



Universitat Autònoma de Barcelona

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

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

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

**ALTERACIONES EN LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL DE LA
“DEFAULT MODE NETWORK” EN PACIENTES CON PSICOSIS**

Estudio de neuroimagen funcional en estado de reposo

Tesis Doctoral presentada por

Anna Alonso Solís,

para obtener el grado de Doctor

Barcelona, 2015

Programa de Doctorado en Psiquiatria (2011 – 2015)
Departament de Psiquiatria i Medicina Legal

ALTERACIONES EN LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL DE LA “DEFAULT
MODE NETWORK” EN PACIENTES CON PSICOSIS: ESTUDIO DE
NEUROIMAGEN FUNCIONAL EN ESTADO DE REPOSO

Tesis Doctoral presentada por
Anna Alonso Solís
para obtener el grado de Doctor
por la Universitat Autònoma de Barcelona

Directores:

Dra. Iluminada Corripio Collado (Universitat Autònoma de Barcelona)

Dra. Beatriz Gómez Ansón (Universitat Autònoma de Barcelona)

Tutor Académico:

Dr. Víctor Pérez Sola (Universitat Autònoma de Barcelona)

Universitat Autònoma de Barcelona, 2015

Dra. Iluminada Corripio Collado, Departament de Psiquiatria del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,

Dra. Beatriz Gómez-Ansón, Departament de Neuroradiologia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,

declaran y confirman que han supervisado la tesis titulada: Alteraciones en la conectividad funcional de la “default mode network” en pacientes con psicosis: estudio de neuroimagen funcional en estado de reposo

Firma,

Dra. Iluminada Corripio Collado

Dra. Beatriz Gómez Ansón

Barcelona, 2015

A Phil, Liam y Clara

A mis padres y a mi hermano

“...The best thing about writing is not the actual labor of putting word against word,
brick upon brick, but the preliminaries, the spadework, which is done in silence,
under any circumstances, in dream as well as in the waking state.

In short, the period of gestation...”

Sexus
Henry Miller

Agradecimientos

Indudablemente, esta tesis no habría sido posible sin el apoyo y la colaboración de un gran número de personas. En primer lugar, y como no podía ser de otra manera, quiero expresar mi agradecimiento a Lumi, por apostar por mi desde el principio, por tus enseñanzas, consejos, y sobre todo por el apoyo personal que siempre he recibido de ti. Poco sabía yo de esquizofrenia antes de conocerte, y estar en tu “dispen” todos estos años ha sido la mejor formación que he podido tener. Quiero agradecer también a Enric y Víctor su cercanía y la predisposición que siempre han mostrado a poner los medios que han permitido tirar adelante tantos proyectos de todo el equipo.

A Beatriz, por introducirme en el mundo de la neuroimagen; aunque empezar de cero ha sido difícil, el trabajo duro al final nos ha llevado a buen puerto, y para ello, ha sido imprescindible la ayuda de Pilar de Castro, Clare Kelly, Erika Proal, Manu García y como no, de Xavier Castellanos; es un orgullo para mi haber publicado contigo, miles de gracias por todo el tiempo que dedicaste al primer trabajo y por permitirme aprender de los mejores.

Yolanda, no m'oblido, sense tu el segon treball difícilment hagués pogut tirar endavant, els scripts i jo no acabàvem d'entendre'ns. Gràcies per implicar-te tant!

Vull agrair especialment l'ajuda de la Maria Portella, i no només per millorar tot el que passa per les teves mans, que també, sinó pel suport que m'has donat des de sempre i per donar-me canya de tant en tant.

Y como no, quiero expresar mi gratitud a mi querido equipo, con el que tantos momentos he compartido; de nuevo a Lumi, directora de orquesta incansable, a Eva, por contagiarnos tu entusiasmo para que “el patito feo” se convierta en cisne, a Mireia, mi compañera de batallas, y a Sandra, benvenida!

Gracias también al resto de compañeros del grupo de investigación y del Servicio de Psiquiatría, Javi, Juan Carlos, Quim, Dolors, Ana Martín, Carles, Mar, Joan, Ana Díaz, Fina...y muy muy especialmente a Santi, por cuidar de la doctoranda y poder reírnos después. A los MIRs y PIRs que han pasado por esta gran familia, en especial a Álex Keymer, Sara Vieira y Rosa Sauras, al personal administrativo, Antonia, Gloria, Laura, Víctor, Montse... y de enfermería, en especial a Maite, por sacar una sonrisa a cada uno de nuestros pacientes.

A mis “mindus”, Saiko, Miriam, Thaïs, Mireia, Albert, Mati, Muriel... el apoyo recibido es de un valor incalculable. A tu Maria, hem recorregut aquest camí juntes des del començament i la teva amistat ha estat fonamental.

A los compañeros del PIC y de “rayos”, en especial a Jordi Casals y a Fidel.

A mis amigos, inestimable fuente de energía y de buena salud mental. Gràcies “mamis” pels ànims en la recta final.

A mis padres, los verdaderos protagonistas de que haya podido llegar a hasta aquí, gracias por vuestra generosidad e infinita ayuda. A mi hermano y a Merch, por estar ahí para echar un cable siempre que hace falta. Gracias Antonio por apoyarme siempre. A ti Phil, por embarcarte conmigo en esta aventura que nos ha llevado hasta la gran manzana, por la paciencia que has tenido revisando mis artículos, hablando de conectividad y de redes en reposo, y lo que es mejor, siempre de buena gana. A Liam y Clara, por motivarme a mejorar cada día. A Pablo y Alba, ejemplo de superación y grandes referentes para mis hijos, ¡mucho suerte en vuestros proyectos! Y muy especialmente, quiero dar las gracias a mi abuela, a quien también va dedicada estas tesis; gracias por tu cariño, buen humor y por seguir con nosotros.

Finalmente, gracias a todos y cada uno de los pacientes y voluntarios que con su desinteresada colaboración han hecho posible esta tesis.

Y a Laia, por ponerle la guinda.

Índice

Prólogo 13

Glosario de abreviaturas 17

I. Introducción 21

Enfoque del tema 23

1. La Esquizofrenia 25

1.1. Evolución del concepto de esquizofrenia 25

1.2. Criterios diagnósticos 26

1.3. Características generales 27

1.3.1. Alucinaciones auditivas: síntoma clave en la esquizofrenia 29

2. Default Mode Network (DN) 32

2.1. Concepto 32

2.2. Regiones anatómicas 32

2.3. Historia de su descubrimiento 33

2.4. Funciones 35

2.4.1. Subsistemas MTL y dMPFC 38

2.5. La técnica: conectividad funcional en estado de reposo 39

2.5.1. fMRI y señal BOLD 39

2.5.2. Conectividad funcional 40

2.5.2.1. Ventajas del estudio de la conectividad funcional en reposo 42

2.5.2.2. Método de análisis región semilla 43

3. Alteraciones de la DN en Esquizofrenia 44

3.1. DN en primeros episodios de psicosis 47

3.2. DN en pacientes con esquizofrenia y alucinaciones auditivas persistentes 48

II. Hipótesis 51

III. Objetivos 55

IV. Material y métodos 59

V. Resultados 63

Trabajo 1 65

Trabajo 2 73

VI. Discusión general 83

VII. Conclusiones 91

VIII. Planteamientos futuros 95

IX. Resumen 99

X. Bibliografía 105

Prólogo

Este trabajo, presentado para obtener el título de Doctor por la Universitat Autònoma de Barcelona, se ha desarrollado durante los años 2011 – 2015 como técnico superior de investigación en el grupo de Trastornos Psicóticos del Servicio de Psiquiatría del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y en el Port d'Informació Científica (PIC). Los estudios que aquí se presentan han sido financiados con los siguientes proyectos:

Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) no. PI08/0475

Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) no. PI08/0705

Fundació “La Marató de TV3” no. 091230

Esta tesis se presenta en forma de compendio de publicaciones y está formada por los siguientes dos trabajos:

Anna Alonso-Solís, Iluminada Corripio, Pilar de Castro-Manglano, Santiago Duran-Sindreu, Manuel Garcia-Garcia, Erika Proal , Fidel Nuñez-Marín, Cesar Soutullo, Enric Alvarez, Beatriz Gómez-Ansón, Clare Kelly, F. Xavier Castellanos. *Altered default network resting state functional connectivity in patients with a first episode of psychosis. Schizophrenia Research.* 2012 Aug; 139(1-3): 13-8.

Anna Alonso-Solís, Yolanda Vives-Gilabert, Eva Grasa, Maria J. Portella, Mireia Rabella, Rosa Blanca Sauras, Alexandra Roldán, Fidel Nuñez-Marín, Beatriz Gómez-Ansón, Víctor Pérez, Enric Alvarez, Iluminada Corripio. *Resting-state functional connectivity alterations in the default network of schizophrenia patients with persistent auditory verbal hallucinations. Schizophrenia Research.* 2015 Feb; 161(2-3): 261-8

Finalmente, los resultados obtenidos durante estos años han sido presentados en los siguientes congresos internacionales:

1) A. Keymer, R. Sauras, S. Roldán, A. Alonso-Solís, E. Alvarez, B. Gómez-Ansón, F. Nuñez-Marín, E. Canales-Rodriguez, E. Pomarol-Clotet, S. Duran-Sindreu, I. Corripio. Gray and white matter changes and their relation with prognosis in first episodes of psychosis. **European College of Neuropsychopharmacology; Berlín, 2014.**

2) Anna Alonso-Solís, Yolanda Vives-Gilabert, Eva M. Grasa, Rosa B Sauras, Santiago

Duran-Dindreu, Sara Vieira, Fidel Núñez-Marín, Beatriz Gómez-Ansón, Maria J Portella, Enric Alvarez, Iluminada Corripio. Alterations in the amplitude of low frequency fluctuations in refractory schizophrenia patients with auditory verbal hallucinations. **Schizophrenia International Research Society; Florence, 2014**

3) Anna Alonso-Solís, Yolanda Vives-Gilabert, Eva M. Grasa, Santiago Duran-Dindreu, Alejandro Keymer, Alexandra Roldan, Fidel Núñez-Marín, Beatriz Gómez-Ansón, Víctor Pérez, Iluminada Corripio. Default mode network alterations in refractory schizophrenia patients with auditory verbal hallucinations. **European College of Neuropsychopharmacology; Barcelona, 2013**

4) Anna Alonso-Solís, Iluminada Corripio, Pilar de Castro Manglano, Santiago Duran-Sindreu, Manuel García-García, Erika Proal, Fidel Núñez-Marín, Cesar Soutullo, Enric Alvarez, Beatriz Gómez-Ansón, Clare Kelly, F. Xavier Castellanos. Resting state functional connectivity in patients with a first episode of psychosis. **Schizophrenia International Research Society; Florence, 2012**

5) Pilar de Castro Manglano, Anna Alonso-Solís, Iluminada Corripio, Santiago Duran-Sindreu, Manuel García-García, Erika Proal, Fidel Núñez-Marín, Cesar Soutullo, Enric Alvarez, Beatriz Gómez-Ansón, Clare Kelly, F.Xavier Castellanos. Default network resting state functional connectivity differences in first psychotic episode patients. **American Academy of Child and Adolescent Psychiatry; Toronto, 2011**

Glosario de abreviaturas

AA: Alucinaciones Auditivas

AFNI: Analysis of Functional NeuroImages

aMPFC: Anterior Medial Prefrontal Cortex (córtex prefrontal medial anterior)

