí que experimentaven el component emocional de l'estímul. En la resta de la bibliografia, trobem que no hi ha una coincidència entre troballes d'hipo/hiperactivació i diferències o no en el rendiment de la tasca entre grups. D'aquesta manera trobem estudis on no hi ha diferències en el rendiment entre grups i troben tant hipo (Gur et al., 2002b, 2007; Rasetti et al., 2009) com hiperactivació amigdalària (Kosaka et al., 2002) en el grup de pacients, i altres estudis que sí troben un pitjor rendiment en el grup de pacients i amb troballes també de hipo (Phillips et al., 1999; Hempel et al., 2003; Salgado-Pineda et al., 2010) o hiperactivació amigdalària (Fernandez-Egea et al., 2009). Queda per tant descartada la possibilitat de que la hipoactivació del complex amígdala-

hipocamp es degui a una manca total de percebre els estímuls.

Els estudis previs conclouen que els pacients afectes d'esquizofrènia tenen una dificultat en identificar expressions emocionals (Schneider et al., 2006; Mandal et al., 1998; Heimberg et al., 1992). Existeix certa controvèrsia sobre si el dèficit és valència-específic, tot i que molts estudis refereixen que el dèficit en esquizofrènia és més prominent en la discriminació d'emocions de por (Kohler and Martin, 2006; Mandal et al., 1998; Marwick and Hall, 2008), alguns estudis troben dèficits similars en discriminar ira (Premkumar et al., 2008), fàstic (Kohler et al., 2003; Namiki et al., 2007; Hofer et al., 2009) o felicitat (Tsoi et al., 2008; Hofer et al., 2009), i alguns autors no troben diferències entre categories (Silver et al., 2009). (Veure també revisió dels estudis en la taula 7.3 a la pàgina 146). Les revisions més recents apunten encara a dificultats i diferències metodològiques entre estudis que impedeixen treure'n una conclusió clara de la rellevància de la valència emocional en el dèficit de reconeixement d'emocions en els pacients esquizofrènics (Edwards et al., 2002). Un factor a tenir en compte en les diferències entre estudis és el tipus de tasca emprada. Mentre que en molts estudis les tasques es basen en associar una cara expressiva al nom d'una expressió, altres tasques, com la del nostre estudi, es basen en discriminar una emoció d'entre varies. Aquest darrer model ha estat valorat de forma més vàlida i amb menor interferències sobre altres àrees cognitives, com podria ser la comprensió verbal (Lieberman et al., 2007).

Els resultats del nostre estudi, que mostren dèficits en el reconeixement de l'ira, el fàstic, però també la felicitat, recolzen la hipòtesis d'un dèficit generalitzat en la discriminació d'emocions, que es fa més evident en les emocions negatives. Les expressions de por representen la valència més difícil de reconèixer, inclús en subjectes sans (Edwards et al., 2002). A més, en els nostres resultats funcionals, les expressions negatives, com la por i la ira, són les que precisen major activitat amigdalar (veure figura 7.5 a la pàgina 122), i de fet, el rendiment en la discriminació de les emocions de por és el que millor es correlaciona amb l'activitat amigdalar (Corr. Pearson =0.538, $p=0.032$, veure taula 6.18 a la pàgina 109) . És d'esperar doncs, que si hi ha un dèficit en el funcionament de l'amígdala en el grup de pacients, tal i com mostren els nostres resultats funcionals, els pacients reconeixeran pitjor les emocions negatives. Així doncs, la dificultat en el reconeixement de les emocions d'ira i fàstic abans d'iniciar el tracta-

ment, recolzen el que ja s'havia evidenciat per els resultats funcionals, un funcionament aberrant de les estructures encarregades de la discriminació d'emocions.

Els nostres resultats, a propòsit de la milloria en la discriminació d'emocions de fàstic, són congruents amb l'estudi de Behere i col·laboradors (Behere et al., 2009), que, utilitzant una tasca validada per a la mesura dels dèficits de reconeixement d'emocions (TRENDS: A tool for recognition of emotion in neuropsychiatric disorders)(Behere et al., 2008), troben també canvis significatius en les respostes a la discriminació de les emocions de fàstic abans i després del tractament amb antipsicòtics. Altres grups, en canvi, no trobaren millores després del tractament antipsicòtic (Herbener et al., 2005) en la discriminació d'emocions. Les diferències entre aquests dos estudis es deuen probablement a tasques diferents (TRENDS vs. PCNB, Penn Computerized Neuropsychological Battery, en el grup de Herbener que només inclou emocions de tristesa i felicitat), i en la mida de la mostra, també és molt menor en el grup de Herbener.

RESUM DE L'APARTAT

Resum rendiment tasca: Els resultats del rendiment de la tasca, tot i haver de ser considerats amb cura, doncs es tracta d'una tasca funcional i no una tasca psicomètrica validada, confirmen un dèficit en discriminar emocions en els pacients en primer episodi psicòtic, que tot i millorar amb el tractament, persisteix de forma significativa per sota del rendiment dels controls. Aquest dèficit és més accentuat en emocions negatives. Els resultats suggereixen també que la millora en el rendiment es deu a 1) una millora atencional probablement secundària a una estabilització clínica (milloria tant en tasca activa com en tasca control) 2) una milloria per aprenentatge (tots dos grups milloren en velocitat de resposta en el segon moment).

Taula 7.3: Revisió d'articles, part 1/4

Estudi	Mostra	n (grup pacients)	Estímul del paradigma	Tasca	Resultats Rendiment	Resultats Neuroimatge
Edwards et al 2002	Revisió d'articles fins a 1998. Esquizofrènic crònic o de llarga evolució, només 1 estudi amb Esquizofrènic d'inici recent	29 articles de 1987 a 1998	Labeling y matching. Ekman majoritàriament, vídeo alguns.	Varies	No efectes de sexe ni edat. Possible correlació amb IQ. Efecte de la fase (aguda) de la malaltia. Empijorament amb la cronicitat. València: Poques diferències en felicitat. Més diferències en fear i sadness. Els autors suggerixen un dèficit valència-independent.	
Phillips et al 1999	Esquizofrènic paranoides vs no paranoides	10	por ira i disgust vs felicitat	Identificar emocions	Pitjor rendiment no paranoides > paranoides > controls	Disminució activitat límbica en pacients
Edwards et al 2001	Primers episodis psicòtics, fase estable	29 primers epis vs 23 primers episodis afectius vs 28 primers episodis d'altres psicosis i 24 controls	FACT (Facial affect computer task, compst de fig d'Ekman), tristesa, felicitat, ira, fastig, sorpresa, por i neutres	matching i labelling	Schz i OPD pitjor rendiment en por i tristesa	
Gur et al 2002	esquizofrènic estables	14	emocions felicitat, tristesa, ira, por, fastig, neutres.		Igual rendiment (tasca funcional)	Hipoactivació en amígdala i hipocamp Esquerra
Morris et al 2009	Revisió:	diversos articles				Hipo i Hiperactivació amígdalar
Kosaka et al 2003	Esquizofrènic	12	felicitat, tristesa, ira, fastig i por	discriminar	Igual rendiment (tasca funcional)	Hiperactivació en felicitat
Holt et al 2005	Esquizofrènic estables i subjectes en risc	18	por, felicitat i neutres	passive viewing	Puntuaven intensitat: No diferències significatives	Normoactivació, però menor habituació amígdalar en pacients a cares de por
Johnston et al 2005	Esquizofrènic estables	11	Felicitat, tristesa, sorpresa, por, fastig, ira i neutres		NA	Hipoactivació amígdala
Sugrualde 2006	Esquizofrènic estables	15	por	discriminació de sexe	NA	Normoactivació amígdala, augment activació PFC a cares neutres, disminució a cares de por.
Holt 2006	Esquizofrènic estables i subjectes en risc	15	por, felicitat i neutres	passive viewing	Puntuaven intensitat: No diferències significatives	Hiperactivació amígdala dreta en por i neutres

Taula 7.3 , continuació 2/4.

Estudi	Mostra	n (grup pacients)	Estímul del paradigma	Tasca	Resultats Rendiment	Resultats Neuroimatge
Das et al 2007	Primers episodis 9/14 en tto	14	por (conscient i enmascarada)	visualització activa		Hipoactivació amigdala
Russell 2007	esquizofrènics estables	15	por	discriminació de sexe	NA	Hipoactivació amigdala
Gur 2007	Esquizofrènics estables	16	por i ira	identificació	Igual rendiment (tasca funcional)	Hipoactivació, però hiperactivació en errors
Reske 2007	primers episodis medicats	10	Felicitat i tristesa	inducció d'emocions	Igual rendiment (tasca funcional)	Normoactivació amigdala
Michalopoulos et al 2008	esquizofrènics estables	11	Ekman, por	processament implícit	No rendiment	Hipoactivació amigdala
Fakra et al 2008	Esquizofrènics estables	14	por i ira	matching i labeling	Igual rendiment (tasca funcional)	Hipoactivació amigdala
Hall et al 2008	Esquizofrènics estables	19	por i neutres		Pitjor rendiment (tasca funcional)	Hiperactivació en cares neutres
Kohler et al 2008	Esquizofrènics estables	13	Neutres	reconeixement de la mirada	Igual rendiment (tasca funcional)	Hiperactivació
Seifarth et al 2009	Esquizofrènics inici temprà (<19y.o.) en tractament amb dosis baixes d'antipsicòtics	12	FEBA: Facial Emotions for Brain activation: Felicitat, tristesa, ira i por		Pitjor rendiment en emocions de tristesa	Normoactivació amigdala, hiperactivació en altres àrees límbiques.
Kohler 2003	esquizofrènics estables	28	emocions felicitat, tristesa, ira, por, fàstic, neutres.		Pitjor rendiment en totes les emocions i fins i tot les neutres, pitjor en por, fàstic i neutres.	
Hempel 2003	Primers ingressos	9	Ekman, ira, felicitat, tristesa, fàstic, sorpresa i neutre	matching i naming emotions	Pitjor rendiment en les 2 tasques	Hipoactivació amigdalat bilateral
Vaskinn 2007	Esquizofrènics estables	31	Face/Voice Emotion Identification and Discrimination Test (Kerr and Neale), Ekman photos ; felicitat, sorpresa, vergonya, ira, por i tristesa.	Discriminació i identificació	No hi ha diferències entre grups en estímuls visuals	
Namiki 2007	Esquizofrènics ingressats i ambulatoris	20	Ekman, Felicitat, tristesa, por, ira, fàstic i sorpresa, neutres	Puntuar intensitat emocions	Pitjor rendiment en ira, fàstic, sorpresa i tristesa. No en por ni felicitat	
Bediou 2007	Primers Episodis naives	40	Felicitat, fàstic, por i ira.	match emoció amb nom de l'emoció.	Pitjor rendiment en el grup de pacients i familiars que controls, però no milloria en el grup de pacients abans i després del tractament	

Taula 7.3 , continuació 3/4 .

Estudi	Mostra	n (grup pacients)	Estímul del paradigma	Tasca	Resultats Rendiment	Resultats Neuroimatge
Turetsky 2007	Esquizofrènic	16	felicitat, tristesa, neutre	Piùjore rendiment en les dos emocions, sobretot en intensitat lleus.		
Pinkham 2007	Esquizofrènic estables i subjectes en risc	39, 19	FEIT/FEEDT: Face emotion Identification/discrimination Task (Kerr Neale)	Identificar / discriminar emocions	Esquizofrènic piùjor que subjectes en risc i controls	
Kohler 2007	Esquizofrènic estables	19	ER-40, felicitat, tristesa, ira i por	Identificar l'emoció	Esquizofrènic piùjor rendiment en por i neutres, però no en felicitat ni en tristesa.	
van't Wout 2007	Esquizofrènic estables	37	Ekman difuminades, Ira, por, fàstic, felicitat i neutres	Identificar emoció	Esquizofrènic piùjor en identificar por.	
Kosmidis 2007	Esquizofrènic estables	37	Kimney's Affect Matching Test (identiat i emoció: felicitat, tristesa, por, ira, fàstic i sorpresa) i EDT: felicitat i tristesa.			
Phillips 2008	Revisió En risc d'Esquizofrènia	Diversos articles mostres de risc de Esquizofrènia (famliar, esquizotípic, prodròms)			Tots els grups en risc presentaven algun dèficit en el reconeixement d'emocions, però en general en menor grau que els pacients.	Alteració activació CPf, Amígdala, AHC i hipocamp
Machado de Sousa 2008	Esquizofrènic resistent amb clozapina	15	Ekman, felicitat, tristesa, por, fàstic, ira i sorpresa		Més lents en discernir por i fàstic, però igual d'acurats.	
Prekumar 2008	Esquizofrènic i Esquizoafectius estables	73	felicitat, ira, por i neutres.	labelling	Piùjor rendiment en por i ira. No diferències en felicitat i neutres.	
Tsoi 2008	Esquizofrènic crònic	25	felicitat, tristesa i por	labelling yes/no	Específic piùjor rendiment en felicitat i no en por ni tristesa.	
Addington 2008	Prodròms Risc d'esquizofrènia i Esquizofrènia	50 i 55	FEEDT: Facial emotion discrimination test: felicitat, tristesa, ira, sorpresa, fàstic i vergonya	matching amb emoció pròpia	Rendiment piùjor en Esquizofrènic > prodròms > controls	
Vernet 2008	Esquizofrènic	26	felicitat, por, tristesa, ira, fàstic i neutres		Piùjor rendiment en fàstic, millor en felicitat	

Taula 7.3 , continuació 4/4.

Estudi	Mostra	n (grup pacients)	Estímul del paradigma	Tasca	Resultats Rendiment	Resultats Neuroimatge
Chan 2008	Esquizofrènics estables	43	Ekman, felicitat, tristesia, por, ira, fàstic i sorpresa	identificar i discriminar	Pitjor rendiment només en el grup de Sch no paranoïdes	
Fiszdon 2009	Esquizofrènics i Esquizoafectius estables	45	estímul en video		Pitjor rendiment global	
Doop 2009	Esquizofrènics estables	16	felicitat, tristesia, por, ira i neutres	matching	Pitjor rendiment en global	
Silver 2009	Esquizofrènics crònics	75	PEAT (Penn Emotional Acuity Test) felicitat, tristesia i neutres	rating	Pitjor rendiment no valence específic, però millor rendiment en felicitat	
Behere 2009	Esquizofrènics naïves	25	TRENDS: Tool for Tecognition of emotions in Neuropsychiatric disorders; imatges i vídeos de felicitat, tristesia, ira, sorpresa, disgust i neutres.		Pitjor rendiment en por i fàstic.	
Alfimova 2009	Esquizofrènics hospitalitzats	103	felicitat, sorpresa, tristesia, ira, fàstic i por, vergonya, interès.	matching amb emoció pròpia	Pitjor rendiment en tot menys en felicitat	
Norton 2009	Esquizofrènics o Esquizoafectius estables	32	NimStim Face Stimulus Set, felicitat, por i neutres	discriminar intensitat	Pitjor rendiment en por > felicitat, valència significativa.	
Rasetti 2009	Esquizofrènics estables	34	Ekman, ira i por.	matching images	Igual rendiment (tasca funcional)	Hipoactivació amigdalar
Reske 2009	Primers Episodis psicòtics en tractament estable	18	felicitat, tristesia i neutres	matching woods with faces	Igual rendiment (tasca funcional)	No activació amigdalar
Hofer 2009	Esquizofrènics estables	40	FEEL: Facially Expressed Emotion Labeling. Ira, tristesia, fàstic, por, felicitat i sorpresa.	labelling	Pitjor rendiment en fàstic, tristesia, sorpresa i felicitat. Tendència en por i ira.	
Laroi F 2010	esquizofrènics estables	20	KDEF: (Karolinska Directed Emotional Faces) tristesia, ira, felicitat, por, disgust, sorpresa		Pitjor rendiment	
Salgado-Pineda 2010	esquizofrènics estables	14	ira i por		Pitjor rendiment al principi i major temps de resposta al final	Habitució de l'amígdala més ràpid en pacients que controls.
Fernandez-Egea 2010	Esquizofrènics estables	11	felicitat, neutres i tristesia,	matching emotion	Pitjor rendiment	Hiperactivació amigdalar (PET)

7.2.5 Correlacions insight - estructura / funció:

En el moment actual no hi ha estudis que hagin examinat la correlació entre insight i volum de substància gris mitjançant anàlisi per VBM en mostres de subjectes en primer episodi i no medicats. En aquest estudi es van comparar un grup de pacients en primer episodi psicòtic, naives a la medicació antipsicòtica, amb un grup control, mitjançant l'aplicació d'un anàlisi per VBM optimitzat, incloent correlacions amb símptomes psicòtics i amb puntuacions en escales per a mesurar la consciència de malaltia. Trobarem, en primer lloc, en el grup de pacients, una correlació entre les puntuacions d'insight i el volum de substància gris a les regions del cerebel (p corregida = 0.010), lòbul temporal (Temporal inferior dret, p corr. = 0.022) i còrtex prefrontal medial (p corr. < 0.001) i dorsolateral (p corr. 0.014) (a menor volum, menor consciència de malaltia).

Taula 7.4: **Esquema resultats Correlació símptomes-volums**

Relació	Volum
↓ Insight	↓ Còrtex Prefrontal Dorsolateral ↓ Còrtex Prefrontal Medial ↓ Cerebel àrees 4-5 ↓ Temporal Inferior
↑ Símtomes Negatius	↓ Còrtex Prefrontal Dorsolateral ↓ Regions Fronto-operculars

En segon lloc, vàrem identificar una correlació entre els símptomes negatius i la disminució del volum de substància gris en cerebel (p corr. 0.04), còrtex prefrontal dorsolateral i regions fronto-operculars (p corr. < 0.001). En tercer lloc, els pacients van mostrar una disminució del volum de substància gris en àrees prefrontals (p de clúster no corr. 0.01) i temporals esquerres (p de clúster no corr. 0.01) en comparació amb el

grup control.