BOLD: Blood Oxygen Level Dependent

CF: Conectividad Funcional

dMPFC: Dorsomedial Prefrontal Cortex (córtex prefrontal dorsomedial)

DN: Default mode Network (red modo por defecto)

fMRI: Functional Magnetic Resonance Imaging (resonancia magnética funcional)

FSL: FMRIB Software Library

HF: Hippocampal Formation (formación hipocampal)

ICA: Independent Components Analysis (análisis de componentes independientes)

LTC: Lateral Temporal Cortex (córtex temporal lateral)

MPFC: Medial Prefrontal Cortex (córtex prefrontal medial)

MRI: Magnetic Resonance Imaging (resonancia magnética)

MTL: Medial Temporal Lobe (lóbulo temporal medial)

PANSS: Positive and Negative Symptoms Scale (escala para síntomas positivos y negativos)

PCC: Posterior Cingulate Cortex (córtex cingulado posterior)

PET: Positron Emission Tomography (tomografía por emisión de positrones)

PFC: Prefrontal Cortex (córtex prefrontal)

PHC: Parahippocampal Formation (córtex parahipocampal)

pIPL: Posterior Inferior Parietal Lobe (lóbulo parietal inferior posterior)

R-fMRI: Resting Functional Magnetic Resonance Imaging (resonancia magnética funcional en reposo)

ROI: Region of Interest (región de interés)

Rsp: Retrosplenial Cortex (córtex retrosplenial)

SN: Saliency Network (red de saliencia)

TempP: Temporal Pole (polo temporal)

TPJ: Temporoparietal Junction (juntura temporoparietal)

VBM: Voxel Based Morphometry

vMPFC: Ventromedial Prefrontal Cortex (córtex prefrontal ventromedial)

I. Introducción

Enfoque del tema

La esquizofrenia es una enfermedad compleja, altamente incapacitante que afecta alrededor del 1% de la población general (Barondes et al., 1997), cuyo manejo y tratamiento es a día de hoy un reto terapéutico. Aunque la medicación antipsicótica permite tratar los síntomas positivos de la enfermedad, hasta un 30% de los pacientes recaen durante el primer año (Lehman et al., 2004) y en torno al 40% serán resistentes o respondedores parciales (Kennedy et al., 2014). Un factor clave en la falta de tratamientos eficaces radica en la falta de biomarcadores fiables que nos permitan diferenciar dentro de la heterogeneidad de la esquizofrenia.

En los últimos años se ha producido un gran avance en el conocimiento de las bases neurobiológicas de la esquizofrenia gracias a las técnicas de neuroimagen. Tradicionalmente y mediante estudios de tarea, la resonancia magnética funcional ha permitido asociar directamente actividad neuronal y comportamiento. Sin embargo, el descubrimiento de la existencia de redes neuronales que muestran coherencia en cuanto a su actividad espontánea durante el reposo, fenómeno conocido con el nombre de *conectividad funcional* (CF), ha permitido estudiar el funcionamiento neuronal que aun no siendo específico de una tarea cognitiva concreta, sí podría reflejar déficits neurobiológicos fundamentales de la esquizofrenia y/o de otras enfermedades neuropsiquiátricas.

Uno de los muchos sistemas cerebrales que muestran patrones de actividad sincronizada y probablemente uno de los más estudiados, por ser la primera red intrínseca en describirse, es la “Default mode Network” (DN). Esta red, formada por una serie de regiones que se activan simultáneamente durante periodos libres de tarea, ha suscitado mucho interés en los últimos años, no sólo por el alto gasto metabólico que requiere en situación de reposo sino también, porque su alteración parece ser un sello característico en muchas enfermedades neuropsiquiátricas (Buckner et al., 2008). Diferentes estudios han encontrado alteraciones de esta red en pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, la gran variedad de resultados obtenidos hasta la fecha hace difícil la interpretación integrada de los mismos. Además, la heterogeneidad clínica del trastorno junto con factores como la cronicidad o los efectos que la medicación pueda tener en el funcionamiento de las redes intrínsecas, hace que desde el punto de vista de la investigación biológica, sea interesante estudiar los patrones de conectividad funcional de la DN en muestras fenotípicamente bien definidas. La hipótesis para realizar estos

estudios sería la suposición de que bajo un mismo diagnóstico se pueden presentar una amplia diversidad de síntomas, con probables correlatos biológicos diversos. Por otro lado, estudiar la conectividad funcional de la DN en las primeras fases de la enfermedad, nos permitirá interpretar resultados eliminando factores de confusión como la cronicidad o los efectos que el tratamiento antipsicótico prolongado pueda tener en el funcionamiento de esta red.

Por ello, en un intento de elucidar parámetros biológicos que definan fenotipos consistentes, en este trabajo estudiaremos los patrones de conectividad funcional de la “Default mode Network” en tres grupos de pacientes clínicamente diferenciados: primeros episodios de psicosis, pacientes con esquizofrenia y alucinaciones auditivas resistentes al tratamiento y pacientes con esquizofrenia sin historia de alucinaciones auditivas.

1. La Esquizofrenia

1.1. Evolución del concepto de esquizofrenia

El término esquizofrenia fue introducido en 1911 por el psiquiatra suizo Eugen Bleuer. No obstante, este trastorno ya había sido identificado previamente por Emil Kraepelin en 1896 bajo el nombre de demencia precoz. Kraepelin estableció unos criterios clínico-evolutivos que caracterizaban al trastorno por su precocidad y su curso degenerativo, dándole una mayor importancia a alteraciones de la volición y de la emoción.

Una aproximación diferente fue la de Bleuer, quien sustituye el concepto de demencia precoz por el de esquizofrenias (Bleuler and Bleuler, 1986). Bleuer aporta una visión diagnóstica transversal de la enfermedad, frente a la visión longitudinal propuesta por su antecesor, distinguiendo entre síntomas fundamentales, aquellos que persisten a lo largo de la enfermedad (trastornos de asociación, afectividad, ambivalencia y autismo), y accesorios, aquellos que cambian y remiten a lo largo del tiempo (síntomas más floridos como las ideas delirantes o las alucinaciones).

Ya aceptada universalmente la expresión de esquizofrenia, en 1959 es Schneider quien, en un primer intento por sistematizar el diagnóstico de esquizofrenia, utilizando síntomas específicos, define el diagnóstico basándose en la experiencia subjetiva de los que él denominó síntomas de primer rango. A partir de este momento, el diagnóstico de esquizofrenia deja de basarse en los trastornos conductuales observables propuestos por Kraepelin y Bleuer. De forma similar a su antecesor, la perspectiva de diagnóstico de Schneider era transversal, por lo que la noción de evolución (en el sentido de Kraepelin) no tenía cabida en sus teorías.

A partir de los años sesenta y ante la gran variabilidad diagnóstica entre los diferentes profesionales y países (van Os et al., 1993), se empezaron a elaborar una serie de criterios diagnósticos operativos. Se llegaron a desarrollar una gran cantidad de criterios distintos, lo que ponía de manifiesto la dificultad de conceptualizar el trastorno llegando además a crear una considerable confusión diagnóstica. Todo ello, llevó a la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-III) y a la Organización Mundial de la Salud (CIE-10) a elaborar unos criterios de consenso todavía vigentes en la actualidad.

1.2. Criterios diagnósticos

Actualmente, el diagnóstico de esquizofrenia se realiza en base a unos criterios de consenso (DSM-V o CIE 10). A continuación se exponen los criterios para el diagnóstico de la esquizofrenia según el DSM-V

- A. Dos o más de los síntomas siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa del tiempo durante un periodo de un mes (o menos si se trató con éxito). Al menos uno de ellos ha de ser (1), (2), o (3).
1. Delirios
 2. Alucinaciones
 3. Discurso desorganizado (p.ej., disgregación o incoherencia frecuente).
 4. Comportamiento muy desorganizado o catatónico
 5. Síntomas negativos (expresión emotiva disminuida o abulia)
- B. Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio del trastorno, el nivel de funcionamiento en uno o más ámbitos principales, como el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado personal, está muy por debajo del nivel alcanzado antes del inicio (o cuando comienza en la infancia o la adolescencia, fracasa la consecución del nivel esperado de funcionamiento interpersonal, académico o laboral).
- C. Los signos continuos del trastorno persisten durante un mínimo de seis meses. Este período de seis meses ha de incluir al menos un mes de síntomas (o menos si se trató con éxito) que cumplan el criterio A (es decir, síntomas de fase activa) y puede incluir períodos de síntomas prodrómicos o residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos del trastorno se pueden manifestar únicamente por síntomas negativos o por dos o más síntomas enumerados en el criterio A presentes de forma atenuada (p.ej., creencias extrañas, experiencias perceptivas inhabituales).
- D. Se han descartado el trastorno esquizoafectivo y el trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas porque 1) no se han producido episodios maníacos o depresivos mayores de forma concurrente con los síntomas de fase activa, o 2) si se han producido episodios del estado de ánimo durante los síntomas de fase activa, han estado presentes solo durante una mínima parte de la duración total de los períodos activo y residual de la enfermedad.

- E. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p.ej., una droga o medicamento) o a otra afección médica.
- F. Si existen antecedentes de un trastorno del espectro del autismo o de un trastorno de la comunicación de inicio en la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se hace si los delirios o alucinaciones notables, además de los otros síntomas requeridos para la esquizofrenia, también están presentes durante un mínimo de un mes (o menos si se trató con éxito).

1.3. Características generales

La esquizofrenia es una de las enfermedades mentales más devastadoras, cuyo debut suele presentarse al final de la adolescencia o comienzo de la edad adulta y su evolución es, en la mayoría de los casos, de carácter crónico. Precisamente porque su inicio es precoz, tiende a interferir en la vida del paciente a nivel de educación, acceso al mercado laboral, relaciones afectivas,...lo que hace que la esquizofrenia sea una carga no sólo para quienes la padecen, sino también para sus familiares y para la sociedad en general, debido al enorme coste personal y económico que conlleva.

Desde el punto de vista clínico, la esquizofrenia es una enfermedad altamente heterogénea, caracterizada por la aparición de episodios de una serie de síntomas clasificados en tres categorías. Por un lado tendríamos los síntomas positivos, que incluirían alucinaciones, delirios, comportamiento desorganizado o alteraciones del curso del pensamiento; los síntomas negativos, como el embotamiento afectivo, el aislamiento social o la apatía; y por último los síntomas cognitivos como alteraciones en la memoria, atención, o funciones ejecutivas (Lehman et al., 2004).

Los tratamientos actuales suelen aliviar los síntomas más floridos de la esquizofrenia, como son los delirios o las alucinaciones. Sin embargo, la mayoría de pacientes sufren un deterioro a nivel cognitivo, afectivo y psicosocial, a lo largo de su vida. El sufrimiento crónico del paciente con esquizofrenia resalta por el hecho de que entre el 4 - 13% se suiciden y muchos vivan en la indigencia (Kasckow et al., 2011).

Aunque su etiología es a día de hoy desconocida, se considera que es una enfermedad de origen multifactorial en la que están involucrados factores genéticos y factores ambientales que constituirían elementos de vulnerabilidad. Como hemos comentado anteriormente, el riesgo de padecer esquizofrenia está situado en torno al 1% en la población general, pero este riesgo aumenta considerablemente con la presencia de

familiares que padecen la enfermedad. En el caso de familiares de segundo grado el riesgo se sitúa entre el 2%-4%, mientras que en el caso de familiares de primer grado el riesgo aumenta hasta 10%-15%. En el caso de gemelos monocigóticos el riesgo se encuentra en torno al 45% (Pacheco and Raventos, 2004; Schwab and Wildenauer, 2013). Estas cifras puede variar según antecedentes de migración, vivir en entornos urbanos, u otros factores psicosociales adversos (Brown, 2011).

Aunque históricamente se ha aceptado que la esquizofrenia afecta por igual a ambos sexos (Wyatt et al., 1988), estudios más recientes apuntan que la incidencia de la enfermedad podría ser ligeramente superior en hombres, estimándose una ratio varón/mujer de 1,4 (Aleman et al., 2003; McGrath et al., 2008). Por otro lado, también se han hallado diferencias en cuanto a la edad de inicio de la enfermedad, mientras que la mayor parte de los varones desarrolla la esquizofrenia entre los 15 y 25 años, en el caso de las mujeres el período de inicio con más riesgo está entre los 25 y 35 años (Hafner et al., 1994), con otro pico de inicio de la enfermedad hacia los 45 años (Usall, 2011).

En cuanto a la etiopatogenia de la esquizofrenia, ésta ha sido explicada mayormente desde la hipótesis del neurodesarrollo, según la cual, tanto las alteraciones biológicas como otras características de la enfermedad estarían ya presentes mucho antes de las manifestaciones clínicas de ésta (Fatemi and Folsom, 2009). Existe una gran cantidad de estudios que encuentran en esta teoría una buena explicación a sus hallazgos, relacionando por ejemplo la esquizofrenia con factores pre y perinatales (Geddes and Lawrie, 1995; Zornberg et al., 2000), alteraciones genéticas (Fan and Sklar, 2005; Williams et al., 2003), anomalías físicas menores (Weinberg et al., 2007) o déficits en determinadas habilidades sociales y cognitivas (Keefe et al., 2006; Reichenberg et al., 2010). Sin embargo, hay otros aspectos de la enfermedad, como las alteraciones morfológicas de algunas áreas del cerebro (Lawrie, 2002), alteraciones en la conectividad (Woodward et al., 2011) o alteraciones químicas (Gupta and Kulhara, 2010) que no se pueden explicar mediante la hipótesis del neurodesarrollo y que apoyarían la idea de que la esquizofrenia sigue un curso degenerativo que afecta a la pérdida de la función neurológica y al deterioro del comportamiento (Pino et al., 2014). Son varios los autores que recientemente abogan por concebir la patogenia de la esquizofrenia como un trastorno del neurodesarrollo progresivo, caracterizado por un inicio perinatal, una progresión hasta alcanzar un umbral crítico, que causa pérdida progresiva de masa cerebral así como un deterioro cognitivo y funcional y por lo tanto

asumiendo también un componente neurodegenerativo (Pino et al., 2014; Rapoport and Gogtay, 2011; Woods, 1998).

1.3.1. Alucinaciones auditivas: síntoma clave en la esquizofrenia

Las alucinaciones auditivas (AA) son uno de los síntomas principales de esquizofrenia. Definidas como la experiencia de “oír voces” en ausencia de un estímulo externo que las provoque, éstas aparecen en el 60-80% de los pacientes con esquizofrenia (Hugdahl, 2015) y a menudo producen malestar, incapacidad funcional y alteraciones en la conducta (Nayani and David, 1996). Además, en aproximadamente un 30% de los pacientes que experimentan este tipo de alucinaciones, éstas son refractarias al tratamiento farmacológico (Shergill et al., 1998). Aunque las alucinaciones auditivas son un síntoma clave en la esquizofrenia, también pueden aparecer en otras enfermedades psiquiátricas (Tracy and Shergill, 2013) o incluso en población mentalmente sana bajo ciertas condiciones como estar sometido a altos niveles de estrés o privación de sueño (Beavan et al., 2011; Laroi et al., 2012). La diferencia más comúnmente reportada entre alucinaciones auditivas en población clínica y no clínica radica en el componente emocional de la voz (van Tol et al., 2014), teniendo una valoración emocional negativa de la voz, un valor predictivo del 88% a favor de la presencia de enfermedad psicótica (Daalman et al., 2011).

Fenomenológicamente, la naturaleza de las alucinaciones auditivas puede ser muy heterogénea (Andreasen and Flaum, 1991), implicando una o varias voces que pueden ser de personas conocidas o desconocidas, desde sonidos simples o palabras aisladas hasta conversaciones enteras; pueden tratarse de simples comentarios o llegar a dar órdenes concretas. Son pocos los casos en los que estas órdenes implican hacer daño a los demás o a uno mismo, por lo general, se tratan de comentarios o incluso conversaciones entre varias voces sobre el comportamiento del paciente. En general, estas alucinaciones suenan como voces “comunes” con características de tono, volumen y acento bien definidas (Laroi et al., 2012). Otros aspectos más cuantitativos como la frecuencia, duración, nivel de malestar o respuesta al tratamiento también pueden variar notablemente entre individuos o incluso en un mismo individuo (Tracy and Shergill, 2013).

Como hemos dicho anteriormente, las alucinaciones auditivas producen un elevado malestar emocional y en muchos casos pueden llegar a impedir el funcionamiento

normal del individuo, además, son indudablemente, el tipo de alucinación más común en esquizofrenia, lo cual ha influido en el hecho de que exista un gran número de trabajos que han intentado dilucidar los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a este fenómeno.

A lo largo de las últimas dos décadas ha habido un crecimiento exponencial del uso de las técnicas de neuroimagen para examinar los mecanismos neuronales que están comprometidos en la esquizofrenia. En el caso de las alucinaciones auditivas, aunque los estudios de neuroimagen han permitido un acercamiento al conocimiento de las regiones y circuitos cerebrales implicados, todavía no existe suficiente evidencia para comprender de una forma completa el sustrato neurobiológico de éstas (Allen et al., 2012, 2008).

Estudios estructurales

Estudios de neuroimagen estructural mediante *Voxel Based Morphometry* (VBM) han mostrado que las AA están asociadas a una reducción de volumen de materia gris en el giro temporal superior (en ocasiones incluyendo el córtex auditivo primario) y giro temporal medial (Allen et al., 2008). Estos resultados se ven apoyados por dos recientes metaanálisis basados en estudios de VBM que examinan la relación entre el volumen de materia gris en pacientes con esquizofrenia y la severidad de las AA (Modinos et al., 2013; Palaniyappan et al., 2012). A pesar de que estas alteraciones de volumen de materia gris en el córtex auditivo y en regiones relacionadas con el lenguaje parecen ser el resultado más replicado, un estudio que investigaba la relación entre la presencia de AA y cambios morfométricos a nivel de materia blanca y materia gris, ha reportado recientemente que áreas como el giro frontal inferior, giro parahipocampal y putamen, junto con el giro temporal superior, también podrían estar jugando un papel importante en el fenómeno alucinatorio (van Tol et al., 2014).

Por otro lado, en el estudio de VBM con una mayor muestra de pacientes con esquizofrenia y AA, los investigadores observaron una asociación entre la severidad de las alucinaciones y reducciones de materia gris en regiones como el giro postcentral izquierdo y el córtex cingulado posterior (Nenadic et al., 2010), región que facilita la integración de los estímulos relacionados con uno mismo (Northoff and Bermpohl, 2004). Otros dos estudios reportaron reducciones en el giro hipocampal y la amígdala, apoyando la idea de que alteraciones en estructuras del sistema límbico implicadas en la

regulación emocional, estarían asociadas con las AA (Garcia-Marti et al., 2008; Marti-Bonmati et al., 2007).

Por otro lado, estudios recientes que examinan la integridad de las fibras de materia blanca, mediante la técnica de Imagen por Tensor de Difusión, en pacientes con esquizofrenia y AA, han reportado una disminución de la anisotropía fraccional entre tractos frontotemporales (de Weijer et al., 2011) y en el fascículo arqueado bilateral entre regiones temporales posteriores y regiones anteriores del lóbulo parietal y frontal inferior (Catani et al., 2011), mostrando que podría haber una vulnerabilidad selectiva en algunas conexiones anatómicas hacia regiones temporales posteriores en los pacientes con esquizofrenia. Estos resultados se ven apoyados por un metaanálisis reciente que confirma la existencia de alteraciones en la integridad de las fibras de materia blanca en el fascículo arqueado izquierdo en pacientes con esquizofrenia y AA (Geoffroy et al., 2014). Además, estas alteraciones en la integridad de las fibras del fascículo arqueado izquierdo parecen estar específicamente asociadas a las AA y no a la esquizofrenia en general o a otras modalidades de alucinaciones (McCarthy-Jones et al., 2014). Por otro lado, otros tractos, aparte de los frontotemporales, también se han visto implicados en las AA. Concretamente, un estudio reportó una mayor integridad de las fibras de materia blanca en el cuerpo calloso, justo en el lugar donde cruzan las fibras auditivas (Hubl et al., 2004).

Estudios funcionales

A lo largo de las últimas décadas y mediante diversas técnicas como el *positron emission tomography* (PET) o la resonancia magnética funcional (fMRI) se han reportado alteraciones metabólicas y funcionales, especialmente en áreas relacionadas con el lenguaje, en estudios de pacientes con esquizofrenia y alucinaciones auditivas (Allen et al., 2008). Recientemente, un metaanálisis de 10 estudios que investigaban la activación cerebral durante las AA tanto con PET como con fMRI, reportó que éstas provocaban un incremento de la actividad en toda una serie de regiones frontotemporales como el área de Broca, ínsula anterior, giro precentral, giro temporal superior, giro temporal medial, hipocampo y región parahipocampal (Jardri et al., 2011). A pesar de la variabilidad de los patrones de activación entre los diferentes estudios, este metaanálisis pudo demostrar la implicación de un circuito alterado formado por áreas frontales relacionadas con la producción, áreas temporoparietales

más relacionadas con la percepción del lenguaje (Allen et al., 2008; Shergill et al., 2000), así como áreas hipocampales y parahipocampales y cuya alteración podría provocar una activación inadecuada de áreas del lenguaje durante las AA (Shergill et al., 2000). Por otro lado, estudios cognitivos con paradigmas experimentales, han reportado activaciones más atenuadas en regiones temporales, córtex cingulado, área premotora, cerebelo y regiones subcorticales en pacientes alucinadores respecto a los no alucinadores (Allen et al., 2008). Recientemente, unos pocos estudios han empezado a investigar los correlatos neurobiológicos de las características emocionales asociadas a las AA (Escarti et al., 2010; Kang et al., 2009). El primero de ellos, mediante el uso de un paradigma auditivo emocional, reportó una menor activación de la amígdala y del hipocampo en aquellos pacientes alucinadores respecto a los no alucinadores (Kang et al., 2009). Sin embargo, posteriormente, un estudio similar obtuvo resultados opuestos, reportando un aumento de la actividad en el giro parahipocampal y en la amígdala en aquellos con esquizofrenia y AA (Escarti et al., 2010). Por otro lado, otros estudios han identificado que características fenomenológicas como el volumen o el grado de realismo de las voces estaban relacionadas con cambios funcionales y anatómicos en algunas regiones cerebrales (Raij et al., 2009; Vercammen et al., 2011), no obstante, se necesitan de más estudios para poder entender la relación entre las características fenomenológicas de las voces y su correlato neurobiológico.