Estudis previs amb anàlisi per regió d'interès (ROI) han trobat una correlació del volum de substància gris a les regions frontals i prefrontals amb la manca d'insight en els subjectes esquizofrènics (Sapara et al., 2007). Shad i cols, en un estudi de ROI utilitzant mostres de pacients en primer episodi psicòtic van trobar una correlació inversa entre la dimensió "manca de consciència de símptomes" i el volum en CPFDL, mentre que l'altra dimensió de l'insight, "atribució errònia dels símptomes de la malaltia" es va correlacionar amb dèficits de volum en el còrtex orbito-frontal (Shad et al., 2006b). Estudis de Vòxel based morphometry (VBM) amb mostres de pacients tractats durant llarg temps han trobat correlacions amb còrtex

temporal i parietal, però no a les regions frontals (Cooke et al., 2008; Ha et al., 2004).

El **Còrtex Prefrontal Dorsolateral** (CPFDL) ha estat consistentment implicat en les funcions executives, en particular en tasques de memòria de treball, com ara el Wisconsin Card Sorting Test (WCST). La manca d'insight s'ha associat amb aquests perfils de deteriorament neuropsicològic que suggereixen una disfunció prefrontal (Young et al., 1998; Keshavan et al., 2004; Shad et al., 2006a; Aleman et al., 2006). En aquest sentit, els nostres resultats coincideixen amb anteriors estudis (VBM i ROI) que demostren la connexió entre disminució de volum en CPFDL i manca d'insight, i són congruents i consistents amb els estudis neuropsicològics que associen insight i funcions executives.

Una altre de les nostres troballes és una correlació significativa entre les puntuacions de manca d'insight i volum en **còrtex prefrontal medial (CPFM)**. Estudis centrats en la Teoria de la Ment (ToM) han associat consistentment el CPFM no només amb la inferència d'estats mentals de tercers, sinó també amb la inferència de l'estat mental propi (Ochsner et al., 2004; Mitchell et al., 2006). A més diversos autors han trobat un dèficit en l'activació del CPFM en relació a controls sans durant la realització de tasques relacionades amb la ToM en pacients esquizofrènics (Brunet et al., 2003), així com en mostra de pacients en episodi psicòtic agut (Lee et al., 2006). A més aquests darrers autors van trobar una associació entre la milloria en l'activació del CPFM durant la realització de tasques de Teoria de la Ment després del tractament, i la manca d'insight. Això ha portat a la interpretació que la manca d'insight podria consistir en una metarrepresentació alterada del jo i a una perspectiva més centrada en l'insight com a dèficit neuropsicològic dins del camp de la Teoria de la Ment (Osatuke et al., 2007). A la introducció d'aquest treball, plantejàvem com a un objectiu de l'estudi esbrinar la correlació entre l'estructura de regions implicades en la Teoria de la Ment i la manca d'insight en els nostres pacients. Fins ara els estudis que relacionaven insight i cognició social (ToM en concret), ho feien a través d'estudis funcionals. El nostre estudi mostra per primera vegada evidència d'una correlació estructural amb la manca d'insight en regions clarament implicades en la cognició social en general, i la Teoria de la Ment en particular.

El fet de que cap dels estudis anteriors hagi trobat cap correlació en-

tre insight i el volum en CPFM pot ser degut a que 1) la majoria d'estudis estan realitzats amb anàlisi per regió d'interès en el CPFDL i 2) hi ha encara pocs estudis publicats amb anàlisi del volum total del cervell i que busquin correlacions amb l'insight. No obstant això, els nostres resultats suggereixen que el CPFM podria considerar-se com una altra regió clau en les bases de la manca d'insight en esquizofrènia, hipòtesi que s'haurà de confirmar en posteriors estudis. Els nostres resultats també suggereixen la implicació del cerebel en l'insight. Diversos autors han donat al cerebel un paper important en l'esquizofrènia, suggerint una funció de modulador / coordinador d'altres funcions com les funcions executives, emoció i la propiocepció (Andreasen et al., 1996; Picard, 2007). No obstant això, per donar una explicació raonable d'aquesta troballa, es necessita molta més recerca per entendre les funcions cognitives en general, i el cerebel i la seva importància en l'esquizofrènia en particular.

Des d'una altra perspectiva, els nostres resultats mostren un cúmul d'anormalitats estructurals en les àrees implicades en les funcions executives, la introspecció i la modulació i coordinació d'altres processos cognitius. Un grup similar de regions ha estat implicat en l'anosognosia en l'hemiplegia (àrees premotors, girus post-central i còrtex prefrontal dorsolateral) (Berti, 2005) i en l'anosognosia en la malaltia d'Alzheimer (CPFDL, Reed (1993), còrtex frontal inferior (Vogel et al., 2005; Shibata, 2008; Mimura, 2008), CPFM (Mimura, 2008) i regions temporals (Salmon et al., 2006)). Aquesta comparació és congruent amb la hipòtesi de l'analogia entre la manca d'insight en l'esquizofrènia i l'anosognosia en trastorns neurològics que ha rebut el suport de diferents autors (Shad et al., 2006b; PIA and TAMINETTO, 2006).

Els nostres resultats mostraren també una implicació del **cerebel** en la consciència de malaltia. Altres autors han atribuït al cerebel un paper important en l'esquizofrènia, com a modulador/ coordinador d'altres funcions com les funcions executives, les emocions i la propiocepció (Andreasen et al., 1996; Picard, 2007). De tota manera, creiem que és necessària més recerca en el coneixement de les funcions cognitives del cerebel i del seu paper en l'esquizofrènia per a poder oferir una explicació raonada d'aquesta troballa.

Per altra banda, diversos autors han relacionat el dèficit en el reconeixement d'emocions com una de les bases de la cognició social, i per tant, un

dels pilars en constructes de la cognició social de més alt nivell com la Teoria de la Ment (Ochsner, 2008). Com ja hem esmentat abans, l'**amígdala** juga un paper important en el reconeixement d'expressions emocionals. En el nostre estudi funcional, tot i obtenir una adequada correlació entre l'activació de l'amígdala i el rendiment de la tasca en el moment d'estabilitat clínica (Pearson corr: 0.549, $p=0.018$; figura 6.18 a la pàgina 109), no obtinguérem una correlació significativa entre l'activitat hemodinàmica d'aquesta estructura i la manca de consciència de malaltia que a priori semblaria relacionada (veure resultats taula 6.17). Així doncs, probablement, l'amígdala, tot i ser una de les estructures pilars en la constitució d'altres constructes de la cognició social més elevats, el seu efecte en la generació de símptomes, com la manca de consciència de malaltia, es pot veure emmascarat per la participació més important d'altres estructures. Tal i com indiquen els nostres resultats estructurals de forma coincident amb estudis funcionals (Lee et al., 2006), aquestes estructures podrien ser el còrtex prefrontal medial.

RESUM DE L'APARTAT

En resum, els nostres resultats mostren una associació entre els dèficits de volum a nivell prefrontal medial i dorsolateral, temporal i del cerebel i la manca de consciència de malaltia en l'esquizofrènia. Aquests resultats són congruents amb estudis previs amb l'adició de 1) la participació del còrtex prefrontal medial i el seu paper en les funcions relacionades amb la Teoria de la Ment, 2) la participació del cerebel com a possible centre defectuós en la coordinació i modulació d'altres processos cognitius en l'esquizofrènia.

7.3 Resultats secundaris:

A part de les correlacions entre estructura i manca d'insight, en l'estudi estructural trobarem a més, altres resultats importants: Per una banda diferències entre volums cerebrals entre grups compatibles amb els resultats d'estudis previs en pacients afectes d'esquizofrènia. I per altra banda correlacions entre la simptomatologia negativa i el volum d'àrees cerebrals en el lòbul frontal i el cerebel. A més, l'anàlisi per TBM (tensor based morphometry) no trobà canvis de volum significatius en el grup de pacients relacionats amb la milloria clínica.

7.3.1 Correlació anomalies estructurals/funcionals - símptomes negatius:

En el nostre estudi obtinguérem una correlació inversa de la simptomatologia negativa amb 1) el volum de regions frontals inferiors dretes (opèrcul frontal dret, p corr.<0.001 i regió triangular, p a nivell de clúster no corr.=0.01) 2) el volum en el vermis del cerebel (p corr. = 0.04) , 3) l'activitat en l'opèrcul frontal esquerra (p . corregida per false discovery rate =0.03) durant la discriminació d'emocions. Altres estudis han trobat resultats similars en mostres de pacients tractats durant llarg temps, així estudis que utilitzen l'anàlisi VBM troben dèficits de substància gris en els esquizofrènics amb predomini de simptomatologia negativa, principalment al lòbul frontal, opercle del lòbul temporal i Insula ([Sigmundsson et al., 2001](#)), però també en el vermis del cerebel ([Koutsouleris et al., 2008](#)). Estudis mitjançant anàlisi per ROI troben una correlació inversa entre els símptomes negatius i a) regions frontals ([Hazlett et al., 2008](#); [Sanfilippo et al., 2000](#)) i b) regions temporals ([Turetsky et al., 1995](#); [Nestor et al., 2007](#); [Flaum et al., 1995](#)) en pacients esquizofrènics, mentre que els estudis funcionals han trobat associació entre simptomatologia negativa i disminució de l'activació en còrtex prefrontal ventral durant tasques emocionals ([Mendrek et al., 2010](#); [Goghari et al., 2010](#)).

Els nostres resultats, tot i estar en el límit del nivell de significació, coincideixen en correlacionar volum i activitat hemodinàmica en les zones operculars frontals amb la simptomatologia negativa de l'esquizofrènia.

Diversos autors han trobat correlacions significatives entre dèficits en el reconeixement d'emocions i simptomatologia positiva i negativa en es-

quizofrènia ([Johnston et al., 2008](#); [Laroi et al., 2010](#)), el que suggeriria que l'amígdala (una estructura clau en el reconeixement d'emocions) podria ser una de les bases més importants per a la formació d'alguns dels símptomes claus de l'esquizofrènia. En concret, s'ha associat de forma teòrica, la disfunció en la interpretació d'emocions amb 1) la mal-interpretació de conductes i expressions de terceres persones que podrien portar a la construcció de idees delirants, i 2) a una inferioritat de condicions a l'hora de relacionar-se amb terceres persones que es relacionaria amb la tendència a l'aïllament i la impressió d'embotament afectiu. Els nostres resultats funcionals, tot i mostrar una adequada correlació entre l'activació de l'amígdala i el rendiment de la tasca en el moment d'estabilitat clínica, no obtinguérem una correlació significativa entre l'activitat hemodinàmica d'aquesta estructura i la simptomatologia negativa. De forma similar altres autors tampoc han pogut trobar aquesta correlació ([Gur et al., 2002b](#)), probablement degut a la presència de molts altres factors responsables de la gènesi de la simptomatologia que emmascaren i modulen la correlació amb l'activitat de l'amígdala.

Per altra banda altres autors han trobat resultats discrepants en mostres de pacients esquizofrènics, com per exemple correlacions negatives dels símptomes negatius amb el volum del tàlem ([Yoshihara et al., 2008](#)) o cap correlació ([Ha et al., 2004](#)). El grup de Yoshihara trobà una relació directe entre volum de tàlem dret i la simptomatologia negativa en pacients esquizofrènics d'inici temprà. Les diferències en la mostra (població infantil en l'estudi de Yoshihara) i la utilització d'un programari diferent i poc comú per a VBM, podria explicar en part les diferències, a part d'uns resultats difícils d'interpretar (a més volum del tàlem, major simptomatologia negativa). En canvi, el grup de Ha, malgrat utilitzar també la metodologia VBM, mesuraren concentració i no volum, el que també podria explicar les diferències amb el nostre estudi. Recordem que no s'ha trobat una clara correlació entre les mesures de volum i concentració en els estudis de VBM ([Fornito et al., 2009](#)).

Així doncs, els nostres resultats confirmen la rellevància de les estructures frontals inferiors i el cerebel en la simptomatologia negativa des de les primeres manifestacions de la malaltia en primers episodis psicòtics, descartant el possible biaix del tractament farmacològic i el curs crònic i limitant de la malaltia. Per altra banda el paper de l'amígdala en la constitució d'aquesta simptomatologia no s'ha pogut corroborar. Tot i la participació en el marc teòric d'aquesta estructura en la generació de símptomes, sembla haver-hi una participació de forma més important d'altres estructures com les que mostra l'estudi estructural.

7.3.2 Diferències de volum entre grups:

Els resultats del nostre estudi mostren una disminució de substància gris a nivell del còrtex prefrontal (circumvolució frontal superior dreta, p no corregida a nivell de clúster de 0.01) i el còrtex temporal esquerra (p no corregida de 0.01) en el grup de pacients en comparació amb el grup control. Aquests resultats són congruents amb estudis previs realitzats tant amb anàlisi VBM com amb metodologia ROI en mostres de pacients en primer episodi psicòtic (Lui et al., 2009b; Chan et al., 2009; Fannon et al., 2000; Nopoulos et al., 1995). No obstant això, altres estudis mostren diferències significatives en regions que no hem trobat en el nostre estudi, com el dèficit de substància gris en les estructures subcorticals (caudat i el tàlem) i en algunes estructures corticals incloent la Insula, la circumvolució cingulada anterior, el girus frontal inferior, l'uncus / amígdala, la circumvolució temporal superior, para-hipocamp i també el cerebel (Ellison-Wright et al., 2008; Chua et al., 2007; Kubicki et al., 2002). Tots aquests estudis van utilitzar anàlisi per VBM no optimitzat, mentre que aquells estudis que apliquen l'anàlisi optimitzat de VBM, mesurant el volum en lloc de la concentració de substància gris, troben disminució de volum en un ventall de regions més limitades i més en la línia dels nostres resultats. Així trobem estudis on s'observen disminució de volum en regions temporals (Lui et al., 2009b), altres de forma selectiva a la regió prefrontal (Kaspárek et al., 2007), altres, tant en les zones de temporals com prefrontals (Jayakumar et al., 2005) i

de forma interessant, dos grups no trobem cap regió amb diferències significatives entre grups (Pagsberg et al., 2007; Meda et al., 2008). Aquestes diferències entre estudis que mesuren volum de matèria grisa vs. concentració, poden ser degudes a la detecció de diferents processos patològics per una i l'altra mesura, o bé a una sensibilitat diferent a l'hora de detectar diferències entre grups (Fornito et al., 2009).

Els dèficits de volum en les àrees prefrontals en els pacients en primer episodi psicòtic harmonitzen amb la hipòtesi de la hipofrontalitat de l'esquizofrènia, on es postula un dèficit en el reclutament d'àrees frontals que s'evidencia durant la realització de tasques de memòria de treball i que es considera com una base per a alguns dels símptomes nuclears principals de la malaltia (Ragland et al., 2007). Recentment, s'ha confirmat l'associació entre els dèficits estructurals en les àrees prefrontals en pacients esquizofrènics i els dèficits funcionals en aquesta àrea així com amb els dèficits cognitius de la malaltia (Molina et al., 2009). Per tant, no és sorprenent que tant la manca d'insight com els símptomes negatius s'associïn amb un volum reduït de substància gris en les àrees frontals.

Les àrees cerebrals que presentaven més freqüentment pèrdua de volum durant el curs de la malaltia són les regions temporals (Velakoulis et al., 2002; Whitford et al., 2006; van Haren et al., 2007; Steen et al., 2006; Kasai et al., 2003), que de fet, presentaven disminució de volum en els nostres pacients. Aquesta variació de volum al llarg del temps podria explicar algunes de les diferències en els resultats entre estudis, ja que, depenent del temps d'evolució de la malaltia en els subjectes de la mostra, seria més fàcil trobar disminució de volum en aquestes regions.

Pel que fa a les limitacions del nostre estudi en relació a les diferències volumètriques, els nostres resultats mostren un nombre reduït d'àrees amb diferències de volum entre grups, en contrast amb altres estudis en pacients esquizofrènics, que també utilitzen anàlisi mitjançant VBM. Una explicació parcial, podria ser una menor potència estadística en utilitzar mesures de volum de substància gris i no mesures de concentració, alhora que una mida de la mostra modesta. En aquest sentit, tal i com s'explica a l'apartat de mètodes, vam abordar la possible disminució de la potència estadística mitjançant l'aplicació d'una correcció per a l'extensió no estacionària de clúster (non-stationary cluster extent), la qual incrementa la significació sense canviar el patró principal (Hayasaka et al., 2004b).

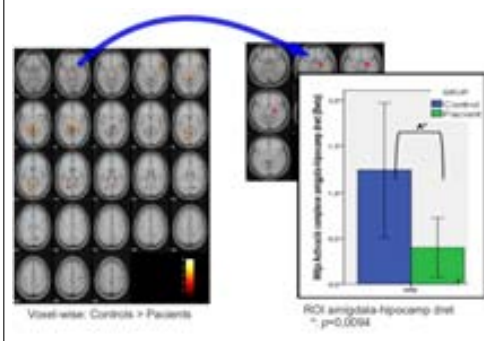
8 Conclusions:

8.1 Conclusions generals i relació amb els objectius i hipòtesis inicials:

Al principi de l'estudi ens plantejàvem una sèrie d'hipòtesis i objectius a resoldre tant mitjançant l'estudi estructural i les seves correlacions amb les mesures clíniques, com mitjançant l'estudi funcional durant la realització d'una tasca de discriminació d'emocions. A continuació repassarem les conclusions derivades de cada objectiu i hipòtesi amb els resultats obtinguts:

Primer objectiu: Determinar el patró d'activació d'estructures cerebrals durant tasques de reconeixement emocional en pacients en primer episodi psicòtic, amb la hipòtesi de que aquests pacients presenten un patró d'activació diferent al dels controls sans, amb una hipoactivació d'estructures límbiques.