2. Default Mode Network (DN)

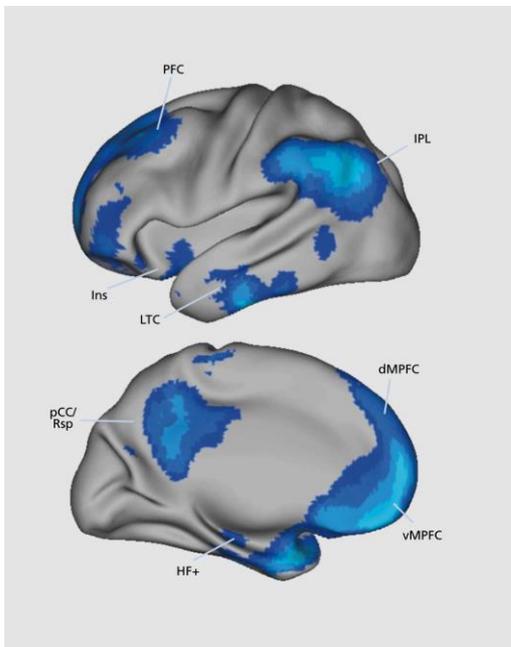
2.1. Concepto

La DN es una red cerebral formada por una serie de regiones que se activan conjuntamente cuando los individuos están pensando “libremente”, cuando recuerdan el pasado, imaginan eventos futuros o incluso cuando están considerando perspectivas y pensamientos de otras personas. Las áreas activadas muestran además una correlación funcional intrínseca entre ellas, las cuales están conectadas directa o indirectamente por proyecciones anatómicas (Buckner et al., 2008).

2.2. Regiones anatómicas

La anatomía de la DN ha sido caracterizada utilizando diferentes técnicas de neuroimagen, en sus orígenes, fue observada mediante estudios de PET, donde se

comparaban periodos de actividad con periodos de no actividad y donde se podían identificar una serie de regiones que aparecían activadas en los periodos libres de tarea (Mazoyer et al., 2001; Shulman et al., 1997). Más adelante, estudios de resonancia magnética funcional, incluyendo estudios de conectividad funcional, también revelaron una anatomía similar de la DN (Greicius and Menon, 2004; Greicius et al., 2003). Según los resultados convergentes de las diferentes aproximaciones, las principales regiones que forman la DN serían las siguientes: córtex prefrontal dorsomedial (dMPFC), córtex prefrontal ventromedial (vMPFC), córtex cingulado posterior (PCC) / córtex retrosplenial (Rsp), precúneo, lóbulo parietal inferior (IPL), formación hipocampal (HF) y córtex lateral temporal (LTC) (Buckner et al., 2008).



Áreas que forman la *Default Mode Network*. Figura de Randy L. Buckner, PhD The brain's default network: origins and implications for the study of psychosis. *Dialogues Clin Neurosci*.

2.3. Historia de su descubrimiento

En 1979, David Ingvar fue el primer fisiólogo en aportar resultados de neuroimagen del cerebro en reposo y señalar la consistencia en los patrones de actividad en zonas específicas del cerebro. Mediante la técnica basada en la inhalación de xenón 133 para medir el flujo sanguíneo cerebral, Ingvar y sus colegas observaron que se alcanzaban altos niveles de actividad frontal en estados de reposo. Ingvar propuso que este patrón de hiperactividad frontal correspondía a actividad indirecta, espontánea, el trabajo que el cerebro hace “cuando se le deja tranquilo” (Ingvar, 1985, 1979). El trabajo de Ingvar

aportó en primer lugar, y en consonancia con los trabajos de Hans Berger (1931), que el cerebro no está inactivo cuando está en reposo y por tanto, persiste la actividad cerebral en ausencia de tarea. En segundo lugar, las investigaciones de Ingvar sugirieron que el incremento de actividad en estados de reposo estaba localizado en regiones específicas que incluían prominentemente el córtex prefrontal.

Las ideas de Ingvar quedaron sin explorar durante una década hasta que los estudios de neuroimagen mediante la técnica de PET fueron ganando protagonismo. El PET demostraba tener una mayor resolución y sensibilidad hacia estructuras cerebrales profundas que las metodologías anteriores. A mediados de los años 90, se realizaron varias docenas de estudios de neuroimagen donde se examinaba la percepción, lenguaje, atención y memoria. Habitualmente se obtenían también escáneres del cerebro en estado de reposo para así obtener una comparativa que hiciera de control. Fue a partir de entonces cuando los investigadores empezaron a advertir que había regiones cerebrales que estaban más activas en condiciones de reposo que durante la realización de la tarea. En 1995, Andreasen y sus colegas hipotetizaron que la memoria autobiográfica (objetivo de la condición experimental de su estudio), implicaba de forma inherente pensamientos internamente dirigidos muy parecidos a los que se generan en estados de reposo (sin tarea) (Andreasen et al., 1995). Por este motivo, exploraron ambas condiciones, reposo y tarea de memoria autobiográfica así como también una tercera condición, que utilizaron como control, que no implicaba ni el reposo ni la memoria episódica. Sus resultados mostraron que en las condiciones de memoria y reposo estaban comprometidas las mismas regiones cerebrales en comparación con la condición de control. A partir de este estudio, Andreasen y sus colaboradores constataron en primer lugar que el estado de reposo es bastante activo y consiste en una mezcla de recuerdos pasados que vagan libremente, planes futuros y otros pensamientos y experiencias personales. En segundo lugar, los análisis de la actividad cerebral durante el estado de reposo revelaron la implicación de regiones prefrontales, córtex cingulado posterior y corteza retrosplenial. Estudios posteriores confirmaron que estas regiones eran elementos centrales del principal sistema cerebral que consistentemente se activa en los humanos durante estados mentales no dirigidos. Posteriormente, un par de meta-análisis (Mazoyer et al., 2001; Shulman et al., 1997) revelaron una remarcable consistencia en un grupo de regiones que estaban más activas durante condiciones de tarea “pasiva” que durante un gran número de condiciones de tarea “dirigida”. Mazoyer, por su parte, quiso explorar el contenido de los pensamientos espontáneos. Su

investigación apuntó que el estado de reposo estaba asociado a una actividad mental que incluía generación y manipulación de imágenes mentales, recuerdos autobiográficos de experiencias pasadas, basadas en la memoria episódica y en la realización de planes futuros (Mazoyer et al., 2001).

Fue en 2001 y de la mano de una serie de publicaciones de Raichle, Gusnard y colaboradores cuando se ofreció una explicación definitiva de lo que era la DN, emergiendo así, un área de investigación propia de esta red. Estos autores dejaron claro que la DN debería ser estudiada como un sistema neurobiológico fundamental con propiedades cognitivas y fisiológicas que lo distinguen de otros sistemas (Gusnard et al., 2001a, 2001b; Raichle et al., 2001).

2.4. Funciones

Una experiencia común en los seres humanos es nuestra activa vida mental interna, ya que ante la ausencia de una tarea que demande nuestra plena atención, nuestra mente tiende a ir de un pensamiento a otro, rememorando eventos pasados, imaginando acontecimientos futuros, o pensando en ideas que poco tienen que ver con nuestro entorno inmediato. El hecho de que la DN se muestre más activa en aquellos periodos en los que los individuos estamos libres de una tarea cognitiva concreta, puede hacer pensar que esta red podría jugar un papel mediador en los procesos de cognición espontánea que acabamos de mencionar. Sin embargo, las correlaciones anatómicas de la DN, sobre todo a nivel de las áreas parietales posteriores, sugieren otro posible rol de la DN consistente en monitorizar el ambiente externo del individuo cuando su atención está “relajada”. En este sentido por tanto, encontramos dos hipótesis principales en relación al posible papel de la DN, por un lado tendríamos la hipótesis de la DN como de la red encargada de vigilar el ambiente externo del individuo (la “hipótesis centinela”), y por otro, la DN como mediadora de los procesos cognitivos espontáneos (Buckner et al., 2008).

La hipótesis de la DN como centinela

Una vez definidas las áreas que forma la DN, Raiche, Shulman y otros autores sugirieron la DN podía jugar un papel a la hora de vigilar/supervisar lo que sucede en el entorno, otorgándole así una función adaptativa (Gilbert et al., 2007; Raichle et al., 2001; Shulman et al., 1997). Esta hipótesis se basa en que la diferencia más crítica entre

estados que implican tarea cognitiva (y por tanto, una desactivación de la DN), y estados libres de tarea (que implican un aumento de la actividad de esta red), radica en la forma en la que se presta atención al “mundo exterior”. Típicamente las tareas activas requieren una focalización de la atención en los estímulos centrales o en otro tipo de señal predecible. Por el contrario, las condiciones pasivas permiten que el individuo “esté atento” en mayor o menor medida al entorno exterior; lo cual se ha conceptualizado como “estar en modo exploratorio” (Shulman et al., 1997) o en “modo de vigilancia” (Gilbert et al., 2007). En este sentido, se hipotetiza que la DN estaría facilitando una focalización de la atención amplia pero de baja intensidad cuando -al igual que un centinela- vigilamos/supervisamos el “mundo exterior” a la espera de sucesos inesperados. Esta hipótesis otorgaría a la DN una importante función evolutiva, por la cual regiones como el córtex cingulado posterior y el precúneo serían responsables de procesar información del entorno provocada por posibles estímulos inesperados. En esta hipótesis, el córtex prefrontal medial estaría implicado en la integración de procesos emocionales y cognitivos que influirían en la toma de decisiones. Esta hipótesis sin embargo, no tiene en cuenta la presencia en la red de estructuras muy relacionadas con la memoria, como es el caso del hipocampo.

La hipótesis de la DN como mediadora de los procesos cognitivos espontáneos

Esta hipótesis otorga a la DN un rol principalmente cognitivo, formando parte de toda una serie de procesos mentales como la generación y la manipulación de imágenes mentales, recuerdo de experiencias pasadas basados en la memoria episódica, imaginar planes futuros, etc. Esta hipótesis propone que estos procesos introspectivos espontáneos son los que provocan la actividad en la DN (Binder et al., 1999; Buckner et al., 2008; Mazoyer et al., 2001).

Apoyando esta teoría, encontramos que recientes estudios de neuroimagen han relacionado positivamente la actividad de la DN con los procesos mentales espontáneos (Mason et al., 2007; McKiernan et al., 2006; Vanhaudenhuyse et al., 2011; Wang et al., 2009). Un trabajo observó una mayor actividad de la DN en aquellos individuos que reportaron haberse “distráido” durante la realización de una tarea atencional sostenida, sobretodo cuando los participantes no eran conscientes de que su mente estaba distraída o divagando (Christoff et al., 2009). Más recientemente, un estudio observó que tanto la DN como la cognición espontánea correlacionaban negativamente con la dificultad de ejecutar una tarea cognitiva; de forma que a menor dificultad de la tarea, mayor

tendencia a la cognición espontánea y por tanto una mayor actividad de la DN (McKiernan et al., 2006; McVay and Kane, 2010). Finalmente, un conjunto de trabajos observó que tanto los pensamientos espontáneos, como la actividad de la DN, predicen un peor rendimiento en toda una serie de tareas cognitivas (Buckner et al., 2008; McVay and Kane, 2010; Smallwood and Schooler, 2006), siendo la única tarea que se beneficia de una mayor activación de la DN, la recuperación de memoria episódica (Daselaar et al., 2009; Kim et al., 2010; Vannini et al., 2011).

Aunque los estudios arriba mencionados apoyan la hipótesis de la DN como mediadora de los procesos cognitivos espontáneos, algunos de ellos destacan las consecuencias desadaptativas de la actividad de la DN y por tanto de los pensamientos espontáneos durante la realización de tareas cognitivas. No obstante, existen líneas de evidencia que sugieren que tanto la DN como los pensamientos espontáneos deben tener una función adaptativa (Buckner et al., 2008; Christoff et al., 2009). Por un lado, estaría la alta frecuencia con la que los pensamientos espontáneos ocupan nuestra mente, aproximadamente entre el 30-50% del tiempo de la vida diaria (Killingsworth and Gilbert, 2010). Por otro lado, tendríamos la naturaleza de estos pensamientos, que suelen ser de alta relevancia personal sobre el presente o el futuro de uno mismo (Binder et al., 1999; Mazoyer et al., 2001).

Debido a la falta de consenso a la hora de establecer las funciones de esta red, Andrews-Hanna en 2010 realizó una serie de estudios enfocados a resolver las discrepancias entre ambas hipótesis (Jessica R Andrews-Hanna et al., 2010a). Los resultados de este trabajo reforzaban la idea de que la actividad de la DN durante estados “pasivos” refleja pensamientos internos espontáneos, apoyando así la segunda de las hipótesis. Además, la autora sugirió que esta vinculación o este “enganche” tan frecuente a los pensamientos espontáneos podría permitir a los seres humanos construir y simular escenarios alternativos, organizar mentalmente sus planes, prepararse para lo que pueda ocurrir, estructurar y organizar los acontecimientos del día a día, promoviendo la consolidación de los acontecimientos personales más relevantes en la memoria a largo plazo. Según Andrews-Hanna, estos procesos de simulación serían facilitados por el lóbulo temporal medial (MTL) que dinámicamente interactúa con regiones corticales dentro y fuera de la DN (Andrews-Hanna, 2012).

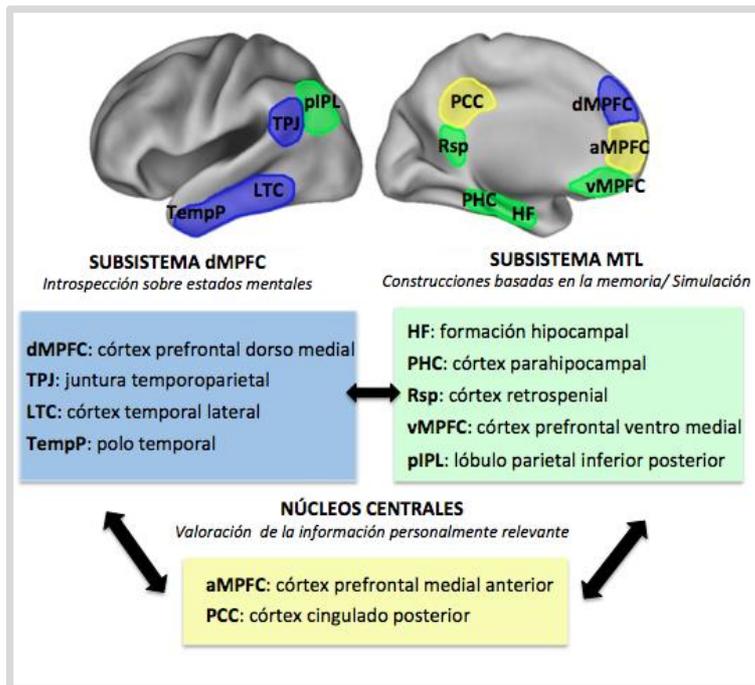
2.4.1. Subsistemas MTL y dMPFC

Con el fin de establecer qué contribución tiene la DN en los procesos de pensamiento espontáneo, la misma autora realizó una detallada caracterización de la DN mediante análisis de conectividad funcional de las fluctuaciones de baja frecuencia combinado con análisis clúster-jerárquicos y estudios de tarea. Los resultados, llevaron a la conclusión de que distintos componentes de la DN contribuyen de manera diferente a los procesos cognitivos espontáneos, y que existen dos subsistemas dentro de la DN que interactúan cuando los individuos no están centrados en una tarea cognitiva que requiera de su atención (J R Andrews-Hanna et al., 2010b).

Los resultados de sus análisis de conectividad funcional revelaron una estrecha correlación entre una serie de regiones de la DN. Mediante los estudios de fMRI de tarea, vieron que esta serie de regiones estaban más activas cuando los individuos hacían predicciones sobre su propio futuro. La autora lo llamó subsistema del lóbulo temporal medial (MTL) y estaría formado por las siguientes áreas: formación hipocampal (HF), córtex parahipocampal (PHC), córtex retrosplenial (Rsp), córtex prefrontal ventromedial (vMPFC) y lóbulo parietal inferior posterior (pIPL) (J R Andrews-Hanna et al., 2010b). Una reciente revisión sobre la función adaptativa de los procesos mentales espontáneos, sugiere que el subsistema MTL se activaría con tareas que implican la recuperación de información del pasado y la construcción mental de nuevas escenas, lo que tendría una función adaptativa, de cara a una mejor predicción y un mejor comportamiento futuro (Andrews-Hanna, 2012).

Por otro lado, sus resultados también revelaron la existencia de un segundo subsistema nombrado córtex dorsomedial prefrontal (dMPFC) formado por: dMPFC, juntura temporoparietal (TPJ), córtex temporal lateral (LTC) y polo temporal (TempP), el cual se mostró más activo cuando los individuos reflexionaban sobre sus estados mentales actuales (J R Andrews-Hanna et al., 2010b). En este caso, los diferentes estudios de la revisión arriba mencionada coinciden en relacionar este subsistema con aspectos más metacognitivos, de introspección sobre los pensamientos, sentimientos y deseo propios, e incluso de los demás (Andrews-Hanna, 2012).

Ambos subsistemas estarían altamente correlacionados con dos núcleos centrales formados por el córtex prefrontal medial anterior (aMPFC) y el córtex cingulado posterior (PCC), compartiendo ambas regiones propiedades funcionales de ambos subsistemas (J R Andrews-Hanna et al., 2010b).



Subsistemas dorsomedial prefrontal y lóbulo temporal medial. Figura adaptada de Andrews-Hanna, J.R., 2012. The brain's default network and its adaptive role in internal mentation. *The Neuroscientist*.

2.5. La técnica: conectividad funcional en estado de reposo

Como hemos explicado en el apartado anterior, las áreas principales que forman la DN fueron descubiertas al observarse una mayor actividad en estas regiones durante el reposo que durante la realización de una tarea (Fox and Raichle, 2007). Sin embargo, otro tipo análisis de neuroimagen llamado conectividad funcional, reveló que las regiones que conformaban la DN operaban como una red neuronal de gran escala (Greicius et al., 2003).

Antes de introducir el concepto de conectividad funcional haremos hincapié en uno de los principios físicos que hacen posible la obtención de imágenes mediante resonancia magnética funcional.

2.5.1. fMRI y señal BOLD

La resonancia magnética funcional se basa en la premisa de que un aumento en la actividad neural de una región cerebral determinada se asocia a un aumento del flujo sanguíneo en esa región. El índice neurofisiológico que permite medir la actividad

neuronal, en fMRI, se denomina **contraste BOLD** (Blood Oxygen Level Dependent), actividad neuronal inferida a partir de los cambios dependientes del nivel de oxigenación. Este índice es posible gracias a las propiedades magnéticas de la sangre, las cuales difieren en función de su grado de oxigenación. Mientras que la sangre oxigenada es diamagnética (repulsión magnética), la sangre desoxigenada es paramagnética (atraída por campos magnéticos), lo que hace posible distinguir si las moléculas de oxígeno están adheridas o no a la hemoglobina. La señal captada mediante fMRI depende del contexto magnético y por tanto los datos obtenidos diferirán entre regiones cerebrales más o menos oxigenadas (Friston and Frith, 1995; Logothetis and Wandell, 2004).

Las imágenes por fMRI miden la actividad neuronal a través del cambio en el flujo sanguíneo asociado, y aunque la dinámica temporal es más lenta que la de la actividad eléctrica neuronal, la fMRI puede detectar cambios de muy corta duración en la actividad neuronal, lo que junto con la alta resolución espacial que posee, hacen de esta técnica una herramienta poderosa para la investigación en neurociencias.

2.5.2. Conectividad funcional

Durante muchos años, los estudios mediante resonancia magnética funcional han servido para asociar topografía cerebral y funciones cognitivas específicas. No obstante, la concepción de que en el cerebro existen módulos anatómicos funcionales, en los que cada región está asociada a una determinada función, ha ido evolucionando hacia la idea de que la mayoría de funciones cognitivas se basan en una actividad coordinada entre regiones cerebrales distintas y anatómicamente separadas. Esta idea de que el cerebro funciona mediante circuitos dinámicos neuronales es lo que ha llevado a definir el concepto de **conectividad cerebral**, por cual el cerebro humano funcionaría como una compleja red de regiones interconectadas funcional y estructuralmente, y a inspirar las nuevas teorías de organización funcional y anatómica del cerebro humano: el conectoma (Castellanos et al., 2013).

En el caso de la esquizofrenia, la hipótesis sobre que su fisiopatología estaría más asociada a una disfunción en la conectividad, entre varias zonas del cerebro, que a una alteración en una estructura en particular data de más de 100 años; cuando Bleuler (1911) sugirió que este trastorno podía estar causado por una disfunción en la integración de los procesos cognitivos. La intuición de Bleuler ha sido conceptualizada

más adelante dentro de un contexto neurobiológico, que propone una disfunción en la conectividad anatómica y funcional entre diferentes áreas cerebrales, como correlato neurobiológico de la disfunción cognitiva (Friston and Frith, 1995; Friston, 1999).

A nivel anatómico, la conectividad cerebral hace referencia a la red de conexiones físicas (tractos de materia blanca) que conectan diferentes regiones cerebrales. Una de las técnicas de neuroimagen más apropiadas para el estudio de estas redes de conexiones físicas así como de sus atributos biofísicos estructurales asociados, es la imagen por tensor de difusión (Hasan et al., 2011).

Por otro lado, la conectividad funcional hace referencia a la correlación temporal de la actividad neuronal entre diferentes áreas del cerebro (Friston and Frith, 1995). Aunque el concepto de conectividad funcional está definido en base a correlaciones temporales entre dos o más regiones alejadas en el espacio, estas correlaciones o sincronizaciones son resultado de conectividades directas o indirectas entre neuronas o grupos neuronales. (Greicius et al., 2009). Esta actividad neuronal sincronizada es medida partir del contraste BOLD, que muestra fluctuaciones espontáneas de baja frecuencia ($< 0.1\text{Hz}$), que corresponden a una actividad intrínsecamente generada por el cerebro (Fox and Raichle, 2007).

Durante mucho tiempo, esta actividad espontánea no atribuible a ningún paradigma experimental, ha sido vista como “ruido” aleatorio de muy bajas frecuencias, siendo así excluida y desaprovechada (Proal et al., 2011). No obstante, esta actividad del cerebro resulta interesante no solamente porque consume entre un 60% y un 80% de la energía total demandada por el cerebro (Fox and Raichle, 2007; Shulman et al., 2004), sino porque revela que zonas cerebrales espacialmente separadas muestran un mismo patrón de contraste BOLD (Biswal et al., 1995).

Los primeros estudios en mostrar esta correlación del contraste BOLD en diferentes áreas cerebrales vinieron de la mano del equipo de Biswal en 1995. Ellos, observaron unas fluctuaciones espontáneas de la señal BOLD, medidas en el córtex somatomotor izquierdo, que estaban específicamente correlacionadas con fluctuaciones espontáneas del córtex somato motor derecho y con otras áreas motoras mediales, en ausencia de comportamiento motor manifiesto (Biswal et al., 1995).