Figura 8.1: Resum resultats primer objectiu



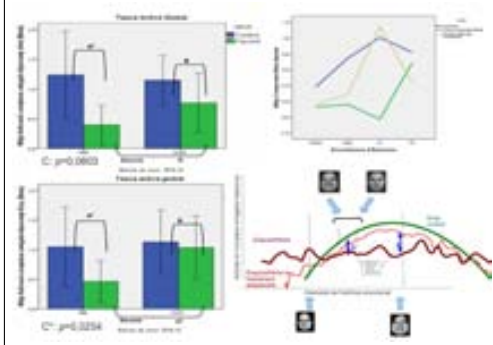
Els nostres resultats han confirmat un patró d'hipoactivació en els pacients en primer episodi psicòtic de les estructures límbiques, com el girus frontal inferior, la Insula, el girus cingulat posterior i el complexe amígdala-hipocamp, així com altres àrees no tant relacionades amb el processament de les emocions com la cissura calcaria, el girus lingual i el tàlem. En concret el complexe amígdala-hipocamp (veure figura 8.1), presentava un patró d'hipoactivació en relació al grup control tant en discriminar emoci-

ons positives com negatives, de forma consistent amb una part de la literatura. Davant els resultats aparentment contradictoris entre estudis (Morris et al., 2009), el nostre treball aporta informació sobre el patró d'hipoactivació amígdala-hipocamp en el moment inicial de la manifestació de la

malaltia i sense l'efecte confusióner del tractament farmacològic ni del curs deteriorant de la malaltia.

Segon objectiu: Determinar els canvis en aquest patró d'activació en relació a la milloria clínica i el tractament farmacològic amb la hipòtesi de que els pacients en primer episodi psicòtic presenten uns canvis en el patró d'activació cerebral durant el reconeixement d'emocions després del tractament i la milloria clínica cap a al patró d'activació dels controls sans.

Figura 8.2: Resum resultats segon objectiu



Els pacients mostraven una tendència a l'augment de l'activació després del tractament i milloria clínica en estructures límbiques anteriorment hipoactivades en relació al grup control com la ínsula, la cissura calcarina i el girus lingual, així com altres estructures com el còrtex temporal mig i superior. L'anàlisi per regió d'interès mostrà un augment també en l'activació del complex amígdala-hipocamp bilateral aproximant-se al patró del grup control (veure figura 8.2). Aquests resultats són compatibles

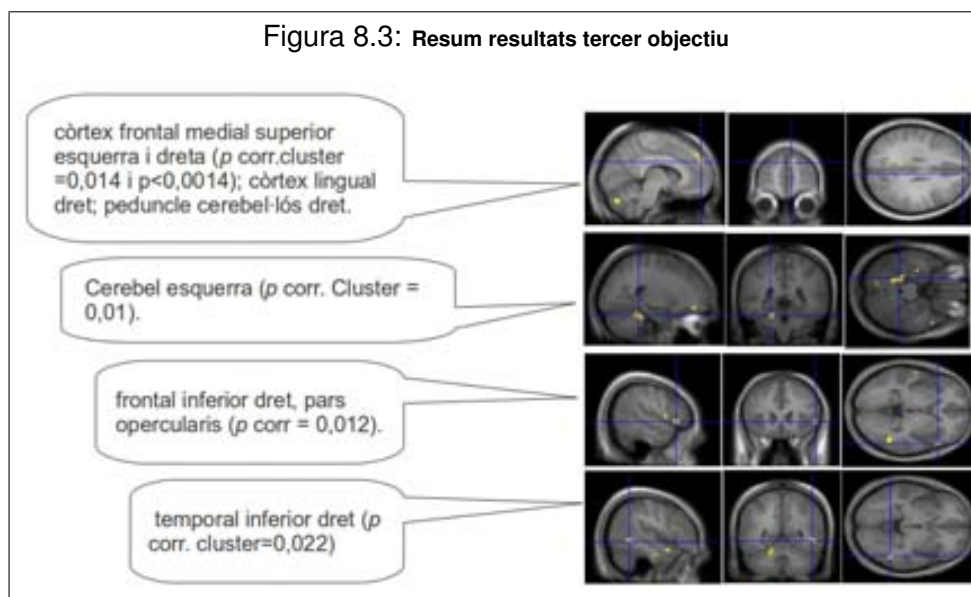
amb els d'altres estudis que mostren una milloria

en el funcionament cerebral en altres dominis en relació al tractament antipsicòtic (Lee et al., 2006; Liddle et al., 2000).

Els resultats en qüestió han permès elaborar algunes hipòtesis explicatòries, entre elles es proposa un patró d'activitat amigdalar en funció de la intensitat de l'estímul presentat en forma de U invertida que dona cobertura als resultats fins ara aparentment contradictoris que hi havia a la bibliografia (Morris et al., 2009), i on el grup de pacients presentaria una corba similar però més aplanada.

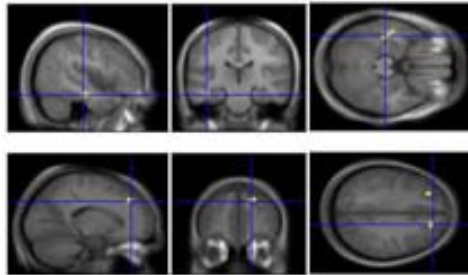
Tercer objectiu: Determinar les estructures cerebrals relacionades amb la consciència de malaltia en primers episodis psicòtics amb la hipòtesi de que els pacients presenten una correlació entre consciència de malaltia i volum de substància gris en estructures relacionades amb altres dominis de la congició social com la Teoria de la Ment i estructures cerebrals ja descrites com a rellevants en la manca de consciència de malaltia en esquizofrènia, com són el còrtex prefrontal dorsolateral i el lòbul temporal.

Els nostres resultats confirmen l'associació entre el còrtex prefrontal dorsolateral i la manca de consciència de malaltia, també en primers episodis psicòtics i afegeixen com a àrees potencialment rellevants 1) el còrtex prefrontal medial que ja s'havia associat prèviament a la manca d'insight (Lee et al., 2006), 2) el còrtex temporal relacionat també prèviament amb les hipòtesis d'analogia de l'insight amb l'anosognosia motora (Salmon et al., 2006) i 3) el cerebel, estructura que prèviament no s'havia associat a l'insight però sí amb a un paper rellevant dins de la gènesi de la malaltia (Andreasen et al., 1996). Veure figura 8.3.



Quart objectiu: Determinar les diferències estructurals cerebrals en pacients en primer episodi psicòtic en relació a controls sans, amb la hipòtesi de que els pacients presenten diferències volumètriques en estructures cerebrals de forma similar a les alteracions presents en pacients esquizofrènics de llarga evolució.

Figura 8.4: Resum resultats quart objectiu



Part superior: Clúster 1: temporal superior esquerra
Part inferior: frontal superior dret

Regions amb p no corregida <0.001 i $k > 100$ vòxels.

Els resultats del nostre estudi mostren una disminució de substància gris en el còrtex prefrontal (circumvolució frontal superior dreta) i còrtex temporal, regions molt similars a les trobades en mostres de pacients afectes d'esquizofrènia de llarga evolució i també en mostres de pacients en primer episodi psicòtic (Lui et al., 2009b; Chan et al., 2009; Fannon et al., 2000; Nopoulos et al., 1995). Tot plegat suggereix una implicació important d'àrees temporals i prefrontals en la gènesi de la malaltia, ja que aquestes alteracions estan presents des del moment de les primeres manifestacions d'aquesta.

ons d'aquesta.

Cinquè objectiu: Determinar els possibles canvis anatòmics immediats després de la milloria i el tractament antipsicòtic, amb la hipòtesi inicial de que el grup de pacients experimentaria petits canvis volumètrics en algunes estructures cerebrals després de la milloria clínica i el tractament amb fàrmacs antipsicòtics.

Els resultats del nostre anàlisi per Tensor Based Morphometry del nostre estudi estructural no mostraren diferències significatives en cap regió, el que implica que o bé no es produeixen diferències estructurals en tant

poc temps de tractament, o bé aquestes diferències són massa petites i presenten marcada heterogeneïtat com per a ser detectades en l'anàlisi estadístic.

8.2 Implicacions clíniques:

8.2.1 Implicacions clíniques de les troballes sobre les bases anatomo-funcionals del reconeixement d'expressions facials en Esquizofrènia:

El nostre estudi aprofundeix i aclareix el funcionament de les estructures límbiques en general i del complexe amígdala-hipocamp en particular en el reconeixement d'emocions en l'esquizofrènia. Un millor coneixement d'aquestes anomalies, pot ajudar a dissenyar mesures terapèutiques i a monitoritzar-ne els canvis biològics subjacents.

Tot i que en el nostre estudi no hem pogut demostrar una clara associació entre l'activitat amigdalar i la simptomatologia, sí que hem trobat una relació amb el rendiment en la tasca de discriminació emocional. Altres autors han trobat de forma més consistent, i amb mesures més exhaustives (la nostra era una tasca pensada per aconseguir una activació funcional), una correlació entre la els dèficits en el reconeixement d'expressions facials i 1) la simptomatologia ([Johnston et al., 2008](#); [Laroi et al., 2010](#)), i el que és més important 2) el funcionament ([Kee et al., 2003](#); [Addington et al., 2006](#); [Poole et al., 2000](#); [Mueser and Penn, 2004](#); [Green et al., 2008](#)).

Aquesta relació entre els dèficits en el reconeixement d'emocions i el funcionament en l'esquizofrènia ha animat a diversos equips de recerca han ideat i portat a terme tasques d'entrenament del reconeixement de les emocions amb resultats esperançadors ([Wölwer et al., 2005](#)), de forma similar a com ja s'ha fet de forma més extensa en altres dominis de la cognició social ([Combs et al., 2007](#)).

De fet, l'estudi de les bases psicopatològiques sota les quals romanen els dèficits en la cognició social en l'esquizofrènia, és una de les prioritats que s'han esmentat en les conclusions de les darreres reunions d'experts ([Green et al., 2008](#)).

Un millor coneixement de les bases fisiopatològiques evidenciarà estructures i sistemes candidats a dianes terapèutiques i ajudaria, per tant, a idear i implementar mesures terapèutiques per a millorar-ne els dèficits. Aquestes mesures terapèutiques, vista l'associació dels dèficits en el reconeixement d'emocions i el funcionament ([Addington et al., 2006](#)), és d'esperar que repercutirien en un millor funcionament en els pacients i per tant en una millor qualitat de vida.

Els nostres resultats i la discussió generada posteriorment amb la hipòtesi de la U invertida com a model d'associació entre activitat amigdalar i intensitat de l'estímul emocional i el patró aplanat en els pacients afectes d'esquizofrènia, mostren un model de funcionament d'aquesta estructura en l'esquizofrènia que explica els resultats fins ara contradictoris de la majoria d'estudis previs. Així, aquesta hipòtesi ofereix un suport per a valorar amb més claredat els canvis en el funcionament de l'amígdala en el grup de pacients en relació a les possibles mesures terapèutiques.

Així mateix, els resultats del nostre estudi suggereixen també una tendència a la milloria en el reconeixement de les expressions facials i el funcionament de les seves bases anatomo-funcionals, després del tractament psicofarmacològic i milloria clínica. En el futur, les mesures funcionals com les que hem utilitzat en el nostre estudi podrien servir per a valorar els efectes de diferents fàrmacs, o altres abordatges terapèutics, sobre el sistema de reconeixement d'emocions en els pacients afectes d'esquizofrènia.

Futures línies de recerca: Els nostres resultats mostren un patró de resposta aplanada de l'amígdala en els pacients en primer episodi en relació al patró en forma de U invertida dels controls. Els pacients en primer episodi psicòtic representen un grup força heterogeni, on és difícil diferenciar encara el subtipus d'esquizofrènia. Estudis longitudinals mostren un predomini de l'evolució a l'esquizofrènia paranoide, però altres subtipus també hi són presents ([Chang et al., 2009](#)). Serien necessaris més estudis per a corroborar que aquest patró succeeix en tots els subtipus d'esquizofrènia. Alguns autors han trobat diferències en el rendiment en discriminar emocions, així com anomalies estructurals i funcionals en funció de diferents subtipus d'esquizofrènia (subtipus negatiu / esquizofrènia paranoide vs. no paranoide/ esquizofrènia desorganitzada) ([Weniger et al., 2004](#); [Phillips et al., 1999](#)). Podria ser per tant, que en separar els pacients en diferents subgrups, es fes encara més evident el patró aplanat en un subgrup de pacients, mentre que un altre subgrup podria presentar un patró més similar al dels controls. Els nostres resultats mostren que l'activació de l'amígdala varia amb el tractament farmacològic i amb la milloria clínica, per tant, seria d'esperar que els pacients amb predomini de simptomatologia productiva presentarien un patró més diferenciat dels controls, mentre que els pacients amb escassa presència de clínica productiva podrien presen-

tar menys anomalies en el funcionament de l'amígdala durant el processament d'emocions. De tota manera, serien necessaris més estudis per a poder recolzar aquesta hipòtesi.

8.2.2 Implicacions clíniques de les troballes estructurals:

Tal i com hem comentat, els nostres resultats confirmen l'associació del còrtex prefrontal dorsolateral amb l'insight, a l'hora que afegeix la importància d'altres estructures com el còrtex prefrontal medial i el Cerebel. De forma general, el major coneixement de les estructures implicades en la manca de consciència de malaltia en l'esquizofrènia, ajudarà a dissenyar estratègies per a millorar els dèficits en aquestes estructures, que per altra banda aportaria un benefici molt important donat a l'elevada prevalença d'aquest símptoma i la seva associació amb mesures de mal pronòstic ([Amador et al., 1994](#)). De forma més concreta, l'associació de la manca d'insight amb el còrtex prefrontal medial i amb les funcions de la Teoria de la Ment, ofereix una diana important en la recerca en l'aprofundiment d'aquesta associació i de mesures terapèutiques. Com ja hem comentat anteriorment, diversos equips han iniciat la recerca d'estratègies específiques per a l'entrenament de dominis de la cognició social. Seria d'interès esbrinar si un entrenament en tasques relacionades amb Teoria de la Ment, a part de millorar el funcionament secundari a la capacitat d'entendre els demés, milloraria la consciència de malaltia i de retruc el pronòstic en els pacients afectes d'esquizofrènia.

A Apèndix

A.1 Hipòtesis de treball:

Formulades en termes estadístics.

A.1.1 Estudi 1: Neuroimatge funcional:

1. Hipòtesi nul·la: No hi ha diferències significatives entre els patrons d'activació cerebrals durant les tasques de reconeixement emocional entre pacients en primer episodi psicòtic i controls sans.
2. Hipòtesi nul·la: No hi ha diferències significatives entre els patrons d'activació cerebrals en primers episodis psicòtics abans i després de la milloria clínica i el tractament farmacològic.

A.1.2 Estudi 2: Neuroimatge estructural:

1. Hipòtesi nul·la: No hi ha diferències significatives entre estructures cerebrals de pacients en primer episodi psicòtic i controls sans.
2. Hipòtesi nul·la: No hi ha diferències volumètriques relacionades amb l'insight en pacients en primer episodi psicòtic.
3. Hipòtesi nul·la: No hi ha canvis estructurals volumètrics en pacients en primer episodi psicòtic abans i després del tractament i milloria clínica.

A.2 Criteris diagnòstics:

• Esquizofrènia:

- Criteri A: Dos o més de les següents: durant una duració mínima d'un mes: Idees delirants, al·lucinacions, llenguatge desorganitzat, comportament catatònic o molt desorganitzat, símptomes negatius.
- Criteri B: Disfunció social i/o laboral des de l'inici de l'alteració.
- Criteri C: Duració mínima de 6 mesos de l'alteració durant els quals hi ha hagut com a mínim un mes dels símptomes del criteri A.
- Criteri D: Exclusió de trastorns afectius.
- Criteri E: Exclusió de trastorn per us de substàncies o malaltia mèdica.

• Trastorn Esquizofreniforme:

- Es compleixen els criteris A, D i E d'esquizofrènia
- Criteri de durada: Entre 1 i 6 mesos des de l'inici de l'alteració.

• Trastorn psicòtic breu

- Criteri A: Presència d'un o més símptomes del criteri A d'esquizofrènia (excepte símptomes negatius).
- Criteri B: durada de l'alteració entre 1 dia i 1 mes.

• Trastorn esquizoafectiu

- Criteri A: Període continu de malaltia durant el qual es compleixen els criteris A de l'esquizofrènia i a l'hora hi ha un episodi afectiu (maníac, depressiu o mixte).
- Criteri B: Durant aquest període hi ha hagut al menys 2 setmanes amb idees delirants o al·lucinacions en absència de clínica afectiva.
- Criteri C: Els símptomes afectius estan presents en una part important tant en les fases de descompensació com residuals.
- Criteri D: No és degut a cap substància.

A.3 Endofenotips:

Recordem que un endofenotip ha de complir les característiques que es resumeixen en la taula A.1 (Gottesman and Gould, 2003).

Taula A.1: Característiques dels endofenotips

1. És heretable
2. Es troba lligat a la malaltia en la població general
3. És independent de l'estat en que es troba la malaltia (marcador de tret i no d'estat)
4. És determinable mitjançant alguna exploració.
5. Es co-segrega junt amb la malaltia dins de les famílies
6. Es troba en familiars de pacients no afectes, en una proporció major que a la població general.

Fins a l'actualitat en esquizofrènia s'han proposat una serie d'endofenotips que anomenem a continuació:

1. **Endofenotips estructurals:** alteracions volumètriques en diferents àrees del cervell presents fins i tot en el debut de la malaltia en àrees frontals i temporals (Keshavan et al., 2007).
2. **Endofenotips cognitius:** alteracions cognitives de forma gairebé universal en presència de la malaltia però no característica de l'esquizofrènia, com disminució del rendiment en tasques executives, planificació, memòria verbal, atenció i dèficits en processament d'emocions (Turetsky et al., 2007).
3. **Endofenotips electroencefalogràfics:** alteracions en potencials evocats en tasques visuals i auditives (Bramon et al., 2008).
4. **Endofenotips morfològics:** anomalies anatòmiques menors i dermatoglífics (Bramon et al., 2005).
5. **Endofenotips en neuroimatge funcional:** alteracions en el reclutament d'àrees cerebrals a l'hora de realitzar diverses tasques o en

repòs ([Woodward et al., 2009](#)). La correlació entre els diferents tipus d'endofenotips candidats és bàsica per a donar consistència a aquests, esbrinar les bases fisiopatològiques de la malaltia i alhora poder oferir dianes per a futurs tractaments experimentals. En aquest sentit la neuroimatge funcional ha estat una eina cada cop més emprada. D'aquesta manera molts estudis de la darrera dècada s'han centrat en intentar correlacionar dèficits cognitius i símptomes amb anomalies estructurals i funcionals.

A.4 Síntomes negatius i Neurocognició com a predictors de funcionament i endofenotips en Esquizofrènia:

A.4.1 Els Síntomes negatius de l'Esquizofrènia:

Els símptomes negatius estan presents en gairebé tots els pacients esquizofrènics i han demostrat correlació i capacitat predictiva de la funcionalitat (Mäkinen et al., 2008; Green, 1996). Per definició, els símptomes negatius comprenen: apatia, abúlia, alògia, anhedonia, aplanament afectiu i inatenció (Kaplan-Sadock, 2004). No és difícil imaginar doncs que una manca de ressonància afectiva per exemple o una marcada apatia o abúlia a l'hora d'iniciar qualsevol activitat provoca fàcilment un distanciament de l'entorn cap al pacient i viceversa. Es tracta doncs de símptomes observables i mesurables a través d'escala clíniques, i la seva utilitat com a punt de partida per a la recerca de gens candidats ha estat profitosa en alguns casos (Wirgenes et al., 2009). De tota manera, hi ha una manca encara important sobre les bases fisiopatològiques de la simptomatologia negativa. La seva relació amb mesures neuropsicològiques ja ha estat objecte d'estudi. Així hi ha estudis contradictoris en torn a la relació entre mesures de cognició social i no social (d'ara endavant neurocognició) i els símptomes negatius (Bell and Mishara, 2006; Harvey et al., 2006a).

A.4.2 Neurocognició:

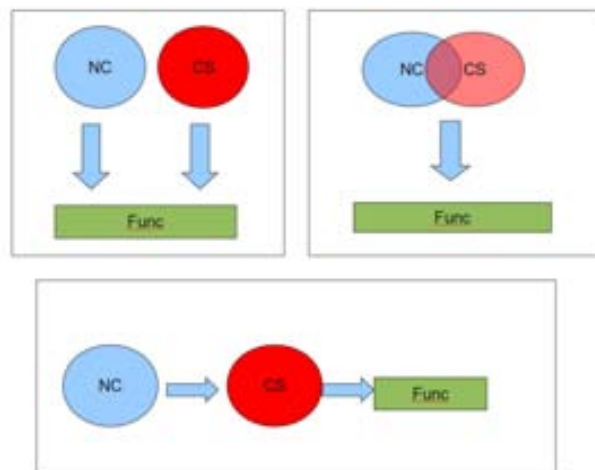
En els darrers anys hi ha hagut un èmfasi en l'estudi de l'afectació cognitiva en esquizofrènia. Sense dubte els pacients esquizofrènics presenten una disminució en el rendiment en diverses esferes de la cognició. No es tracta d'una sola àrea especialment alterada, sinó d'un dèficit força generalitzat que afecta a velocitat de processament, atenció/alerta, memòria de treball, memòria i aprenentatge verbal, memòria i aprenentatge visual i raonament i resolució de problemes (Green et al., 2004b). Tot i així alguns dels dominis afectats són defensats per alguns autors com a nuclears o centrals en l'esquizofrènia. D'aquesta manera la memòria de treball (WM) ha rebut força atenció, establint-se com a possible endofenotip d'esquizofrènia, establint-se fins i tot unes bases fisiopatològiques força ben definides tant anatòmicament (còrtex prefrontal), com mol·lecularment (receptors D1 de dopamina) (Glahn et al., 2003; Goldman-Rakic et al., 2000; Seamans and

Yang, 2004). La memòria episòdica o declarativa és un altre dels aspectes cognitius que s'ha apuntat com a possible símptoma nuclear en l'esquizofrènia i candidat a endofenotip (Toulopoulou et al., 2003). Altres mesures també han aixecat cert interès com són la velocitat de processament. En la bibliografia, tot i que la majoria d'estudis reporten una estabilitat en la majoria de dèficits cognitius ja des de l'inici de la malaltia o inclús en fases prodròmiques, (Mesholam-Gately et al., 2009; Ojeda, 2007) hi ha estudis que recolzen un deteriorament en algunes fases de la malaltia (Kurtz, 2005; Barnett et al., 2007). Diversos dominis cognitius han demostrat una correlació tant de forma transversal com evolutiva amb el funcionament en la societat Green et al. (2004a); Green (1996); Green et al. (2000); Mohamed et al. (2008); Leeson et al. (2009). De tota manera, molts autors pensen que hi ha altres factors a tenir en compte que poden actuar o bé com a predictors independents del funcionament o bé com a mediadors entre la neurocognició i el mal funcionament final Green et al. (2000). La cognició social s'ha postulat com a un dels possibles factors o bé mediadors o bé co-actors del deteriorament funcional en els pacients.

A.5 Models de Cognició Social en Esquizofrènia:

Un punt de discussió en el passat era la independència o no de la cognició social respecte a la neurocognició. Malgrat probablement hi ha alguns aspectes de la cognició social que se solapen amb aspectes de la neurocognició (Beer and Ochsner, 2006; Cunningham and Zelazo, 2007; Macrae et al., 2005), diversos autors han demostrat la independència entre aquests dos grups de processos (Allen et al., 2007; Penn et al., 1997; van Hooren et al., 2008; Couture et al., 2006). Altres autors, en una revisió recent, apunten a la cognició social com a medidora entre els dèficits neurocognitius i el funcionament (Green et al., 2005). Un esquema d'aquestes conceptualitzacions es pot veure a la figura A.1.

Figura A.1: Diagrames cognició social i neurocognició en Esquizofrènia



NC= Neurocognició; CS= Cognició Social; Func = Funcionament

Els dèficits en cognició social han estat relacionats amb la formació de símptomes psicòtics en l'esquizofrènia, com per exemple les idees delirants persecutòries i autorreferencials, que es creu es podrien produir per atribucions errònies d'estímuls de l'entorn (Shean and Meyer, 2009). Per aquests motius, tot i que fins ara les mesures de cognició social no han estat enteses com a mesures de milloria clínica, cada cop més, aquestes mesures es consideren com a dianes terapèutiques per a abordatges tant

farmacològics com psicològics (Combs et al., 2007; Harvey et al., 2006b; Hogarty et al., 2004; Penn et al., 2007; Wölwer et al., 2005).

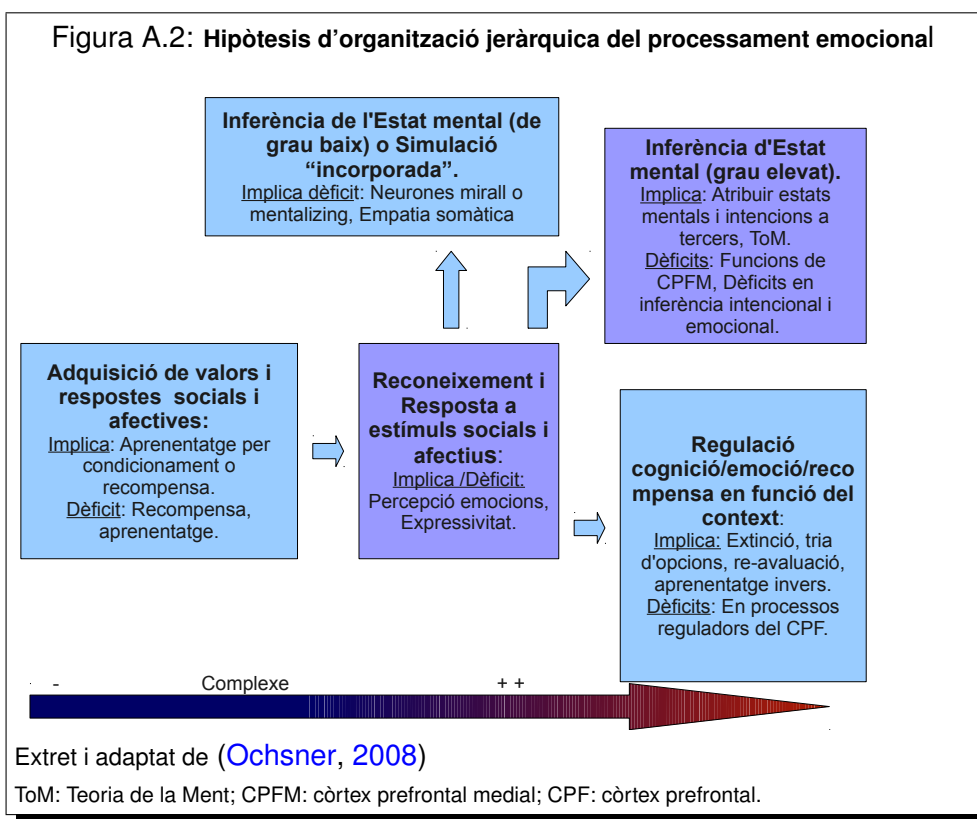
Un dels darrers consens d'experts, (The Social Cognition in Schizophrenia meeting at NIMH) (Green et al., 2008) entre d'altres coses, resumia els diferents camps d'estudi de la cognició social que han aparegut fins ara en la recerca en esquizofrènia:

1. Teoria de la ment.
2. Percepció social.
3. Coneixement social.
4. Atribucions errònies.
5. Processament d'emocions.

Per tal de poder estudiar els diferents interrogants sobre aquests aspectes, alguns autors han tractat de posar de manera jeràrquica el processament de les emocions des d'un punt de vista de la cognició social (Ochsner, 2008): Així el nivell més baix seria la elaboració de les respostes socials, seguit de la percepció d'estímuls emocionals, la interpretació d'aquests estímuls socials i la percepció dels estats mentals en els demés i el propi a través d'aquests estímuls. Aquest darrer nivell és el que s'ha anomenat Teoria de la Ment (ToM). El nivell més alt seria la planificació i la presa de decisions en relació a aquests esdeveniments socials, considerant altres elements de decisió més "cognitius". (Veure figura A.2 a la pàgina següent).

Actualment encara queden molts dubtes sobre la validesa d'aquesta hipòtesis jeràrquica i de las bases fisiopatològiques. D'entre aquests nivells, el que fins ara ha estat objecte d'estudi amb més abundància en el terreny de la recerca en esquizofrènia ha estat el nivell de Reconeixement i Resposta a estímuls socials i afectius, el que inclou l'estudi dels dèficits en la percepció d'emocions.

Figura A.2: Hipòtesis d'organització jeràrquica del processament emocional



Referències

- Addington, J., Penn, D., Woods, S. W., Addington, D., and Perkins, D. O. (2008). Facial affect recognition in individuals at clinical high risk for psychosis. *The British Journal of Psychiatry*, 192(1):67–68.
- Addington, J., Saeedi, H., and Addington, D. (2006). Facial affect recognition: A mediator between cognitive and social functioning in psychosis? *Schizophrenia research*, 85(1):142–150.
- Adolphs, R. (2008). Fear, faces, and the human amygdala. *Current Opinion in Neurobiology*, 18(2):166–172.
- Adolphs, R., Damasio, H., Tranel, D., Cooper, G., and Damasio, A. (2000). A role for somatosensory cortices in the visual recognition of emotion as revealed by three-dimensional lesion mapping. *The Journal Of Neuroscience: The Official Journal Of The Society For Neuroscience*, 20(7):2683–2690.
- Adolphs, R., Spezio, M., and Anders, G. E. S. (2006). Role of the amygdala in processing visual social stimuli. In *Understanding Emotions*, volume Volume 156, pages 363–378. Elsevier.
- Adolphs, R., Tranel, D., and Damasio, A. R. (1998). The human amygdala in social judgment. *Nature*, 393:417 – 418.
- Adolphs, R., Tranel, D., and Damasio, A. R. (2003). Dissociable neural systems for recognizing emotions. *Brain and Cognition*, 52(1):61–69. PMID: 12812805.
- Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., and Damasio, A. (1994a). Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature*, 372(6507):669–672. PMID: 7990957.
- Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., and Damasio, A. (1994b). Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature*, 372(6507):669–672.
- Aleman, A., Agrawal, N., Morgan, K. D., and David, A. S. (2006). Insight in psychosis and neuropsychological function: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 189:204–212. PMID: 16946354.
- Aleman, A. and Kahn, R. S. (2005). Strange feelings: do amygdala abnormalities dysregulate the emotional brain in schizophrenia? *Progress in Neurobiology*, 77(5):283–298. PMID: 16352388.

- Alfimova, M., Abramova, L., Barhatova, A., Yumatova, P., Lyachenko, G., and Golimbet, V. (2009). Facial affect recognition deficit as a marker of genetic vulnerability to schizophrenia. *The Spanish Journal of psychology*, 12(1):46–55.
- Allen, D. N., Strauss, G. P., Donohue, B., and van Kammen, D. P. (2007). Factor analytic support for social cognition as a separable cognitive domain in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 93(1):325–333.
- Amador, X. F., Flaum, M., Andreasen, N. C., Strauss, D. H., Yale, S. A., Clark, S. C., and Gorman, J. M. (1994). Awareness of illness in schizophrenia and schizoaffective and mood disorders. *Archives of General Psychiatry*, 51(10):826–836. PMID: 7944872.
- Amador, X. F., Strauss, D. H., Yale, S. A., and Gorman, J. M. (1991). Awareness of illness in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 17(1):113–132.
- Anderson, A. and Phelps, E. (2002). Is the human amygdala critical for the subjective experience of emotion? evidence of intact dispositional affect in patients with amygdala lesions. *J Cogn Neurosci*, 14(5):709–720.
- Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Cizadlo, T., Arndt, S., Rezai, K., Ponto, L. L., Watkins, G., and Hichwa, R. D. (1996). Schizophrenia and cognitive dysmetria: A positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(18):9985–9990.
- APA, A. P. A. (2000). *Diagnostic criteria from DSM-IV-TR*, American Psychiatric Association. The Association, Washington D.C.
- Ashburner, J. (2002). Total intracranel volume compute. <https://www.jiscmail.ac.uk/cgi-bin/webadmin?A2=ind02&L=SPM&P=R93352>.
- Ashburner, J. and Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry—the methods. *NeuroImage*, 11(6 Pt 1):805–821. PMID: 10860804.
- Ashburner, J. and Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *NeuroImage*, 26(3):839–851. PMID: 15955494.
- Ban, T. A. (2007). Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 3(4):495–500. PMID: 19300578.
- Barch, D., Carter, C., Braver, T., Sabb, F., MacDonald, A., Noll, D., and Cohen, J. (2001). Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naive patients with schizophrenia. *Arch.Gen.Psychiatry*, 58(3):280–288.

- Barnett, J., Croudace, T., Jaycock, S., Blackwell, C., Hynes, F., Sahakian, B., Joyce, E., and Jones, P. (2007). Improvement and decline of cognitive function in schizophrenia over one year: a longitudinal investigation using latent growth modelling. *BMC Psychiatry*, 7(1):16.
- Baron-Cohen, S. (2000). *Understanding other minds: perspectives from developmental neurosciences*. Oxford University Press, 2nd edition edition.
- BEDIOU, B., ASRI, F., BRUNELIN, J., KROLAK-SALMON, P., D'AMATO, T., SAOUD, M., and TAZI, I. (2007). Emotion recognition and genetic vulnerability to schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 191(2):126–130.
- Beer, J. S. and Ochsner, K. N. (2006). Social cognition: A multi level analysis. *Brain Research*, 1079(1):98–105.
- Behere, R., Raghunandan, V., Venkatasubramanian, G., Subbakrishna, D., Jayakumar, P., and Gangadhar, B. (2008). Trends- a tool for recognition of emotions in neuropsychiatric disorders. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 30.
- Behere, R. V., Venkatasubramanian, G., Arasappa, R., Reddy, N., and Gangadhar, B. N. (2009). Effect of risperidone on emotion recognition deficits in antipsychotic-naïve schizophrenia: A short-term follow-up study. *Schizophrenia research*, 113(1):72–76.
- Bell, M. D., Lysaker, P. H., Milstein, R. M., and Beam-Goulet, J. L. (1994). Concurrent validity of the cognitive component of schizophrenia: relationship of PANSS scores to neuropsychological assessments. *Psychiatry Research*, 54(1):51–58. PMID: 7701028.
- Bell, M. D. and Mishara, A. L. (2006). Does negative symptom change relate to neurocognitive change in schizophrenia? implications for targeted treatments. *Schizophrenia research*, 81(1):17–27.
- Berman, K. F., Ostrem, J. L., Randolph, C., Gold, J., Goldberg, T. E., Coppola, R., Carson, R. E., Herscovitch, P., and Weinberger, D. R. (1995). Physiological activation of a cortical network during performance of the wisconsin card sorting test: A positron emission tomography study. *Neuropsychologia*, 33(8):1027–1046.
- Berti (2005). Shared cortical anatomy for motor awareness and mo...[Science. 2005] - PubMed result.
- Blair, K. S., Smith, B. W., Mitchell, D. G. V., Morton, J., Vythilingam, M., Pessoa, L., Fridberg, D., Zametkin, A., Sturman, D., Nelson, E. E., Drevets,

- W. C., Pine, D. S., Martin, A., and Blair, R. J. R. (2007). Modulation of emotion by cognition and cognition by emotion. *NeuroImage*, 35(1):430–440. PMID: 17239620.
- Blair, R., Morris, J., Frith, C., Perrett, D., and Dolan, R. (1999). Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain*, 122(5):883–893.
- Blasi, G., Popolizio, T., Taurisano, P., Caforio, G., Romano, R., Giorgio, A. D., Sambataro, F., Rubino, V., Latorre, V., Bianco, L. L., Fazio, L., Nardini, M., Weinberger, D. R., and Bertolino, A. (2009). Changes in prefrontal and amygdala activity during olanzapine treatment in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 173(1):31–38. PMID: 19428222.
- Bora, E. ., Sehitoglu, G. ., Aslier, M. ., Atabay, I. ., and Veznedaroglu, B. . (2007). Theory of mind and unawareness of illness in schizophrenia: Is poor insight a mentalizing deficit? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 257:104–111.
- Borod, J. C., Kent, J., Koff, E., Martin, C., and Alpert, M. (1988). Facial asymmetry while posing positive and negative emotions: support for the right hemisphere hypothesis. *Neuropsychologia*, 26(5):759–764. PMID: 3211295.
- Bothers (1990). The neural basis of primate social communication. *Motivation and emotion*, 14(2):81–91.
- Bozikas, V. P., Kosmidis, M. H., Anezoulaki, D., Giannakou, M., and Karavatos, A. (2004). Relationship of affect recognition with psychopathology and cognitive performance in schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 10(4):549–558. PMID: 15327733.
- Bramon, E., Dempster, E., Frangou, S., Shaikh, M., Walshe, M., Filbey, F. M., McDonald, C., Sham, P., Collier, D. A., and Murray, R. (2008). Neuregulin-1 and the p300 waveform—A preliminary association study using a psychosis endophenotype. *Schizophrenia research*, 103(1):178–185.
- Bramon, E., Walshe, M., McDonald, C., Martín, B., Touloupoulou, T., Wickham, H., van Os, J., Fearon, P., Sham, P. C., nanás, L. F., and Murray, R. M. (2005). Dermatoglyphics and schizophrenia: A meta-analysis and investigation of the impact of obstetric complications upon a–b ridge count. *Schizophrenia research*, 75(2):399–404.
- Braus, D., Weber-Fahr, W., Tost, H., Ruf, M., and Henn, F. (2002). Sensory information processing in neuroleptic-naive first-episode schizophrenic patients: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch.Gen.Psychiatry*, 59(8):696–701.