La coherencia del sistema somato motor en su actividad espontánea se ha replicado muchas veces, demostrando que existen muchos otros sistemas neuroanatómicos que son también coherentes en su actividad espontánea (Cordes et al., 2000; Hampson et al., 2002; Seeley et al., 2007). Además, las áreas que muestran una sincronía en las

fluctuaciones de baja frecuencia de la señal BOLD, en estado de reposo, comparten también una funcionalidad (Smith et al., 2009). En 2006, Damoiseaux identificó varios patrones de conectividad funcional formados por regiones implicadas en la función motora, visual, funcionamiento ejecutivo, procesamiento auditivo, memoria y la que en este caso es objeto de nuestro estudio, la red de modo por defecto, DN (Damoiseaux et al., 2006).

Es importante destacar que el fenómeno observado por Biswal, funcionalmente vinculado a estados pasivos, y el hecho de que exista una red que se activa en estado de reposo, no están relacionados entre sí. Si bien, ambos fenómenos pueden observarse en estado de reposo, numerosas publicaciones han hecho hincapié en clarificar las diferencias entre ambos. (Binder et al., 1999; Buckner et al., 2008; Fox and Raichle, 2007). En definitiva, mientras que la actividad intrínseca cerebral existe en todo el cerebro, la DN es uno más de los circuitos funcionales que pueden identificarse mediante análisis de conectividad funcional.

Aunque la conectividad funcional puede estudiarse mediante fMRI durante la ejecución de tareas, la fMRI en reposo (R-fMRI) es la técnica más utilizada hasta la fecha para tratar de entender la actividad intrínseca generada por el cerebro humano (Rogers et al., 2007).

2.5.2.1. Ventajas del estudio de la CF en reposo

Estudiar la conectividad funcional mediante el estado de reposo es una aproximación relativamente nueva que aporta muchas ventajas (Proal et al., 2011). En primer lugar, el hecho de no requerir de la aplicación de ningún paradigma de estimulación, hace que la fMRI pueda aplicarse a muchas poblaciones clínicas como niños, pacientes con deterioro cognitivo, parálisis, problemas auditivos, o afasias, que antes se habrían excluido (Shimony et al., 2009). Por otro lado, al contrario de lo que ocurre en los estudios de tarea que requieren una adquisición específica para cada una de las funciones que pretende analizar, en los estudios fMRI en reposo se pueden estudiar distintos sistemas cerebrales en una misma adquisición (Fox and Raichle, 2007). Además, se ha demostrado que no solo se pueden analizar diferencias grupales en grandes poblaciones de sujetos sino también adquirir valores individuales (Cox et al., 2010), y por tanto, diferencias a nivel individual. Estudios recientes han demostrado

también, que esta técnica es consistente en la evaluación de estudios longitudinales (a corto y a largo plazo) además de la reproducibilidad entre sujetos (Meindl et al., 2010; Shehzad et al., 2009) y a través de diversos laboratorios (Biswal et al., 2010). Otra de las grandes ventajas es que puede servir como biomarcador de cambios funcionales en todas las etapas del desarrollo de la vida de un sujeto (Dosenbach et al., 2010). La R-fMRI ha permitido observar que los patrones de conectividad locales que se observan comúnmente en niños van distribuyéndose con el tiempo y van siendo remplazados por conexiones más focales cercanas y por la emergencia de conexiones distantes (Dosenbach et al., 2007). También se ha observado que la conectividad funcional entre regiones corticales y subcorticales disminuye progresivamente con la edad (Supekar et al., 2010).

Todas estas ventajas hacen que los estudios de R-fMRI permitan estudiar la conectividad funcional cerebral de una forma más completa que la que se obtendría mediante los estudios de fMRI de tarea. Además, el hecho de que en la actualidad muchas enfermedades del sistema nervioso central se conciben como disfunciones en la conectividad cerebral (Calhoun et al., 2009), hace que ésta técnica haya despertado mucho interés a la hora de estudiar enfermedades neuropsiquiátricas (Proal et al., 2011).

2.5.2.2. Método de análisis región semilla

Existen varias herramientas analíticas para abordar el estudio de la actividad espontánea cerebral, el análisis de componentes independientes (ICA) (Beckmann et al., 2005), el análisis de agrupamiento jerárquico (Bullmore and Sporns, 2009; Cordes et al., 2002), o la técnica de análisis región semilla, utilizada en los dos trabajos que conforman esta tesis. Esta última metodología, es muy útil cuando se parte de una hipótesis. En nuestro caso, al pretender observar hasta qué punto los subsistemas de la DN propuestos por Andrews Hanna (J R Andrews-Hanna et al., 2010b) están afectados en las diferentes poblaciones clínicas que aquí se estudian, el método de análisis región semilla se nos presenta como una de las técnicas de análisis de CF más adecuadas. Esta metodología correlaciona las series temporales de la señal BOLD de una región determinada con las series temporales de todas las demás regiones del cerebro, produciendo con ello un mapa de conectividad funcional, que define las conexiones funcionales de la región cerebral predefinida (Biswal et al., 1997; Cordes et al., 2000; Jiang et al., 2004). A esta región de interés se la denomina habitualmente «semilla». Aparte de tratarse de una

técnica sencilla, sensible y fácil de interpretar, la principal ventaja de este método respecto a otros métodos es que este enfoque aporta una imagen clara de las regiones con las que la región semilla está conectada funcionalmente.

3. Alteraciones de la DN en Esquizofrenia

Muchas enfermedades neuropsiquiátricas están caracterizadas por alteraciones en los procesos de pensamiento, de recuerdo, conciencia de uno mismo y “insight”, los cuales están asociados a la DN. Esta relación, junto con la facilidad con la que se puede medir la actividad de la DN, ha hecho que exista un gran número de publicaciones que reportan alteraciones de esta red en enfermedades como la esquizofrenia (Garrity et al., 2007), la depresión (Greicius, 2008), o el trastorno por déficit de atención (Uddin et al., 2008) entre otras. El estudio de la esquizofrenia ofrece un ejemplo clínico muy interesante de disfunción en la DN, ya que entre otros síntomas, la esquizofrenia está asociada con patrones de pensamiento desorganizado o déficits cognitivos, siendo muchos los estudios que han reportado tanto una hiperactividad de la red así como alteraciones en la conectividad funcional de la misma.

Estudios de tarea: fallo en la desactivación de la DN

En el caso de la esquizofrenia, diversos estudios de neuroimagen han reportado de forma consistente una hiperactividad de la DN durante la realización de una amplia variedad de tareas cognitivas (Garrity et al., 2007; Jeong and Kubicki, 2010; Meyer-Lindenberg et al., 2005; Pomarol-Clotet et al., 2008; Whitfield-Gabrieli et al., 2009). Además, a medida que aumenta la demanda de memoria de trabajo en la realización de una tarea cognitiva, mayor es la desactivación de la DN en individuos sanos, hecho que no sucede en los pacientes con esquizofrenia (Meyer-Lindenberg et al., 2005; Pomarol-Clotet et al., 2008; Whitfield-Gabrieli et al., 2009). Esta menor desactivación de la DN en los pacientes con esquizofrenia puede ser interpretada como un fallo a la hora de dirigir la atención hacia la tarea que están llevando a cabo, que consecuentemente llevaría a una peor ejecución de la tarea en cuestión (Whitfield-Gabrieli et al., 2009). En una reciente publicación, se sugirió que la disfunción de la DN podía estar asociada también a los síntomas positivos de la enfermedad. Partiendo de la hipotética contribución de la DN en los procesos cognitivos “internos”, los autores sugirieron que una constante sobreactivación de la DN podría llevar a una focalización exagerada en

los pensamientos y sentimientos de uno mismo, así como a una integración ambigua entre nuestros propios pensamientos y lo que ocurre alrededor (Buckner, 2013; Whitfield-Gabrieli and Ford, 2012).

Estudios de conectividad funcional en reposo

El hecho de que mediante el análisis de la conectividad funcional se pudiera definir la DN representó un hallazgo relevante (Greicius et al., 2003), tanto a nivel técnico como a nivel conceptual. Al ver que los análisis de conectividad funcional podían revelar redes que incluyen sistema límbico y córtex de asociación, se demostró el potencial que tenía el método para describir diversos sistemas cerebrales. A nivel conceptual, dichas observaciones sugerían que la DN se comporta como un sistema cerebral coherente, mientras que hasta la fecha, se creía que se trataba de un conjunto de regiones que se activaban durante estados pasivos (Gusnard et al., 2001b).

La conectividad funcional en estado de reposo de la DN ha sido ampliamente estudiada en pacientes con esquizofrenia, reportando en la mayoría de los casos, una conectividad funcional alterada. Estos resultados sin embargo, son variables, reportando hiperconectividad e hipoconectividad entre regiones de la DN y regiones no pertenecientes a la DN. La siguiente tabla muestra una relación de los estudios mediante R-fMRI, de CF de la DN que se han llevado a cabo en pacientes con esquizofrenia.

Estudio	Muestra (Controles / Pacientes)	Método análisis CF	Resultados (pacientes comparado con controles)
(Bluhm et al., 2007)	17/17	Semilla	↓CF entre PCC MPFC, córtex parietal lateral y cerebelo
(Zhou et al., 2007)	18/18	Semilla	↑CF entre las regiones de la DN
(Jafri et al., 2008)	25/29	ICA	↑CF de las componentes de la DN con componentes de otras redes
(Whitfield-Gabrieli et al., 2009)	13/13	Semilla	↑ CF del MPFC y PCC
(Mannell et al., 2010)	16/16	Semilla	↑CF del PCC
(Skudlarski et al., 2010)	27/27	Agrupación jerárquica	↑CF de la DN

(Salvador et al., 2010)	40/40	Semilla	↑CF entre córtex frontal medial/orbital con ganglios basales, ínsula y PFC
(Rotarska-Jagiela et al., 2010)	16/16	ICA	↓CF en PCC y hipocampo
(Ongur et al., 2010)	15/14	ICA	↑CF DN en PFC y ganglios basales; ↓CF DN en córtex cingulado anterior
(Woodward et al., 2011)	61/42	Semilla	↑CF del PCC con PFC y córtex temporal lateral
(Chai et al., 2011)	15/16	Semilla	↓ de la anti correlación entre MPFC y PFC dorsolateral
(Camchong et al., 2011)	29/29	ICA	↓ CF en MPFC y córtex cingulado anterior
(Wolf et al., 2011)	10/14	ICA	Sin diferencias
(Mingoia et al., 2012)	25/25	ICA	↑CF en giro temporal y frontal; ↓CF en córtex frontal medial y superior
(Khadka et al., 2013)	118/70	ICA	↓ CF en giro cingulado posterior
(Mamah et al., 2013)	33/25	Semilla	Sin diferencias
(Orliac et al., 2013)	26/26	ICA	↓CF en córtex paracingulado derecho
(Wang et al., 2014)	60/60	Semilla	↓ CF entre cerebelo , tálamo córtex cingulado anterior y giro frontal medial.
(Chang et al., 2014)	22/24	ICA	↓ CF entre regiones de la parte más anterior de la DN
(Zhang et al., 2014)	26/28	Semilla	↓ CF entre TPJ y PCC
(Pankow et al., 2015)	42/41	Semilla	↓CF entre giro temporal superior y polo temporal superior

El hecho de que la esquizofrenia sea una enfermedad altamente heterogénea, no sólo en cuanto a la presentación clínica sino también en relación a la evolución o a la respuesta

terapéutica, hace difícil la interpretación y la generalización de estos resultados. Otro factor determinante que dificulta esta generalización se debe al hecho de que la mayoría de estos trabajos se han realizado con pacientes crónicos, sin fenotipos definidos y en diferentes estadios de la enfermedad. Estos factores hacen que desde un punto de vista neurobiológico sea interesante estudiar los patrones de CF de la DN en muestras fenotípicamente bien definidas, como es el caso de los pacientes con esquizofrenia y AA resistentes al tratamiento. Por otro lado, resulta interesante también conocer los patrones de CF de la DN, en el debut de la enfermedad, que nos permitirá descartar factores de confusión como la cronicidad o los efectos que la medicación prolongada puede tener en el funcionamiento correcto de esta red.