- Breiter, H. C., Etcoff, N. L., Whalen, P. J., Kennedy, W. A., Rauch, S. L., Bruckner, R. L., Strauss, M. M., Hyman, S. E., and Rosen, B. R. (1996). Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expressions. *Neuron*, 17:875 – 887.
- Brekke, J. S., Hoe, M., Long, J., and Green, M. F. (2007). How neurocognition and social cognition influence functional change during community-based psychosocial rehabilitation for individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 33(5):1247–1256. PMID: 17255120.
- Brett, M., Anton, J., Valabregue, R., and Poline, J. (2002). Region of interest analysis using an SPM toolbox. Available on CD-ROM in NeuroImage, Vol 16, No 2.
- Britton, J. C., Taylor, S. F., Sudheimer, K. D., and Liberzon, I. (2006). Facial expressions and complex IAPS pictures: common and differential networks. *Neuroimage*, 31:906 – 919.
- Broyd, S. J., Demanuele, C., Debener, S., Helps, S. K., James, C. J., and Sonuga-Barke, E. J. (2009). Default-mode brain dysfunction in mental disorders: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(3):279–296.
- Brüne, M., Abdel-Hamid, M., Lehmkämpfer, C., and Sonntag, C. (2007). Mental state attribution, neurocognitive functioning, and psychopathology: What predicts poor social competence in schizophrenia best? *Schizophrenia research*, 92(1):151–159.
- Brunet, E., Sarfati, Y., Hardy-Bayl?, M., and Decety, J. (2003). Abnormalities of brain function during a nonverbal theory of mind task in schizophrenia. *Neuropsychologia*, 41(12):1574–1582.
- Brunet-Gouet, E. and Decety, J. (2006). Social brain dysfunctions in schizophrenia: a review of neuroimaging studies. *Psychiatry Research*, 148(2-3):75–92. PMID: 17088049.
- Burnett, A. C., Reutens, D. C., and Wood, A. G. (2010). Social cognition in Turner's syndrome. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 17(3):283–286. PMID: 20089410.
- Calder, A. J., Keane, J., Manes, F., Antoun, N., and Young, A. W. (2000). Impaired recognition and experience of disgust following brain injury. *Nature Neuroscience*, 3(11):1077–1078. PMID: 11036262.
- Canli, T., Zhao, Z., Brewer, J., Gabrieli, J. D., and Cahill, L. (2000). Event-related activation in the human amygdala associates with later memory

- for individual emotional experience. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(19):RC99. PMID: 11000199.
- Cant, J. S. and Goodale, M. A. (2007). Attention to form or surface properties modulates different regions of human occipitotemporal cortex. *Cereb. Cortex*, 17(3):713–731.
- Carpenter, W. T., Bartko, J. J., Carpenter, C. L., and Strauss, J. S. (1976). Another view of schizophrenia subtypes. a report from the international pilot study of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 33(4):508–516. PMID: 938187.
- Castelao, J., Ferreira, L., Gelders, Y., and Heylen, S. (1989). The efficacy of the d2 and 5-HT2 antagonist risperidone (R 64,766) in the treatment of chronic psychosis. an open dose-finding study. *Schizophr.Res.*, 2(4-5):411–415.
- Chan, R. C. K., Di, X., McAlonan, G. M., and yong Gong, Q. (2009). Brain anatomical abnormalities in High-Risk individuals, First-Episode, and chronic schizophrenia: An activation likelihood estimation meta-analysis of illness progression. *Schizophr Bull*, page sbp073.
- Chang, W. C., Pang, S. L. K., Chung, D. W. S., and Chan, S. S. M. (2009). Five-year stability of ICD-10 diagnoses among chinese patients presented with first-episode psychosis in hong kong. *Schizophrenia Research*, 115(2-3):351–357. PMID: 19840896.
- Chua, S. E., Cheung, C., Cheung, V., Tsang, J. T. K., Chen, E. Y. H., Wong, J. C. H., Cheung, J. P. Y., Yip, L., Tai, K., Suckling, J., and McAlonan, G. M. (2007). Cerebral grey, white matter and csf in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 89(1-3):12–21. PMID: 17098398.
- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Arán, A., Garcia-Garcia, M., Reinares, M., Torrent, C., Goikolea, J. M., Banás, S., and Salamero, M. (2002). [Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the young mania rating scale]. *Medicina Clínica*, 119(10):366–371. PMID: 12372167.
- Combs, D. R., Adams, S. D., Penn, D. L., Roberts, D., Tiegreen, J., and Stem, P. (2007). Social cognition and interaction training (SCIT) for inpatients with schizophrenia spectrum disorders: Preliminary findings. *Schizophrenia research*, 91(1):112–116.
- Cooke, M. A., Fannon, D., Kuipers, E., Peters, E., Williams, S. C., and Kumari, V. (2008). Neurological basis of poor insight in psychosis: a

- voxel-based MRI study. *Schizophrenia Research*, 103(1-3):40–51. PMID: 18539438.
- Costafreda, S. G., Brammer, M. J., David, A. S., and Fu, C. H. (2008). Predictors of amygdala activation during the processing of emotional stimuli: A meta-analysis of 385 PET and fMRI studies. *Brain Res Rev*, 58:57 – 70.
- Couture, S. M., Penn, D. L., and Roberts, D. L. (2006). The functional significance of social cognition in schizophrenia: A review. *Schizophr Bull*, 32(suppl_1):S44–63.
- Cunningham, W. A. and Zelazo, P. D. (2007). Attitudes and evaluations: a social cognitive neuroscience perspective. *Trends Cogn Sci*, 11:97 – 104.
- Darwin, C. (1859). *On the origin of Species*. John Murray, United Kingdom, 1st edition edition.
- Das, P., Kemp, A. H., Flynn, G., Harris, A. W. F., Liddell, B. J., Whitford, T. J., Peduto, A., Gordon, E., and Williams, L. M. (2007). Functional disconnections in the direct and indirect amygdala pathways for fear processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 90(1-3):284–294. PMID: 17222539.
- Das, P., Kemp, A. H., Liddell, B. J., Brown, K. J., Olivieri, G., Peduto, A., Gordon, E., and Williams, L. M. (2005). Pathways for fear perception: modulation of amygdala activity by thalamo-cortical systems. *Neuroimage*, 26:141 – 148.
- David, A. S. (1990). Insight and psychosis. *The British Journal of Psychiatry*, 156(6):798–808.
- De, C. H., Bollen, J., van Praag, H., and Verstraeten, D. (1986). Pharmacokinetics and therapeutic efficacy of haloperidol decanoate after loading dose administration. *Br.J.Psychiatry*, 148:560–566.
- de Sousa, J. P. M. and Hallak, J. E. C. (2008). Neurocognitive functioning and facial affect recognition in treatment-resistant schizophrenia treated with clozapine. *Schizophrenia Research*, 106(2-3):371–372.
- Decety, J. and Jackson, P. L. (2004a). The functional architecture of human empathy. *Behav Cogn Neurosci Rev*, 3(2):71–100.
- Decety, J. and Jackson, P. L. (2004b). The functional architecture of human empathy. *Behav Cogn Neurosci Rev*, 3(2):71–100.
- DeLisi, L. E. (1992). The significance of age of onset for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 18(2):209–215.

- Demakis, G. J. (2003). A meta-analytic review of the sensitivity of the wisconsin card sorting test to frontal and lateralized frontal brain damage. *Neuropsychology*, 17(2):255–264.
- Derntl, B., Habel, U., Windischberger, C., Robinson, S., Kryspin-Exner, I., Gur, R., and Moser, E. (2009). General and specific responsiveness of the amygdala during explicit emotion recognition in females and males. *BMC Neuroscience*, 10(1):91.
- Edwards, J., Jackson, H. J., and Pattison, P. E. (2002). Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: A methodological review. *Clinical Psychology Review*, 22(6):789–832.
- Edwards, J., Pattison, P. E., Jackson, H. J., and Wales, R. J. (2001). Facial affect and affective prosody recognition in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia research*, 48(2):235–253.
- Ekman, P. and Friesen, W. (1976). Pictures of facial affect.
- Ekman, P., Friesen, W. V., O'Sullivan, M., Chan, A., Diacoyanni-Tarlatzis, I., Heider, K., Krause, R., LeCompte, W. A., Pitcairn, T., Ricci-Bitti, P. E., Scherer, K., Tomita, M., and Tzavaras, A. (1987). Universals and cultural differences in the judgments of facial expressions of emotion. *Journal of Personality and Social Psychology*, 53(4):712–717.
- Ellison-Wright, I. and Bullmore, E. (2009). Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 108(1):3–10.
- Ellison-Wright, I., Glahn, D. C., Laird, A. R., Thelen, S. M., and Bullmore, E. (2008). The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 165(8):1015–1023. PMID: 18381902.
- Enticott, P. G., Johnston, P. J., Herring, S. E., Hoy, K. E., and Fitzgerald, P. B. (2008). Mirror neuron activation is associated with facial emotion processing. *Neuropsychologia*, 46(11):2851–2854.
- Ertugrul, A. and Ulug, B. (2002). The influence of neurocognitive deficits and symptoms on disability in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 105(3):196–201.
- Fahim, C., Stip, E., Mancini-Marie, A., Gendron, A., Mensour, B., and Beauregard, M. (2005a). Differential hemodynamic brain activity in schizophrenia patients with blunted affect during quetiapine treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 25(4):367–371. PMID: 16012281.
- Fahim, C., Stip, E., Mancini-Marie, A., Mensour, B., Boulay, L. J., Leroux, J., Beaudoin, G., Bourgouin, P., and Beauregard, M. (2005b). Brain activity

- during emotionally negative pictures in schizophrenia with and without flat affect: an fMRI study. *Psychiatry Research*, 140(1):1–15. PMID: 16143498.
- Fakra, E., Salgado-Pineda, P., Besnier, N., Azorin, J., and Blin, O. (2009). Risperidone versus haloperidol for facial affect recognition in schizophrenia: findings from a randomised study. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 10(4 Pt 3):719–728. PMID: 17853271.
- Fakra, E., Salgado-Pineda, P., Delaveau, P., Hariri, A. R., and Blin, O. (2008). Neural bases of different cognitive strategies for facial affect processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 100(1-3):191–205.
- Fannon, D., Chitnis, X., Doku, V., Tennakoon, L., O’Ceallaigh, S., Soni, W., Sumich, A., Lowe, J., Santamaria, M., and Sharma, T. (2000). Features of structural brain abnormality detected in first-episode psychosis. *Am.J.Psychiatry*, 157(11):1829–1834.
- Fernandez-Egea, E., Parellada, E., na, F. L., Falcon, C., Pavia, J., Mane, A., Horga, G., and Bernardo, M. (2009). (18)FDG PET study of amygdalar activity during facial emotion recognition in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. PMID: 19452191.
- Findling, R. L., Robb, A., Nyilas, M., Forbes, R. A., Jin, N., Ivanova, S., Marcus, R., McQuade, R. D., Iwamoto, T., and Carson, W. H. (2008). A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 165(11):1432–1441. PMID: 18765484.
- First, M. (1997). *Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders SCID-I : clinician version*. American Psychiatric Press, Washington, DC :.
- Fischer, H., Wright, C. I., Whalen, P. J., McInerney, S. C., Shin, L. M., and Rauch, S. L. (2003). Brain habituation during repeated exposure to fearful and neutral faces: A functional MRI study. *Brain Research Bulletin*, 59(5):387–392.
- Fiske, S. and Taylor, S. (1991). *Social Cognition*. McGraw-Hill Book Company, NY, 2nd ed edition.
- Flashman, L. A., McAllister, T. W., Johnson, S. C., Rick, J. H., Green, R. L., and Saykin, A. J. (2001). Specific frontal lobe subregions correlated with unawareness of illness in schizophrenia: a preliminary study. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 13(2):255–257. PMID: 11449033.

- Flaum, M., O'Leary, D. S., Swayze, V. W., Miller, D. D., Arndt, S., and Andreasen, N. C. (1995). Symptom dimensions and brain morphology in schizophrenia and related psychotic disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 29(4):261–276. PMID: 8847654.
- Fornito, A., Yucel, M., Patti, J., Wood, S., and Pantelis, C. (2009). Mapping grey matter reductions in schizophrenia: An anatomical likelihood estimation analysis of voxel-based morphometry studies. *Schizophrenia Research*, 108(1-3):104–113.
- Gallagher, H. L. and Frith, C. D. (2003). Functional imaging of 'theory of mind'. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(2):77–83. PMID: 12584026.
- Genovese, C. R., Lazar, N. A., and Nichols, T. (2002). Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *NeuroImage*, 15(4):870–878. PMID: 11906227.
- Gessler, S., Cutting, J., Frith, C., and Weinman, J. (1989). Schizophrenic inability to judge facial emotion: a controlled study. *British Journal of Clinical Psychology*, 28(1):19–29.
- Glahn, D. C., Therman, S., Manninen, M., Huttunen, M., Kaprio, J., Långqvist, J., and Cannon, T. D. (2003). Spatial working memory as an endophenotype for schizophrenia. *Biological psychiatry*, 53(7):624–626.
- Glascher, J., Tuscher, O., Weiller, C., and Buchel, C. (2004). Elevated responses to constant facial emotions in different faces in the human amygdala: an fMRI study of facial identity and expression. *BMC Neurosci*, 5:45.
- Goghari, V. M., Sponheim, S. R., and MacDonald, A. W. (2010). The functional neuroanatomy of symptom dimensions in schizophrenia: a qualitative and quantitative review of a persistent question. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(3):468–486. PMID: 19772872.
- Goldman-Rakic, P. S., Muly, I., and Williams, G. V. (2000). D1 receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Research Reviews*, 31(2-3):295–301.
- Gorwood, P., Leboyer, M., Jay, M., Payan, C., and Feingold, J. (1995). Gender and age at onset in schizophrenia: impact of family history. *Am J Psychiatry*, 152(2):208–212.
- Gottesman, I. I. and Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, 160(4):636–645.

- Grace, A. A. (2000). Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Research Reviews*, 31(2-3):330–341.
- Green, M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry*, 153(3):321–330.
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., and Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the "Right stuff"? *Schizophr Bull*, 26(1):119–136.
- Green, M. F., Kern, R. S., and Heaton, R. K. (2004a). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophrenia research*, 72(1):41–51.
- Green, M. F., Nuechterlein, K. H., Gold, J. M., Barch, D. M., Cohen, J., Essock, S., Fenton, W. S., Frese, F., Goldberg, T. E., Heaton, R. K., Keefe, R. S., Kern, R. S., Kraemer, H., Stover, E., Weinberger, D. R., Zalcman, S., and Marder, S. R. (2004b). Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: The NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biological psychiatry*, 56(5):301–307.
- Green, M. F., Olivier, B., Crawley, J. N., Penn, D. L., and Silverstein, S. (2005). Social cognition in schizophrenia: Recommendations from the measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia new approaches conference. *Schizophr Bull*, 31(4):882–887.
- Green, M. F., Penn, D. L., Bentall, R., Carpenter, W. T., Gaebel, W., Gur, R. C., Kring, A. M., Park, S., Silverstein, S. M., and Heinssen, R. (2008). Social cognition in schizophrenia: An NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr Bull*, 34(6):1211–1220.
- Grossberg, S. (2000). The imbalanced brain: from normal behavior to schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 48(2):81–98.
- Gur, R., Schroeder, L., Turner, T., McGrath, C., Chan, R., Turetsky, B., Alsop, D., Maldjian, J., and Gur, R. (2002a). Brain activation during facial emotion processing. *Neuroimage*, 16(3 Pt 1):651–662.
- Gur, R. E., Loughhead, J., Kohler, C. G., Elliott, M. A., Lesko, K., Ruparel, K., Wolf, D. H., Bilker, W. B., and Gur, R. C. (2007). Limbic activation associated with misidentification of fearful faces and flat affect in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 64(12):1356–1366.
- Gur, R. E., McGrath, C., Chan, R. M., Schroeder, L., Turner, T., Turetsky, B. I., Kohler, C., Alsop, D., Maldjian, J., Ragland, J. D., and Gur, R. C.

- (2002b). An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 159(12):1992–1999.
- Gusnard, D. A. and Raichle, M. E. (2001). Searching for a baseline: Functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci*, 2(10):685–694.
- Ha, T. H., Youn, T., Ha, K. S., Rho, K. S., Lee, J. M., Kim, I. Y., Kim, S. I., and Kwon, J. S. (2004). Gray matter abnormalities in paranoid schizophrenia and their clinical correlations. *Psychiatry Research*, 132(3):251–260. PMID: 15664796.
- Hall, J., Whalley, H. C., McKirdy, J. W., Romaniuk, L., McGonigle, D., McIntosh, A. M., Baig, B. J., Gountouna, V., Job, D. E., Donaldson, D. I., Sprengelmeyer, R., Young, A. W., Johnstone, E. C., and Lawrie, S. M. (2008). Overactivation of fear systems to neutral faces in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 64(1):70–73. PMID: 18295746.
- Hariri, A., Tessitore, A., Mattay, V., Fera, F., and Weinberger, D. (2002). The amygdala response to emotional stimuli: a comparison of faces and scenes. *Neuroimage*, 17(1):317–323.
- Haro, J. M., Kamath, S. A., Ochoa, S., Novick, D., Rele, K., Fargas, A., Rodríguez, M. J., Rele, R., Orta, J., Kharbeng, A., Araya, S., Gervin, M., Alonso, J., Mavreas, V., Lavrentzou, E., Lontos, N., Gregor, K., and Jones, P. B. (2003). The clinical global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, (416):16–23. PMID: 12755850.
- Harvey, P. D., Koren, D., Reichenberg, A., and Bowie, C. R. (2006a). Negative symptoms and cognitive deficits: What is the nature of their relationship? *Schizophr Bull*, 32(2):250–258.
- Harvey, P. D., Patterson, T. L., Potter, L. S., Zhong, K., and Brecher, M. (2006b). Improvement in social competence with Short-Term atypical antipsychotic treatment: A randomized, Double-Blind comparison of quetiapine versus risperidone for social competence, social cognition, and neuropsychological functioning. *Am J Psychiatry*, 163(11):1918–1925.
- Haxby, Hoffman, and Gobbini (2000). The distributed human neural system for face perception. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(6):223–233. PMID: 10827445.
- Haxby, J. V., Hoffman, E. A., and Gobbini, M. (2002). Human neural systems for face recognition and social communication. *Biological psychiatry*, 51(1):59–67.

- Haxby, J. V., Ungerleider, L. G., Clark, V. P., Schouten, J. L., Hoffman, E. A., and Martin, A. (1999). The effect of face inversion on activity in human neural systems for face and object perception. *Neuron*, 22(1):189–199. PMID: 10027301.
- Haxby, J. V., Ungerleider, L. G., Horwitz, B., Maisog, J. M., Rapoport, S. I., and Grady, C. L. (1996). Face encoding and recognition in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(2):922–927. PMID: 8570661.
- Hayasaka, S., Phan, K. L., Liberzon, I., Worsley, K. J., and Nichols, T. E. (2004a). Nonstationary cluster-size inference with random field and permutation methods. *NeuroImage*, 22(2):676–687. PMID: 15193596.
- Hayasaka, S., Phan, K. L., Liberzon, I., Worsley, K. J., and Nichols, T. E. (2004b). Nonstationary cluster-size inference with random field and permutation methods. *NeuroImage*, 22(2):676–687. PMID: 15193596.
- Hazlett, E. A., Buchsbaum, M. S., Haznedar, M. M., Newmark, R., Goldstein, K. E., Zelmanova, Y., Glanton, C. F., Torosjan, Y., New, A. S., Lo, J. N., Mitropoulou, V., and Siever, L. J. (2008). Cortical gray and white matter volume in unmedicated schizotypal and schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 101(1-3):111–123. PMID: 18272348.
- Heimberg, C., Gur, R., Erwin, R., Shtasel, D., and Gur, R. (1992). Facial emotion discrimination: III. behavioral findings in schizophrenia. *Psychiatry Res.*, 42(3):253–265.
- Hempel, A., Hempel, E., Schiöcknecht, P., Stippich, C., and Schröder, J. (2003). Impairment in basal limbic function in schizophrenia during affect recognition. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 122(2):115–124.
- Herbener, E. S., Hill, S. K., Marvin, R. W., and Sweeney, J. A. (2005). Effects of antipsychotic treatment on emotion perception deficits in First-Episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 162(9):1746–1748.
- Hermoye, L., Wakana, S., Laurent, J., Jiang, H., Cosnard, G., van Zijl, P., and Mori, S. (2008). White matter atlas.
- Herwig, U., Kaffenberger, T., Jäncke, L., and Brühl, A. B. (2010). Self-related awareness and emotion regulation. *NeuroImage*. PMID: 20045475.
- Hofer, A., Benecke, C., Edlinger, M., Huber, R., Kemmler, G., Rettenbacher, M. A., Schleich, G., and Fleischhacker, W. W. (2009). Facial emotion recognition and its relationship to symptomatic, subjective, and functional

- outcomes in outpatients with chronic schizophrenia. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 24(1):27–32. PMID: 18774270.
- Hogarty, G. E., Flesher, S., Ulrich, R., Carter, M., Greenwald, D., Pogue-Geile, M., Kechavan, M., Cooley, S., DiBarry, A. L., Garrett, A., Parepally, H., and Zoretich, R. (2004). Cognitive enhancement therapy for schizophrenia: Effects of a 2-Year randomized trial on cognition and behavior. *Arch Gen Psychiatry*, 61(9):866–876.
- Holt, D. J., Kunkel, L., Weiss, A. P., Goff, D. C., Wright, C. I., Shin, L. M., Rauch, S. L., Hootnick, J., and Heckers, S. (2006). Increased medial temporal lobe activation during the passive viewing of emotional and neutral facial expressions in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 82(2-3):153–162.
- Holt, D. J., Weiss, A. P., Rauch, S. L., Wright, C. I., Zalesak, M., Goff, D. C., Ditman, T., Welsh, R. C., and Heckers, S. (2005). Sustained activation of the hippocampus in response to fearful faces in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 57(9):1011–1019. PMID: 15860342.
- Honea, R., Crow, T. J., Passingham, D., and Mackay, C. E. (2005). Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *The American Journal of Psychiatry*, 162(12):2233–2245. PMID: 16330585.
- Hooker, C. and Park, S. (2002). Emotion processing and its relationship to social functioning in schizophrenia patients. *Psychiatry research*, 112(1):41–50.
- Howes, O. D. and Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3):549–562. PMID: 19325164.
- Iidaka, T., Terashima, S., Yamashita, K., Okada, T., Sadato, N., and Yonekura, Y. (2003). Dissociable neural responses in the hippocampus to the retrieval of facial identity and emotion: an event-related fMRI study. *Hippocampus*, 13(4):429–436. PMID: 12836912.
- Jaspert, A. and Ebert, D. (1994). [Benzodiazepine monotherapy in acute schizophrenia]. *Nervenarzt*, 65(1):62–65.
- Jayakumar, P. N., Venkatasubramanian, G., Gangadhar, B. N., Janakiramaiah, N., and Keshavan, M. S. (2005). Optimized voxel-based morphometry of gray matter volume in first-episode, antipsychotic-naïve schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 29(4):587–591. PMID: 15866362.

- Johnston, P. J., Enticott, P. G., Mayes, A. K., Hoy, K. E., Herring, S. E., and Fitzgerald, P. B. (2008). Symptom correlates of static and dynamic facial affect processing in schizophrenia: Evidence of a double dissociation? *Schizophrenia Bulletin*. PMID: 18953071.
- Johnston, P. J., Stojanov, W., Devir, H., and Schall, U. (2005). Functional MRI of facial emotion recognition deficits in schizophrenia and their electrophysiological correlates. *European Journal of Neuroscience*, 22(5):1221–1232.
- Kanwisher, N., McDermott, J., and Chun, M. M. (1997). The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 17(11):4302–4311. PMID: 9151747.
- Kaplan-Sadock (2004). *Sinopsis de Psiquiatria*. Waverly Hispanica S.A., Madrid, España, 2004 edition.
- Kasai, K., Shenton, M., Salisbury, D., Hirayasu, Y., Onitsuka, T., Spencer, M., Yurgelun-Todd, D., Kikinis, R., Jolesz, F., and McCarley, R. (2003). Progressive decrease of left heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch.Gen.Psychiatry*, 60(8):766–775.
- Kaspárek, T., Prikryl, R., Mikl, M., Schwarz, D., Cesková, E., and Krupa, P. (2007). Prefrontal but not temporal grey matter changes in males with first-episode schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31(1):151–157. PMID: 17011096.
- Kee, K. S., Green, M. F., Mintz, J., and Brekke, J. S. (2003). Is emotion processing a predictor of functional outcome in schizophrenia? *Schizophr Bull*, 29(3):487–497.
- Kemp, R. A. and Lambert, T. J. (1995). Insight in schizophrenia and its relationship to psychopathology. *Schizophrenia Research*, 18(1):21–28. PMID: 8929757.
- Keshavan, M. S., Prasad, K. M., and Pearlson, G. (2007). Are brain structural abnormalities useful as endophenotypes in schizophrenia? *International Review of Psychiatry*, 19(4):397–406.
- Keshavan, M. S., Rabinowitz, J., DeSmedt, G., Harvey, P. D., and Schooler, N. (2004). Correlates of insight in first episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 70(2-3):187–194. PMID: 15329295.
- Kipps, C. M., Duggins, A. J., Mahant, N., Gomes, L., Ashburner, J., and McCusker, E. A. (2005). Progression of structural neuropathology in pre-

- clinical huntington's disease: a tensor based morphometry study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76(5):650–655. PMID: 15834021.
- Kohler, C., Turner, T., Bilker, W., Brensinger, C., Siegel, S., Kanes, S., Gur, R., and Gur, R. (2003). Facial emotion recognition in schizophrenia: intensity effects and error pattern. *Am.J.Psychiatry*, 160(10):1768–1774.
- Kohler, C. G., Loughhead, J., Ruparel, K., Indersmitten, T., Barrett, F. S., Gur, R. E., and Gur, R. C. (2008). Brain activation during eye gaze discrimination in stable schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 99(1-3):286–293. PMID: 18248794.
- Kohler, C. G. and Martin, E. A. (2006). Emotional processing in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 11(3):250–271.
- Kosaka, H., Omori, M., Murata, T., Iidaka, T., Yamada, H., Okada, T., Takahashi, T., Sadato, N., Itoh, H., Yonekura, Y., and Wada, Y. (2002). Differential amygdala response during facial recognition in patients with schizophrenia: an fMRI study. *Schizophr.Res.*, 57(1):87–95.
- Koutsouleris, N., Gaser, C., Jäger, M., Bottlender, R., Frodl, T., Holzinger, S., Schmitt, G. J. E., Zetzsche, T., Burgermeister, B., Scheuerecker, J., Born, C., Reiser, M., Möller, H., and Meisenzahl, E. M. (2008). Structural correlates of psychopathological symptom dimensions in schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *NeuroImage*, 39(4):1600–1612. PMID: 18054834.
- Kubicki, M., Shenton, M., Salisbury, D., Hirayasu, Y., Kasai, K., Kikinis, R., Jolesz, F., and McCarley, R. (2002). Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia. *NeuroImage*, 17(4):1711–1719.
- Kucharska-Pietura, K., David, A. S., Masiak, M., and Phillips, M. L. (2005). Perception of facial and vocal affect by people with schizophrenia in early and late stages of illness. *The British Journal of Psychiatry*, 187(6):523–528.
- Kucharska-Pietura, K. and Klimkowski, M. (2002). Perception of facial affect in chronic schizophrenia and right brain damage. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 62(1):33–43. PMID: 12004571.
- Kurtz, M. M. (2005). Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schizophrenia research*, 74(1):15–26.
- Lane, R. D., Reiman, E. M., Ahern, G. L., Schwartz, G. E., and Davidson, R. J. (1997). Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and

- disgust. *The American Journal of Psychiatry*, 154(7):926–933. PMID: 9210742.
- Laroi, F., Fonteneau, B., Mourad, H., and Raballo, A. (2010). Basic emotion recognition and psychopathology in schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 198(1):79–81 10.1097/NMD.0b013e3181c84cb0.
- LeDoux, J. (1998). Fear and the brain: where have we been, and where are we going? *Biological Psychiatry*, 44(12):1229–1238.
- LeDoux, J. E. (1995). Emotion: Clues from the brain. *Annual Review of Psychology*, 46(1):209–235.
- Lee, K., Brown, W. H., Egleston, P. N., Green, R. D. J., Farrow, T. F. D., Hunter, M. D., Parks, R. W., Wilkinson, I. D., Spence, S. A., and Woodruff, P. W. R. (2006). A functional magnetic resonance imaging study of social cognition in schizophrenia during an acute episode and after recovery. *The American Journal of Psychiatry*, 163(11):1926–1933. PMID: 17074944.
- Leeson, V. C., Barnes, T. R., Hutton, S. B., Ron, M. A., and Joyce, E. M. (2009). IQ as a predictor of functional outcome in schizophrenia: A longitudinal, four-year study of first-episode psychosis. *Schizophrenia research*, 107(1):55–60.
- Leucht, S., Kane, J. M., Kissling, W., Hamann, J., Etschel, E., and Engel, R. R. (2005). What does the PANSS mean? *Schizophrenia Research*, 79(2-3):231–238.
- Li, H., Chan, R. C. K., McAlonan, G. M., and yong Gong, Q. (2009). Facial emotion processing in schizophrenia: A meta-analysis of functional neuroimaging data. *Schizophr Bull*, page sbn190.
- Liddell, B. J., Brown, K. J., Kemp, A. H., Barton, M. J., Das, P., Peduto, A., Gordon, E., and Williams, L. M. (2005). A direct brainstem-amygdala-cortical 'alarm' system for subliminal signals of fear. *NeuroImage*, 24(1):235–243. PMID: 15588615.
- Liddle, P., Lane, C., and Ngan, E. (2000). Immediate effects of risperidone on cortico-striato-thalamic loops and the hippocampus. *Br.J.Psychiatry*, 177:402–407.
- Lieberman, J. and Publishing., A. P. (2006). *The American Psychiatric Publishing textbook of schizophrenia*. American Psychiatric Pub., Washington DC, 1st ed. edition.

- Lieberman, M. D., Eisenberger, N. I., Crockett, M. J., Tom, S. M., Pfeifer, J. H., and Way, B. M. (2007). Putting feelings into words: affect labeling disrupts amygdala activity in response to affective stimuli. *Psychological Science: A Journal of the American Psychological Society / APS*, 18(5):421–428. PMID: 17576282.
- Liu, S., Fitzgerald, P. B., Daigle, M., Chen, R., and Daskalakis, Z. J. (2009). The relationship between cortical inhibition, antipsychotic treatment, and the symptoms of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 65(6):503–509. PMID: 18950746.
- Lopez-Ibor, J. J., Lopez-Ibor, M., Mendez, M., Morán, M., Ortiz-Terán, L., Fernandez, A., Diaz-Marsá, M., and Ortiz, T. (2008). The perception of emotion-free faces in schizophrenia: A magneto-encephalography study. *Schizophrenia Research*, 98(1-3):278–286.
- Lui, S., Deng, W., Huang, X., Jiang, L., Ma, X., Chen, H., Zhang, T., Li, X., Li, D., Zou, L., Tang, H., Zhou, X. J., Mechelli, A., Collier, D. A., Sweeney, J. A., Li, T., and Gong, Q. (2009a). Association of cerebral deficits with clinical symptoms in antipsychotic-naive first-episode schizophrenia: an optimized voxel-based morphometry and resting state functional connectivity study. *The American Journal of Psychiatry*, 166(2):196–205. PMID: 18981063.
- Lui, S., Deng, W., Huang, X., Jiang, L., Ma, X., Chen, H., Zhang, T., Li, X., Li, D., Zou, L., Tang, H., Zhou, X. J., Mechelli, A., Collier, D. A., Sweeney, J. A., Li, T., and Gong, Q. (2009b). Association of cerebral deficits with clinical symptoms in antipsychotic-naive first-episode schizophrenia: an optimized voxel-based morphometry and resting state functional connectivity study. *The American Journal of Psychiatry*, 166(2):196–205. PMID: 18981063.
- Macrae, C. N., Quinn, K. A., Mason, M. F., and Quadflieg, S. (2005). Understanding others: The face and person construal. *Journal of Personality and Social Psychology*, 89(5):686–695.
- Mäkinen, J., Miettunen, J., Isohanni, M., and Koponen, H. (2008). Negative symptoms in schizophrenia—A review. *Nordic Journal of Psychiatry*, 62(5):334–341.
- Mandal, M., Pandey, R., and Prasad, A. (1998). Facial expressions of emotions and schizophrenia: a review. *Schizophrenia Bulletin*, 24(3):399–412.
- Mané, A., Falcon, C., Mateos, J. J., Fernandez-Egea, E., Horga, G., na, F. L., Bargalló, N., Prats-Galino, A., Bernardo, M., and Parellada, E. (2009). Progressive gray matter changes in first episode schizophrenia:

- a 4-year longitudinal magnetic resonance study using VBM. *Schizophrenia Research*, 114(1-3):136–143. PMID: 19683418.
- Martin, C. C., Borod, J. C., Alpert, M., Brozgold, A., and Welkowitz, J. (1990). Spontaneous expression of facial emotion in schizophrenic and right-brain-damaged patients. *Journal of Communication Disorders*, 23(4-5):287–301.
- Marwick, K. and Hall, J. (2008). Social cognition in schizophrenia: a review of face processing. *Br Med Bull*, 88(1):43–58.
- Mataix-Cols, D., An, S. K., Lawrence, N. S., Caseras, X., Speckens, A., Giampietro, V., Brammer, M. J., and Phillips, M. L. (2008). Individual differences in disgust sensitivity modulate neural responses to aversive/disgusting stimuli. *European Journal of Neuroscience*, 27(11):3050–3058.
- Meda, S. A., Giuliani, N. R., Calhoun, V. D., Jagannathan, K., Schretlen, D. J., Pulver, A., Cascella, N., Keshavan, M., Kates, W., Buchanan, R., Sharma, T., and Pearlson, G. D. (2008). A large scale (N=400) investigation of gray matter differences in schizophrenia using optimized voxel-based morphometry. *Schizophrenia Research*, 101(1-3):95–105. PMID: 18378428.
- Mendrek, A., Jiménez, J. A., Mancini-Marie, A., Fahim, C., and Stip, E. (2010). Correlations between sadness-induced cerebral activations and schizophrenia symptoms: An fMRI study of sex differences. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*. PMID: 20620024.
- Mesholam-Gately, R. I., Giuliano, A. J., Goff, K. P., Faraone, S. V., and Seidman, L. J. (2009). Neurocognition in first-episode schizophrenia: A meta-analytic review. *Neuropsychology*, 23(3):315–336.
- Mesotten, F., Suy, E., Pietquin, M., Burton, P., Heylen, S., and Gelders, Y. (1989). Therapeutic effect and safety of increasing doses of risperidone (R 64766) in psychotic patients. *Psychopharmacology (Berl)*, 99(4):445–449.
- Meyer-Lindenberg, A. and Weinberger, D. R. (2006). Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*, 7(10):818–827.
- Michalopoulou, P. G., Surguladze, S., Morley, L. A., Giampietro, V. P., Murray, R. M., and Shergill, S. S. (2008). Facial fear processing and psychotic symptoms in schizophrenia: functional magnetic resonance imaging study. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 192(3):191–196. PMID: 18310578.