3.1. DN en primeros episodios de psicosis.

El diagnóstico de un primer episodio de psicosis es por definición muy inespecífico, ya que puede ser el debut de diferentes trastornos de evolución y pronóstico muy dispar. Sin embargo, los estudios con primeros episodios de psicosis son excelentes puntos de partida para intentar entender los mecanismos neurofisiológicos implicados en la aparición de la psicosis. Hasta la fecha, varios estudios han reportado, mediante fMRI con tarea, alteraciones en la CF en diferentes regiones cerebrales en primeros episodios de psicosis (Boksman et al., 2005; Crossley et al., 2009; Fornito et al., 2011; Schmidt et al., 2013; Woodward et al., 2009; Yoon et al., 2014, 2008). Incluso mediante R-fMRI, un estudio reportó alteraciones en la CF en multitud de regiones cerebrales (resultados no corregidos por múltiples comparaciones) (Zhou et al., 2010). Sin embargo, muy pocos se han centrado en investigar la DN en las primeras fases de la enfermedad. En 2012, en un estudio de fMRI con tarea cognitiva N-back, los pacientes con un primer episodio de psicosis mostraron un fallo en la desactivación del área prefrontal medial de la DN (Guerrero-Pedraza et al., 2012). Más recientemente, un estudio de pacientes con un primer episodio de psicosis de inicio temprano, reportó un incremento de la CF entre el giro frontal medial y otras áreas de la DN en el grupo de pacientes al compararlo con el grupo de controles sanos (Tang et al., 2013). Otros estudios recientes de primeros episodios de psicosis se han centrado más en investigar la amplitud de las fluctuaciones de baja frecuencia (Guo et al., 2015; Ren et al., 2013) o la conectividad efectiva (influencia que un sistema neuronal ejerce sobre otro) (Bastos-Leite et al., 2015; Zhang et al., 2013), por lo que a día de hoy, siguen siendo escasos los estudios

centrados en la CF de la DN en las primeras fases de la enfermedad psicótica.

3.2. DN en pacientes con esquizofrenia y alucinaciones auditivas persistentes.

Como hemos visto al inicio de este tercer apartado, la disfunción de la DN parece jugar un papel importante en la esquizofrenia, y aunque ha sido significativamente correlacionada con una mayor psicopatología (Bastos-Leite et al., 2015; Camchong et al., 2011; Garrity et al., 2007; Whitfield-Gabrieli et al., 2009; Zhang et al., 2014), poco se conoce acerca de su rol en las AA en aquellos pacientes con esquizofrenia.

En una reciente revisión sobre el efecto que las alteraciones en la CF puede tener en la presencia de AA, los autores parten de la hipótesis de que al igual de que AA surgen en ausencia de un estímulo que las provoque, un estado de reposo alterado, y por tanto una alteración en las “resting state networks”, podría ser el causante de estas AA. En este sentido, los autores hipotetizan de que las AA puedan surgir a raíz de la existencia de alteraciones en la DN, que por definición estará más activa en periodos de reposo (Alderson-day et al., 2015). Además, el abanico de funciones asociadas a esta red, incluyendo pensamiento introspectivo, memoria autobiográfica, etc..., podría explicar por qué de forma frecuente el contenido de las voces hace referencia al propio individuo (Ffytche and Wible, 2014; Vercammen et al., 2010) Hasta la fecha, encontramos en la literatura varios estudios que han investigado alteraciones en la CF en pacientes con esquizofrenia y AA, tanto mediante estudios de tarea o en reposo (Clos et al., 2014; Gavrilescu et al., 2010; Hoffman et al., 2011; Lawrie et al., 2002; Mechelli et al., 2007; Shinn et al., 2013; Sommer et al., 2012; Vercammen et al., 2010; Wolf et al., 2011). A pesar de la variedad de resultados, debida tanto a diferencias metodológicas como relativas a la muestra, a raíz de alteraciones observadas en la CF entre regiones de la DN y la corteza auditiva, Northoff y Qin (Northoff and Qin, 2011) hipotetizaron también que estas interacciones aberrantes podían inducir las AA.

Aunque algunos de los estudios arriba mencionados han observado alteraciones de la CF en regiones específicas de la DN, como la juntura temporoparietal (Vercammen et al., 2010), Córtex cingulado/precúneo (Shinn et al., 2013; Vercammen et al., 2010; Wolf et al., 2011) y hipocampo (Clos et al., 2014; Rotarska-Jagiela et al., 2010; Shinn et al., 2013; Sommer et al., 2012), un estudio que investigó varias de las redes cerebrales intrínsecas, incluida la DN, no encontró diferencias en esta red entre pacientes con esquizofrenia y AA persistentes y controles sanos (Wolf et al., 2011) En

este contexto, el segundo de los trabajos que se presentan en esta tesis tiene por objetivo arrojar un poco de luz en la comprensión del papel que esta red puede tener en la presencia de AA en pacientes con esquizofrenia.

II. Hipótesis

En esta tesis se estudia la conectividad funcional de la Default mode Network en tres grupos de pacientes (primeros episodios de psicosis, pacientes con esquizofrenia y alucinaciones auditivas resistentes al tratamiento farmacológico, y pacientes con esquizofrenia sin historia previa de alucinaciones auditivas), partiendo de las siguientes hipótesis de trabajo:

Hipótesis 1: Los pacientes con un primer episodio de psicosis presentan diferencias en la conectividad funcional de la Default mode Network en comparación con el grupo control.

Hipótesis 2: Los pacientes con esquizofrenia y alucinaciones auditivas persistentes presentan diferencias en la conectividad funcional de la Default mode Network en comparación con el resto de pacientes y con el grupo control.

Hipótesis 3: A raíz de los resultados obtenidos en el primer trabajo, en el que los pacientes con un primer episodio de psicosis presentaban alteraciones en la conectividad funcional de la Default mode Network únicamente a nivel del subsistema dMPFC, en el caso de los pacientes con esquizofrenia (con y sin AA) esperamos encontrar alteraciones a nivel de ambos subsistemas. (dMPFC y MTL).

III. Objetivos

1) Estudiar mediante R-fMRI, la CF de la DN en pacientes con un primer episodio de psicosis.

Hasta la fecha, son varios los estudios que han reportado alteraciones en la CF de la DN en pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, poco se conoce sobre si estas alteraciones están presentes desde el inicio de la enfermedad psicótica o si por el contrario, son debidas a la cronicidad o a los efectos que el tratamiento farmacológico prolongado puede tener en el correcto funcionamiento de esta red.

Uno de los objetivos de esta tesis es, por tanto, estudiar si existen alteraciones en la CF de la DN ya desde el debut de la enfermedad psicótica.

2) Estudiar mediante R-fMRI, las diferencias en la CF de la DN entre pacientes con esquizofrenia y AA persistentes y pacientes sin historia de AA

Esta tesis parte de la base de que ante la heterogeneidad de la esquizofrenia, es necesario realizar estudios con muestras fenotípicamente bien definidas, ya que desde el punto de vista de la investigación biológica, bajo un mismo diagnóstico, se pueden presentar diversidad de síntomas con probables correlatos biológicos diversos. Estudiar las diferencias entre ambas muestras de pacientes nos permitirá por un lado, observar si tal y como sugieren algunos autores (Alderson-day et al., 2015; Northoff and Qin, 2011), las alteraciones en la DN podrían estar influyendo en la presencia de AA y por otro lado, observar, si existe, un correlato biológico asociado a la presencia de la AA en aquellos pacientes con esquizofrenia.

IV. Material y métodos

Esta tesis está formada por dos artículos publicados en *Schizophrenia Research*, revista internacional indexada en las principales bases de datos bibliográficas científicas. Aunque toda la información relativa a las características de la muestra, diseño, parámetros de adquisición y post-procesado de imágenes está ampliamente descrita en cada uno de los trabajos, en este apartado se exponen los aspectos más relevantes:

Trabajo 1

La muestra del primer trabajo está compuesta por un grupo de 19 pacientes con un primer episodio de psicosis y un grupo de 19 controles sanos, sin historia previa de enfermedad psiquiátrica ni neurológica. Los pacientes fueron reclutados tanto en la Unidad de Agudos, como en consultas externas del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Ambos grupos se sometieron a una única exploración radiológica mediante fMRI. En el caso de los pacientes ésta se llevó a cabo durante los 6 primeros meses tras el debut del primer episodio psicótico. Todos los pacientes debían tener entre 18 y 35 años, con presencia de sintomatología positiva y/o negativa de menos de un año de evolución.

La adquisición de las imágenes se hizo con un escáner Philips Achiva de 3T ubicado en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Tanto el preprocesado de los datos, realizado mediante los softwares Analysis of Functional NeuroImages (AFNI) (Cox, 1996) y FMRIB Software Library (FSL) (Smith et al., 2004), como los análisis de conectividad funcional y los análisis grupales, fueron llevados a cabo en el Child Study Center de la Universidad de Nueva York. El análisis de conectividad funcional de la DN se realizó mediante la elección de 11 regiones de interés (semillas) propuestas por Andrews-Hanna (J R Andrews-Hanna et al., 2010b). El análisis grupal, se llevó a cabo mediante el software FSL (www.fmrib.ox.ac.uk) (Smith et al., 2004). Los resultados de la comparativa fueron corregidos mediante corrección de Bonferroni para cada una de las semillas examinadas.

Trabajo 2

Para este segundo trabajo se reclutaron 33 pacientes diagnosticados de esquizofrenia según criterios DSM-IV, con edades comprendidas entre los 18 y los 55 años. Todos los pacientes se reclutaron en el servicio de consultas externas del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. El reclutamiento se realizó mediante la revisión de la historia clínica y

mediante entrevista clínica realizada por psiquiatras del servicio del mismo hospital, para así confirmar que la muestra comprendía pacientes con alucinaciones auditivas resistentes al tratamiento, así como pacientes sin historia previa de AA. La resistencia al tratamiento se definió en base a la presencia diaria de AA durante el año anterior, a pesar de haber recibido tratamiento con 2 medicaciones antipsicóticas (con diferente perfil de antagonismo sobre los receptores D2) a dosis equivalentes a 600 mg/día de clozapina, y con buena adherencia al tratamiento. Por otro lado, también fueron incluidos 14 pacientes sin historia de AA y que mostraban buena respuesta al tratamiento, sin la presencia de síntomas psicóticos agudos en los 12 meses previos a la participación en el estudio. La sintomatología clínica de ambos grupos fue evaluada con la escala PANSS para síntomas positivos y negativos (Kay et al., 1987).