- Milner (1963). Effects of different brain lesions on card sorting: The role of the frontal lobes. *Archives of Neurology*, 9:100–110.
- Mimura, M. (2008). Memory impairment and awareness of memory deficits in Early-Stage alzheimer's disease. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 215(2):133–140.
- Mitchell, J. P., Macrae, C. N., and Banaji, M. R. (2006). Dissociable medial prefrontal contributions to judgments of similar and dissimilar others. *Neuron*, 50(4):655–663. PMID: 16701214.
- Mohamed, S., Rosenheck, R., Swartz, M., Stroup, S., Lieberman, J. A., and Keefe, R. S. E. (2008). Relationship of cognition and psychopathology to functional impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 165(8):978–987.
- Molina, V., Solera, S., Sanz, J., Sarramea, F., Luque, R., Rodríguez, R., Jiménez-Arriero, M. A., and Palomo, T. (2009). Association between cerebral metabolic and structural abnormalities and cognitive performance in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 173(2):88–93.
- Morris, J., Friston, K., Buchel, C., Frith, C., Young, A., Calder, A., and Dolan, R. (1998). A neuromodulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions. *Brain*, 121(1):47–57.
- Morris, J., Ohman, A., and Dolan, R. (1999). A subcortical pathway to the right amygdala mediating "unseen" fear. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, 96(4):1680–1685.
- Morris, J. S., Frith, C. D., Perrett, D. I., Rowland, D., Young, A. W., Calder, A. J., and Dolan, R. J. (1996). A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature*, 383:812 – 815.
- Morris, R. W., Weickert, C. S., and Loughland, C. M. (2009). Emotional face processing in schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 22(2):140–146 10.1097/YCO.0b013e328324f895.
- Mueser, K. T., Doonan, R., Penn, D. L., Blanchard, J. J., Bellack, A. S., Nishith, P., and DeLeon, J. (1996). Emotion recognition and social competence in chronic schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 105(2):271–275.
- Mueser, K. T. and Penn, D. L. (2004). Meta-analysis examining the effects of social skills training on schizophrenia. *Psychological Medicine*, 34(7):1365–1367. PMID: 15697062.
- Murphy, F. C., Nimmo-Smith, I., and Lawrence, A. D. (2003). Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 3(3):207–233. PMID: 14672157.

- Namiki, C., Hirao, K., Yamada, M., Hanakawa, T., Fukuyama, H., Hayashi, T., and Murai, T. (2007). Impaired facial emotion recognition and reduced amygdalar volume in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 156(1):23–32.
- Nestor, P. G., Onitsuka, T., Gurrera, R. J., Niznikiewicz, M., Frumin, M., Shenton, M. E., and McCarley, R. W. (2007). Dissociable contributions of MRI volume reductions of superior temporal and fusiform gyri to symptoms and neuropsychology in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 91(1-3):103–106. PMID: 17229550.
- Ngan, E. T. C., Lane, C. J., Ruth, T. J., and Liddle, P. F. (2002). Immediate and delayed effects of risperidone on cerebral metabolism in neuroleptic naïve schizophrenic patients: correlations with symptom change. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 72(1):106–110.
- Nopoulos, P., Torres, I., Flaum, M., Andreasen, N., Ehrhardt, J., and Yuh, W. (1995). Brain morphology in first-episode schizophrenia. *Am.J.Psychiatry*, 152(12):1721–1723.
- Northoff, G., Heinzel, A., Bempohl, F., Niese, R., Pfennig, A., Pascual-Leone, A., and Schlaug, G. (2004). Reciprocal modulation and attenuation in the prefrontal cortex: An fMRI study on emotional-cognitive interaction. *Human Brain Mapping*, 21(3):202–212.
- Northoff, G., Richter, A., Gessner, M., Schlagenhaut, F., Fell, J., Baumgart, F., Kaulisch, T., Kotter, R., Stephan, K., Leschinger, A., Hagner, T., Barger, B., Witzel, T., Hinrichs, H., Bogerts, B., Scheich, H., and Heinze, H. (2000). Functional dissociation between medial and lateral prefrontal cortical spatiotemporal activation in negative and positive emotions: a combined fMRI/MEG study. *Cereb.Cortex*, 10(1):93–107.
- Ochsner, K. N. (2008). The Social-Emotional processing stream: Five core constructs and their translational potential for schizophrenia and beyond. *Biological psychiatry*, 64(1):48–61.
- Ochsner, K. N., Knierim, K., Ludlow, D. H., Hanelin, J., Ramachandran, T., Glover, G., and Mackey, S. C. (2004). Reflecting upon feelings: An fMRI study of neural systems supporting the attribution of emotion to self and other. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(10):1746–1772.
- Ohman, A., Carlsson, K., Lundqvist, D., and Ingvar, M. (2007). On the unconscious subcortical origin of human fear. *Physiology & Behavior*, 92(1-2):180–185. PMID: 17599366.
- Ojeda (2007). Course of cognitive symptoms in schizophrenia: a r...[Actas esp psiquiatr. 2007] - PubMed result.

- Olsson, A. and Ochsner, K. N. (2008). The role of social cognition in emotion. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(2):65–71.
- Organization., W. W. H. (2001). *Mental health : new understanding, new hope*. World Health Organization, Geneva Switzerland.
- Osatuke, K., Ciesla, J., Kasckow, J. W., Zisook, S., and Mohamed, S. (2007). Insight in schizophrenia: a review of etiological models and supporting research. *Comprehensive Psychiatry*, 49(1):70–77.
- Pagsberg, A. K., Baaré, W. F. C., Christensen, A. M. R., Fagerlund, B., Hansen, M., Labianca, J., Krabbe, K., Aarkrog, T., Paulson, O. B., and Hemmingsen, R. P. (2007). Structural brain abnormalities in early onset first-episode psychosis. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 114(4):489–498. PMID: 17024324.
- Palermo, R. and Rhodes, G. (2007). Are you always on my mind? a review of how face perception and attention interact. *Neuropsychologia*, 45(1):75–92.
- Pan, Y., Chen, S., Chen, W. J., and Liu, S. (2009). Affect recognition as an independent social function determinant in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 50(5):443–452.
- Paradiso, S., Johnson, D., Andreasen, N., O'Leary, D., Watkins, G., Ponto, L., and Hichwa, R. (1999). Cerebral blood flow changes associated with attribution of emotional valence to pleasant, unpleasant, and neutral visual stimuli in a PET study of normal subjects. *The American Journal Of Psychiatry*, 156(10):1618–1629.
- Penn, D. L., Combs, D. R., Ritchie, M., Francis, J., Cassisi, J., Morris, S., and Townsend, M. (2000). Emotion recognition in schizophrenia: Further investigation of generalized versus specific deficit models. *Journal of Abnormal Psychology*, 109(3):512–516.
- Penn, D. L., Corrigan, P. W., Bentall, R. P., Racenstein, J. M., and Newman, L. (1997). Social cognition in schizophrenia. *Psychological Bulletin*, 121(1):114–132.
- Penn, D. L., Keefe, R. S. E., Davis, S. M., Meyer, P. S., Perkins, D. O., Losardo, D., and Lieberman, J. A. (2009). The effects of antipsychotic medications on emotion perception in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. *Schizophrenia Research*, 115(1):17–23. PMID: 19766459.
- Penn, D. L., Roberts, D. L., Combs, D., and Sterne, A. (2007). Best practices: The development of the social cognition and interaction training pro-

- gram for schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 58(4):449–451. PMID: 17412842.
- Peralta, M. and Zorita, M. C. (1994). [Validation of positive and negative symptom scale (PANSS) in a sample of spanish schizophrenic patients]. *Actas Luso.Esp.Neurol.Psiquiatr.Cienc.Afines*, 22(4):171–177.
- Phan, K. L., Wager, T., Taylor, S. F., and Liberzon, I. (2002). Functional neuroanatomy of emotion: A Meta-Analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *NeuroImage*, 16(2):331–348.
- Phillips, L. K. and Seidman, L. J. (2008). Emotion processing in persons at risk for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34(5):888–903. PMID: 18644853.
- Phillips, M., Williams, L., Senior, C., Bullmore, E., Brammer, M., Andrew, C., Williams, S., and David, A. (1999). A differential neural response to threatening and non-threatening negative facial expressions in paranoid and non-paranoid schizophrenics. *Psychiatry Res.*, 92(1):11–31.
- Phillips, M. L., Bullmore, E. T., Howard, R., Woodruff, P. W., Wright, I. C., Williams, S. C., Simmons, A., Andrew, C., Brammer, M., and David, A. S. (1998). Investigation of facial recognition memory and happy and sad facial expression perception: an fMRI study. *Psychiatry Research*, 83(3):127–138. PMID: 9849722.
- Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L., and Lane, R. (2003a). Neurobiology of emotion perception i: The neural basis of normal emotion perception. *Biological Psychiatry*, 54(5):504–514. PMID: 12946879.
- Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L., and Lane, R. (2003b). Neurobiology of emotion perception II: implications for major psychiatric disorders. *Biological Psychiatry*, 54(5):515–528. PMID: 12946880.
- Phillips, M. L., Young, A. W., Senior, C., Brammer, M., Andrew, C., Calder, A. J., Bullmore, E. T., Perrett, D. I., Rowland, D., Williams, S. C., Gray, J. A., and David, A. S. (1997). A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature*, 389(6650):495–498. PMID: 9333238.
- PIA, L. and TAMIETTO, M. (2006). Unawareness in schizophrenia: Neuropsychological and neuroanatomical findings. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 60(5):531–537.
- Picard (2007). The role of the cerebellum in schizophrenia: an update of clinical, cognitive, and functional evidences.

- Pinkham, A. E., Penn, D. L., Perkins, D. O., Graham, K. A., and Siegel, M. (2007). Emotion perception and social skill over the course of psychosis: A comparison of individuals “at-risk” for psychosis and individuals with early and chronic schizophrenia spectrum illness. *Cognitive Neuropsychiatry*, 12(3):198–212.
- Poole, J. H., Tobias, F. C., and Vinogradov, S. (2000). The functional relevance of affect recognition errors in schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 6(6):649–658.
- Premkumar, P., Cooke, M. A., Fannon, D., Peters, E., Michel, T. M., Aasen, I., Murray, R. M., Kuipers, E., and Kumari, V. (2008). Misattribution bias of threat-related facial expressions is related to a longer duration of illness and poor executive function in schizophrenia and schizoaffective disorder. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 23(1):14–19. PMID: 18201874.
- Ragland, J. D., Yoon, J., Minzenberg, M. J., and Carter, C. S. (2007). Neuroimaging of cognitive disability in schizophrenia: Search for a pathophysiological mechanism. *International Review of Psychiatry*, 19(4):417–427.
- Rasetti, R., Mattay, V. S., Wiedholz, L. M., Kolachana, B. S., Hariri, A. R., Callicott, J. H., Meyer-Lindenberg, A., and Weinberger, D. R. (2009). Evidence that altered amygdala activity in schizophrenia is related to clinical state and not genetic risk. *The American Journal of Psychiatry*, 166(2):216–225. PMID: 19074979.
- Rasia-Filho, A., Londero, R., and Achaval, M. (2000). Functional activities of the amygdala: an overview. *J Psychiatry Neurosci*, 25(1):14–23.
- Redcay, E., Dodell-Feder, D., Pearrow, M. J., Mavros, P. L., Kleiner, M., Gabrieli, J. D. E., and Saxe, R. (2010). Live face-to-face interaction during fMRI: a new tool for social cognitive neuroscience. *NeuroImage*, 50(4):1639–1647. PMID: 20096792.
- Reed (1993). Anosognosia in alzheimer’s disease: Relationships to depression, cognitive function, and cerebral perfusion - journal of clinical and experimental neuropsychology.
- Reig, S., Parellada, M., Castro-Fornieles, J., Janssen, J., Moreno, D., Baeza, I., Bargallo, N., Gonzalez-Pinto, A., Graell, M., Ortuno, F., Otero, S., Arango, C., and Desco, M. (2010). Multicenter study of brain volume abnormalities in children and Adolescent-Onset psychosis. *Schizophr Bull*, page sbq044.

- Reiman, E. M., Lane, R. D., Ahern, G. L., Schwartz, G. E., Davidson, R. J., Friston, K. J., Yun, L. S., and Chen, K. (1997). Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion. *The American Journal of Psychiatry*, 154(7):918–925. PMID: 9210741.
- Ridgway, G. (2006). JISCmail - SPM archives. <https://www.jiscmail.ac.uk/cgi-bin/webadmin?A2=ind06&L=SPM&P=R522416>.
- Rizzolatti, G. and Craighero, L. (2004). THE MIRROR-NEURON SYSTEM. *Annual Review of Neuroscience*, 27(1):169–192.
- Ruiz, A., Pousa, E., nó, R. D., Crosas, J., Cuppa, S., and García, C. (2008). [Spanish adaptation of the scale to asses unawareness of mental disorder (SUMD)]. *Actas Españolas De Psiquiatría*, 36(2):111–1198. PMID: 18365791.
- Rule, N. O., Freeman, J. B., Moran, J. M., Gabrieli, J. D. E., Adams, R. B., and Ambady, N. (2010). Voting behavior is reflected in amygdala response across cultures. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 5(2-3):349–355.
- Russell, T. A., Reynaud, E., Kucharska-Pietura, K., Ecker, C., Benson, P. J., Zelaya, F., Giampietro, V., Brammer, M., David, A., and Phillips, M. L. (2007). Neural responses to dynamic expressions of fear in schizophrenia. *Neuropsychologia*, 45(1):107–123. PMID: 16814818.
- S, B. and Poustka, F. (2003). The recognition of facial affect in autistic and schizophrenic subjects and their first-degree relatives. *Psychological Medicine*, 33(5):907–915.
- Salgado-Pineda, P., Fakra, E., Delaveau, P., Hariri, A. R., and Blin, O. (2010). Differential patterns of initial and sustained responses in amygdala and cortical regions to emotional stimuli in schizophrenia patients and healthy participants. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 35(1):41–48. PMID: 20040245.
- Salmon, E., Perani, D., Herholz, K., Marique, P., Kalbe, E., Holthoff, V., Delbeuck, X., Beuthien-Baumann, B., Pelati, O., Lespagnard, S., Collette, F., and Garraux, G. (2006). Neural correlates of anosognosia for cognitive impairment in alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, 27(7):588–597. PMID: 16247783.
- Sanfilipo, M., Lafargue, T., Rusinek, H., Arena, L., Loneragan, C., Lautin, A., Feiner, D., Rotrosen, J., and Wolkin, A. (2000). Volumetric measure of the frontal and temporal lobe regions in schizophrenia: relationship to negative symptoms. *Archives of General Psychiatry*, 57(5):471–480. PMID: 10807487.

- Sapara, A., Cooke, M., Fannon, D., Francis, A., Buchanan, R. W., Anilkumar, A. P. P., Barkataki, I., Aasen, I., Kuipers, E., and Kumari, V. (2007). Prefrontal cortex and insight in schizophrenia: a volumetric MRI study. *Schizophrenia Research*, 89(1-3):22–34. PMID: 17097853.
- Sarró, S., nas, R. M. D., Ramírez, N., Arranz, B., Martínez, R., Sánchez, J. M., González, J. M., Saló, L., Miralles, L., and San, L. (2004). Cross-cultural adaptation and validation of the spanish version of the calgary depression scale for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 68(2-3):349–356. PMID: 15099616.
- Sato, W., Kochiyama, T., Uono, S., and Yoshikawa, S. (2010). Amygdala integrates emotional expression and gaze direction in response to dynamic facial expressions. *NeuroImage*, 50(4):1658–1665. PMID: 20096793.
- Sato, W., Kochiyama, T., Yoshikawa, S., Naito, E., and Matsumura, M. (2004). Enhanced neural activity in response to dynamic facial expressions of emotion: an fMRI study. *Brain Res.Cogn Brain Res.*, 20(1):81–91.
- Schennach-Wolff, R., Jager, M., Seemaller, F., Obermeier, M., Schmauss, M., Laux, G., Pfeiffer, H., Naber, D., Schmidt, L. G., Gaebel, W., Klosterkatter, J., Heuser, I., Maier, W., Lemke, M. R., Rather, E., Klingberg, S., Gastpar, M., Muller, H., and Riedel, M. (2010). Outcome of suicidal patients with schizophrenia: results from a naturalistic study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 121(5):359–370.
- Schneider, F., Gur, R. C., Koch, K., Backes, V., Amunts, K., Shah, N. J., Bilker, W., Gur, R. E., and Habel, U. (2006). Impairment in the specificity of emotion processing in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 163(3):442–447. PMID: 16513865.
- Schneider, F., Weiss, U., Kessler, C., Salloum, J., Posse, S., Grodd, W., and Muller-Gartner, H. (1998). Differential amygdala activation in schizophrenia during sadness. *Schizophr.Res.*, 34(3):133–142.
- Schulte-Rüther, M., Markowitsch, H. J., Fink, G. R., and Piefke, M. (2007). Mirror neuron and theory of mind mechanisms involved in face-to-face interactions: a functional magnetic resonance imaging approach to empathy. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(8):1354–1372. PMID: 17651008.
- Seamans, J. K. and Yang, C. R. (2004). The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Progress in Neurobiology*, 74(1):1–58.
- Sevy, S., Nathanson, K., Visweswaraiyah, H., and Amador, X. (2004). The relationship between insight and symptoms in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 45(1):16–19. PMID: 14671732.

- Shad, M., Muddasani, S., Thomas, B., and Tamminga, B. (2007a). Structural correlates of poor insight in schizophrenia.
- Shad, M. U., Keshavan, M. S., Tamminga, C. A., Cullum, C. M., and David, A. (2007b). Neurobiological underpinnings of insight deficits in schizophrenia. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, 19(4):437–446. PMID: 17671876.
- Shad, M. U., Muddasani, S., and Keshavan, M. S. (2006a). Prefrontal subregions and dimensions of insight in first-episode schizophrenia—a pilot study. *Psychiatry Research*, 146(1):35–42. PMID: 16361089.
- Shad, M. U., Tamminga, C. A., Cullum, M., Haas, G. L., and Keshavan, M. S. (2006b). Insight and frontal cortical function in schizophrenia: a review. *Schizophrenia Research*, 86(1-3):54–70. PMID: 16837168.
- Shean, G. and Meyer, J. (2009). Symptoms of schizophrenia and social cognition. *Psychiatry Research*, 170(2-3):157–160. PMID: 19906436.
- Shibata (2008). Correlation between anosognosia and regional cereb...[Neurosci lett. 2008] - PubMed result.
- Sigmundsson, T., Suckling, J., Maier, M., Williams, S., Bullmore, E., Greenwood, K., Fukuda, R., Ron, M., and Toone, B. (2001). Structural abnormalities in frontal, temporal, and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms. *The American Journal of Psychiatry*, 158(2):234–243. PMID: 11156806.
- Silberman, E. K. and Weingartner, H. (1986). Hemispheric lateralization of functions related to emotion. *Brain and Cognition*, 5(3):322–353. PMID: 3530287.
- Silver, H., Bilker, W., and Goodman, C. (2009). Impaired recognition of happy, sad and neutral expressions in schizophrenia is emotion, but not valence, specific and context dependent. *Psychiatry research*, 169(2):101–106.
- Somerville, L. H., Kim, H., Johnstone, T., Alexander, A. L., and Whalen, P. J. (2004). Human amygdala responses during presentation of happy and neutral faces: correlations with state anxiety. *Biol Psychiatry*, 55:897–903.
- Sprong, M., Schothorst, P., Vos, E., Hox, J., and Engeland, H. V. (2007). Theory of mind in schizophrenia: Meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 191(1):5–13.

- Squeglia, L. M., Jacobus, J., and Tapert, S. F. (2009). The influence of substance use on adolescent brain development. *Clinical EEG and Neuroscience: Official Journal of the EEG and Clinical Neuroscience Society (ENCS)*, 40(1):31–38. PMID: 19278130.
- Steen, R. G., Mull, C., McClure, R., Hamer, R. M., and Lieberman, J. A. (2006). Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 188:510–518. PMID: 16738340.
- Stip, E., Fahim, C., Mancini-Marïe, A., Bentaleb, L. A., Mensour, B., Mendrek, A., and Beauregard, M. (2005). Restoration of frontal activation during a treatment with quetiapine: an fMRI study of blunted affect in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 29(1):21–26. PMID: 15610941.
- Surguladze, S., Calvert, G., Brammer, M., Campbell, R., Bullmore, E., Giampietro, V., and David, A. (2001). Audio-visual speech perception in schizophrenia: an fMRI study. *Psychiatry Res.*, 106(1):1–14.
- Surguladze, S., Russell, T., Kucharska-Pietura, K., Travis, M. J., Giampietro, V., David, A. S., and Phillips, M. L. (2006). A reversal of the normal pattern of parahippocampal response to neutral and fearful faces is associated with reality distortion in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 60(5):423–431. PMID: 16487943.
- Takahashi, T., Suzuki, M., Zhou, S., Tanino, R., Nakamura, K., Kawasaki, Y., Seto, H., and Kurachi, M. (2010). A follow-up MRI study of the superior temporal subregions in schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*. PMID: 20051316.
- Taylor, S. F., Liberzon, I., Decker, L. R., and Koeppe, R. A. (2002). A functional anatomic study of emotion in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 58(2-3):159–172.
- Thara, R. (2004). Twenty-year course of schizophrenia: the madras longitudinal study. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, 49(8):564–569. PMID: 15453106.
- Toulopoulou, T., Rabe-Hesketh, S., King, H., Murray, R., and Morris, R. (2003). Episodic memory in schizophrenic patients and their relatives. *Schizophrenia research*, 63(3):261–271.
- Tsoi, D. T., Lee, K., Khokhar, W. A., Mir, N. U., Swalli, J. S., Gee, K. A., Pluck, G., and Woodruff, P. W. R. (2008). Is facial emotion recognition impairment in schizophrenia identical for different emotions? a signal

- detection analysis. *Schizophrenia Research*, 99(1-3):263–269. PMID: 18180142.
- Turetsky, B., Cowell, P. E., Gur, R. C., Grossman, R. I., Shtasel, D. L., and Gur, R. E. (1995). Frontal and temporal lobe brain volumes in schizophrenia. relationship to symptoms and clinical subtype. *Archives of General Psychiatry*, 52(12):1061–1070. PMID: 7492258.
- Turetsky, B. I., Calkins, M. E., Light, G. A., Olincy, A., Radant, A. D., and Swerdlow, N. R. (2007). Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: The viability of selected candidate measures. *Schizophr Bull*, 33(1):69–94.
- van der Gaag, M., Cuijpers, A., Hoffman, T., Remijnsen, M., Hijman, R., de Haan, L., van Meijel, B., van Harten, P. N., Valmaggia, L., de Hert, M., and Wiersma, D. (2006). The five-factor model of the positive and negative syndrome scale i: confirmatory factor analysis fails to confirm 25 published five-factor solutions. *Schizophrenia Research*, 85(1-3):273–279. PMID: 16730430.
- van Haren, N. E. M., Pol, H. E. H., Schnack, H. G., Cahn, W., Mandl, R. C. W., Collins, D. L., Evans, A. C., and Kahn, R. S. (2007). Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 32(10):2057–2066. PMID: 17327887.
- van Hooren, S., Versmissen, D., Janssen, I., Myin-Germeys, I., Campo, J. a., Mengelers, R., van Os, J., and Krabbendam, L. (2008). Social cognition and neurocognition as independent domains in psychosis. *Schizophrenia Research*, 103(1-3):257–265. PMID: 18434094.
- Veen, N. D., Selten, J., van der Tweel, I., Feller, W. G., Hoek, H. W., and Kahn, R. S. (2004). Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 161(3):501–506.
- Velakoulis, D., Wood, S. J., Smith, D. J., Soulsby, B., Brewer, W., Leeton, L., Desmond, P., Suckling, J., Bullmore, E. T., McGuire, P. K., and Pantelis, C. (2002). Increased duration of illness is associated with reduced volume in right medial temporal/anterior cingulate grey matter in patients with chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 57(1):43–49. PMID: 12165375.
- Vogel, A., Hasselbalch, S. G., Gade, A., Ziebell, M., and Waldemar, G. (2005). Cognitive and functional neuroimaging correlate for anosognosia in mild cognitive impairment and alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(3):238–246.

- Vuilleumier, P. and Pourtois, G. (2007). Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia*, 45:174 – 194.
- Weniger, G., Lange, C., Rüter, E., and Irle, E. (2004). Differential impairments of facial affect recognition in schizophrenia subtypes and major depression. *Psychiatry Research*, 128(2):135–146. PMID: 15488956.
- Whitford, T. J., Grieve, S. M., Farrow, T. F. D., Gomes, L., Brennan, J., Harris, A. W. F., Gordon, E., and Williams, L. M. (2006). Progressive grey matter atrophy over the first 2-3 years of illness in first-episode schizophrenia: a tensor-based morphometry study. *NeuroImage*, 32(2):511–519. PMID: 16677830.
- Wicker, B., Keysers, C., Plailly, J., Royet, J. P., Gallese, V., and Rizzolatti, G. (2003). Both of us disgusted in my insula: the common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron*, 40(3):655–664. PMID: 14642287.
- Williams, L. M. (2008). Voxel-based morphometry in schizophrenia: implications for neurodevelopmental connectivity models, cognition and affect. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 8(7):1049–1065. PMID: 18590476.
- Williams, L. M., Das, P., Harris, A. W. F., Liddell, B. B., Brammer, M. J., Olivieri, G., Skerrett, D., Phillips, M. L., David, A. S., Peduto, A., and Gordon, E. (2004a). Dysregulation of arousal and Amygdala-Prefrontal systems in paranoid schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 161(3):480–489.
- Williams, M. A., McGlone, F., Abbott, D. F., and Mattingley, J. B. (2005). Differential amygdala responses to happy and fearful facial expressions depend on selective attention. *Neuroimage*, 24:417 – 425.
- Williams, M. A., Morris, A. P., McGlone, F., Abbott, D. F., and Mattingley, J. B. (2004b). Amygdala responses to fearful and happy facial expressions under conditions of binocular suppression. *J Neurosci*, 24:2898 – 2904.
- Wirgenes, K., Djurovic, S., Agartz, I., Jørgensen, E., Werge, T., Melle, I., and Andreassen, O. (2009). Dysbindin and d -Amino-Acid-Oxidase gene polymorphisms associated with positive and negative symptoms in schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 60(1):31–36.
- Wölwer, W., Frommann, N., Halfmann, S., Piaszek, A., Streit, M., and Gaebel, W. (2005). Remediation of impairments in facial affect recognition in schizophrenia: Efficacy and specificity of a new training program. *Schizophrenia research*, 80(2):295–303.

- Wölwer, W., Streit, M., Gaebel, W., and Polzer, U. (1996). Facial affect recognition in the course of schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 246(3):165–170.
- Woodward, N. D., Waldie, B., Rogers, B., Tibbo, P., Seres, P., and Purdon, S. E. (2009). Abnormal prefrontal cortical activity and connectivity during response selection in first episode psychosis, chronic schizophrenia, and unaffected siblings of individuals with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 109(1):182–190.
- Wright, C. I., Fischer, H., Whalen, P. J., McInerney, S. C., Shin, L. M., and Rauch, S. L. (2001). Differential prefrontal cortex and amygdala habituation to repeatedly presented emotional stimuli. [Miscellaneous article]. *Neuroreport*, 12(2):379–383.
- Yoshihara, Y., Sugihara, G., Matsumoto, H., Suckling, J., Nishimura, K., Toyoda, T., Isoda, H., Tsuchiya, K. J., Takebayashi, K., Suzuki, K., Sakahara, H., Nakamura, K., Mori, N., and Takei, N. (2008). Voxel-based structural magnetic resonance imaging (MRI) study of patients with early onset schizophrenia. *Annals of General Psychiatry*, 7:25. PMID: 19102744.
- Young, D. A., Zakzanis, K. K., Bailey, C., Davila, R., Griese, J., Sartory, G., and Thom, A. (1998). Further parameters of insight and neuropsychological deficit in schizophrenia and other chronic mental disease. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 186(1):44–50. PMID: 9457146.

Índex de figures

2.1	Curs evolutiu de l'esquizofrènia	20
2.2	Model de influència genètica en l'expressió fenotípica mediat per endofenotips	21
2.3	Emocions bàsiques	24
2.4	Àrees implicades en la percepció de cares	25
4.1	Esquema de subjectes participants en l'estudi	49
4.2	Esquema del disseny de l'estudi	51
4.3	Tasca activa i tasca control del paradigma funcional	55
4.4	Disseny de blocs de la tasca	56
4.5	Presentació d'imatges i adquisició en l'escàner	56
5.1	Esquema Aplicació protocol VBM per a SPM versió 5	61
5.2	Esquema High dimensional warping	64
5.3	Model General Lineal	66
5.4	Càlcul imatge diferència	67
6.1	Evolució de les puntuacions de les escales en el grup total	72
6.2	Àrees amb disminució de volum de substància gris en primers episodis psicòtics en relació a controls sans	78
6.3	Àrees de substància blanca amb disminució de volum en pacients en primer episodi psicòtic en relació a controls sans	80
6.4	Correlacions inverses entre volum de substància gris i PANSS-N	82
6.5	Correlacions inverses entre volum de substància gris i SUMD	82
6.6	Àrees activades durant la tasca de reconeixement d'emocions en relació a la tasca control: Efecte mig de la condició	87
6.7	Àrees activades en pacients i controls en els moments inicials (abans del tractament) i després del tractament en fase d'estabilització	90
6.8	Diferències entre grups: Controls > Pacients en moment basal	91
6.9	Àrees amb augment de l'activació després del tractament en pacients en relació a controls	93
6.10	Patró d'activació en discriminar emocions negatives vs tasca control en tots els subjectes	95
6.11	Canvis en el patró d'activació major en pacients que en controls en discriminar emocions negatives	97
6.12	Patró d'activació en discriminar emocions positives vs tasca control	99

6.13 Àrees d'activació durant la tasca activa en correlació amb PANSS-positiva en el segon moment	100
6.14 Àrees d'activació durant la tasca activa en correlació amb PANSS-Negativa basal	101
6.15 Màscara dreta per a anàlisi de regió d'interès	103
6.16 Màscara esquerra	103
6.17 Correlació activitat amígdala-hipocamp dreta i intensitat de l'estímul emocional	108
6.18 Correlacions activació Regió Amígdala-Hipocamp i Rendiment de la tasca	109
7.1 Model explicatiu de Hall i Holt.	113
7.2 Model Habituaació amigdalari	115
7.3 Comparació estudi Blasi amb el nostre	119
7.4 Components Beta després del tractament per grup i per fàrmac	120
7.5 Correlació activitat amígdala-hipocamp dreta i intensitat de l'estímul emocional	122
7.6 Hipòtesi de U invertida en l'activitat amigdalari en relació a la intensitat de l'estímul emocional en el moment basal	124
7.7 Efecte del tractament en la hipòtesi de la U invertida de l'activitat amigdalari	125
7.8 Ruta Dual de detecció d'emocions facials	139
8.1 Resum resultats primer objectiu	159
8.2 Resum resultats segon objectiu	160
8.3 Resum resultats tercer objectiu	161
8.4 Resum resultats quart objectiu	162
A.1 Diagrames cognició social i neurocognició en Esquizofrènia	173
A.2 Hipòtesis d'organització jeràrquica del processament emocional	175

Índex de taules

4.1	Característiques socio-demogràfiques de pacients y controls	50
6.1	Puntuacions escales clíniques en el moment de l'ingrés i després de l'alta segons submostra.	71
6.2	Principals diagnòstics en eix I del grup de pacients per submostres .	73
6.3	Diagnòstics comòrbids en el grup de pacients per submostres	74
6.4	Tractament antipsicòtic i temps entre adquisicions en el grup de pacients	75
6.5	Volums de substància gris, substància blanca i líquid cefaloraquídi en pacients en primer episodi psicòtic i controls sans	76
6.6	Àrees amb disminució / augment de volum de substància gris en primers episodis psicòtics en relació a controls sans	77
6.7	Àrees de substància blanca amb augment / disminució de volum en primers episodis psicòtics en relació a controls sans	79
6.8	Correlacions entre volums de substància gris i simptomatologia negativa mesurada per la PANSS-N i manca d'insight mesurada per la SUMD.	81
6.9	Rendiment de la tasca: % respostes correctes	85
6.10	Rendiment de la tasca: temps de resposta	85
6.11	Àrees activades durant la tasca de reconeixement d'emocions en relació a la tasca control: Efecte mig de la condició	88
6.12	Àrees d'activació en controls i pacients en primer episodi psicòtic en el moment inicial, durant l'episodi agut i sense tractament farmacològic	89
6.13	Diferències entre grups Controls > Pacients en moment basal	92
6.14	Patró d'activació en discriminar emocions negatives vs tasca control en tots els subjectes	96
6.15	Diferències entre grups en relació a la regió d'interès Dreta	105
6.16	Diferències entre grups en relació a la regió d'interès Esquerra	107
6.17	Correlació activitat amigdalar i simptomatologia	110
7.1	Esquema canvis activació amígdala-hipocamp	117
7.2	Component Beta després del tractament farmacològic per grup i per fàrmac considerant la tasca activa global vs tasca control	120
7.3	Revisió d'articles, part 1/4	146
7.4	Esquema resultats Correlació símptomes-volums	150
A.1	Característiques dels endofenotips	169

.