Finalmente se reclutó un grupo de 20 controles sanos sin historia previa de enfermedad psiquiátrica ni neurológica. Tanto los pacientes como los controles se sometieron a una exploración radiológica siguiendo el mismo protocolo del estudio.

Igual que en el estudio anterior, la adquisición de las imágenes se hizo en un escáner Philips Achiva de 3T ubicado en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. En este caso, aunque siguiendo la misma metodología que el trabajo anterior, tanto el preprocesado de los datos, realizado mediante los softwares AFNI (Cox, 1996) y FSL (Smith et al., 2004), como los análisis de conectividad funcional y los análisis grupales, fueron llevados a cabo en Port d'Informació Científica ubicado la Universitat Autònoma de Barcelona. Igual que en el estudio anterior, el análisis de conectividad funcional de la DN se realizó mediante la elección de 11 regiones de interés (semillas) propuestas por Andrews-Hanna (J R Andrews-Hanna et al., 2010b). El análisis grupal se llevó a cabo mediante el software FSL (Smith et al., 2004). Los resultados de la comparativa fueron corregidos mediante corrección de Bonferroni para cada una de las semillas examinadas.

V. Resultados

Trabajo 1

Anna Alonso-Solís, Iluminada Corripio, Pilar de Castro-Manglano, Santiago Duran-Sindreu , Manuel Garcia-Garcia, Erika Proal, Fidel Nuñez-Marín, Cesar Soutullo, Enric Alvarez, Beatriz Gómez-Ansón, Clare Kelly, F. Xavier Castellanos



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Schizophrenia Research

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

Altered default network resting state functional connectivity in patients with a first episode of psychosis

Anna Alonso-Solís ^{a,g,*}, Iluminada Corripio ^a, Pilar de Castro-Manglano ^b, Santiago Duran-Sindreu ^a, Manuel Garcia-Garcia ^c, Erika Proal ^{c,e}, Fidel Nuñez-Marín ^d, Cesar Soutullo ^b, Enric Alvarez ^a, Beatriz Gómez-Ansón ^d, Clare Kelly ^c, F. Xavier Castellanos ^{c,f}

^a Servei de Psiquiatria Institut d'Investigació en Biomedicina de Sant Pau (IIB-Sant Pau) Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental-CIBERSAM. Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

^b Clínica Universidad de Navarra, University of Navarra, Pamplona, Spain

^c Phyllis Green and Randolph Cowen Institute for Pediatric Neuroscience, NYU Langone Medical Center, New York, NY, USA

^d Unitat de Neuroradiologia Servei Radiodiagnòstic Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas-CIBERNED. Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

^e NEUROingenia Clinical and Research Center, Mexico, D.F., Mexico

^f Nathan Kline Institute for Psychiatric Research, Orangeburg, NY, USA

^g Port d'Investigació Científica, Campus UAB, Edifici D, Bellaterra, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 February 2012

Accepted 7 May 2012

Available online 26 May 2012

Keywords:

Resting state functional connectivity

First episode of psychosis

Default mode network

Schizophrenia

Dorsomedial prefrontal cortex

Default network subsystem

ABSTRACT

Background: Default network (DN) abnormalities have been identified in patients with chronic schizophrenia using "resting state" functional magnetic resonance imaging (R-fMRI). Here, we examined the integrity of the DN in patients experiencing their first episode of psychosis (FEP) compared with sex- and age-matched healthy controls.

Methods: We collected R-fMRI data from 19 FEP patients (mean age 24.9 ± 4.8 yrs, 14 males) and 19 healthy controls (26.1 ± 4.8 yrs, 14 males) at 3 T. Following standard preprocessing, we examined the functional connectivity (FC) of two DN subsystems and the two DN hubs ($P < 0.0045$, corrected).

Results: Patients with FEP exhibited abnormal FC that appeared largely restricted to the dorsomedial prefrontal cortex (dMPFC) DN subsystem. Relative to controls, FEP patients exhibited weaker positive FC between dMPFC and posterior cingulate cortex (PCC) and precuneus, extending laterally through the parietal lobe to the posterior angular gyrus. Patients with FEP exhibited weaker negative FC between the lateral temporal cortex and the intracalcarine cortex, bilaterally. The PCC and temporo-parietal junction also exhibited weaker negative FC with the right fusiform gyrus extending to the lingual gyrus and lateral occipital cortex, in FEP patients, compared to controls. By contrast, patients with FEP showed stronger negative FC between the temporal pole and medial motor cortex, anterior precuneus and posterior mid-cingulate cortex.

Conclusions: Abnormalities in the dMPFC DN subsystem in patients with a FEP suggest that FC patterns are altered even in the early stages of psychosis.

© 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Schizophrenia, a highly incapacitating complex disorder affecting about 1% of the general population, is associated with substantial morbidity and mortality (Newman and Bland, 1991; Dixon et al., 1999). The first episode of psychosis (FEP) usually occurs in adolescence or early adulthood; in 70% of cases the initial disorder becomes chronic (Elhamaoui et al., 2003). FEP diagnoses are by definition tentative and non-specific and can be the precursors of a wide range of clinical conditions and prognoses. Nevertheless, naturalistic FEP studies are

optimal starting points for understanding the specific neurophysiological mechanisms underlying the onset of psychosis.

Recently, functional connectivity analyses of resting state functional magnetic resonance imaging (R-fMRI) data have provided a fruitful means of addressing the neurobiological bases of psychiatric disorders such as schizophrenia. Functional connectivity (FC) is defined as the temporal correlation of a neurophysiological parameter measured in distinct brain areas, either during rest (i.e., in the absence of a structured task) or when processing external stimuli (Friston, 1994). In the context of R-fMRI, FC indexes temporal correlations among spontaneous low frequency fluctuations in the fMRI Blood Oxygen Level Dependent signal that are attributed to intrinsic brain activity (Fox and Raichle, 2007). These patterns of synchronous intrinsic activity delineate numerous neuroanatomical functional circuits

* Corresponding author at: Sant Antoni Maria Claret, 167, 08025 Barcelona, Spain. Tel.: +34 935537837.

E-mail address: aalonso@santpau.cat (A. Alonso-Solís).

(Damoiseaux et al., 2006; Smith et al., 2009). To date, however, few R-fMRI studies have focused on the early stages of schizophrenia.

Of the many functional circuits detectable using R-fMRI methods, the default network (DN) (Fox and Raichle, 2007) is of particular interest from a neuropsychiatric perspective (Buckner et al., 2008). The DN is a large scale brain network activated by tasks that evoke “internal mentation,” such as episodic memory processes and self-referential cognition (Andrews-Hanna et al., 2010) while a range of tasks involving externally directed attention is associated with decreases in DN activity relative to a resting baseline (Shulman et al., 1997). The DN comprises medial prefrontal cortex (MPFC), posterior cingulate cortex (PCC), and medial temporal lobe (MTL) regions including the hippocampus, and the lateral temporoparietal area (Buckner et al., 2008).

Several groups have examined the DN in chronic schizophrenia, although methods have varied widely across studies (Greicius, 2008). Stronger FC between the PCC and frontal and temporal gyri was reported in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder (Woodward et al., 2011). Further, FC between PCC and left middle frontal gyrus was positively significantly correlated with symptom severity (Woodward et al., 2011). In contrast, most studies have found reduced FC involving DN regions such as PCC and MPFC in patients with chronic schizophrenia relative to controls (Bluhm et al., 2007; Zhou et al., 2008; Camchong et al., 2011).

Recently, R-fMRI analyses were conducted in 19 patients with early-onset schizophrenia and an equal number of controls. A broad range of abnormalities was reported, although they were uncorrected for multiple comparisons (Zhou et al., 2010). Moreover, during an N-back working memory task, FEP patients showed a profound failure to deactivate MPFC DN regions (Guerrero-Pedraza et al., 2011).

Here, in examining the DN using R-fMRI in patients with FEP, we took advantage of the fractionation of the DN into two distinct subsystems and a validated set of 11 seed regions-of-interest (Andrews-Hanna et al., 2010). Specifically, Andrews-Hanna et al. described a dorsal MPFC (dMPFC) DN subsystem that is activated when attention is directed to the self and a MTL DN subsystem that is activated when awareness is directed to the future (Johnson et al., 2002; Andrews-Hanna et al., 2010). We hypothesized that we would detect FC DN abnormalities in FEP patients compared to controls, and reasoned that the presence of such differences would suggest that they index the pathophysiology of the disorder, rather than its chronicity or lengthy treatment.

2. Materials and methods

2.1. Participants

FEP patients and healthy control subjects were recruited from inpatient and outpatient services at the Santa Creu i Sant Pau Hospital (SCSPH) in Barcelona, Spain. The SCSPH IRB (IRB # 08/057/863, principal investigator Iluminada Corripio) approved this study and all subjects provided written informed consent prior to participation.

Inclusion criteria were age 18 to 35 years, and presence of positive and negative symptoms for less than one year. Exclusion criteria included neurological disease that could explain the present psychopathology. Subjects were administered the Structured Clinical Interview for Diagnosing DSM-IV Disorders (SCID) (First et al., 1995) to confirm diagnoses in patients and rule out current or past psychiatric illness in healthy controls. Clinical symptoms in patients were quantified with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al., 1987).

Nineteen patients with FEP (mean age 24.9 ± 4.8 years, 14 males, all right-handed) and 19 healthy controls (26.1 ± 4.8 years, 14 males, all right-handed), were scanned within the first 6 months of illness (mean interval from diagnosis to scan: 3.4 ± 1.9 months).

At the time of scanning, most patients were being treated with an atypical antipsychotic; risperidone ($n=4$); olanzapine ($n=9$); or

aripiprazole ($n=3$). One patient was being treated only with citalopram, one patient on olanzapine also received escitalopram, one patient was unmedicated when scanned and one was medication-naïve. The mean duration of treatment was 3.4 ± 1.9 months. Mean duration of untreated psychosis was 66.3 days. Mean PANSS Positive Scale score at the time of scanning was 12.1 ± 5.6 ; mean PANSS Negative Scale score was 17.05 ± 6.0 ; PANSS General score was 28.6 ± 7.8 (Table 1).

2.2. Imaging data acquisition

Participants were scanned on a 3T Philips Achieva Scanner. T1-weighted images were acquired in an axial orientation (TR/TE = 13/7.4 ms, flip angle = 8° , field of view (FOV) 23 cm with in-plane resolution of 256×256 and 1-mm slice thickness). Functional images were collected using a gradient echo planar imaging sequence (TR/TE = 2000/30 ms, flip angle = 90° , FOV = 23 cm, 80 volumes). Whole-brain volumes were acquired with 40 contiguous 3.5-mm thick transverse slices.

2.3. fMRI procedure

2.3.1. Data preprocessing

In line with previously described methods (Di Martino et al., 2008), image processing was performed using Analysis of Functional NeuroImages (AFNI, <http://afni.nimh.nih.gov/>) (Cox, 1996) and FSL (FMRIB Software Library, www.fmrib.ox.ac.uk) (Smith et al., 2004). Preprocessing comprised slice timing correction, motion correction, despiking (detection and reduction of extreme time series outliers using an hyperbolic tangent function), spatial smoothing (using a Gaussian kernel of full width at half maximum 6 mm), mean-based intensity normalization of all volumes by the same factor, temporal bandpass filtering (0.009–0.1 Hz) and linear and quadratic detrending. Each participant's preprocessed 4-D volume was regressed on 9 nuisance covariates (global signal, cerebrospinal fluid, white matter, and motion covariates), and the resultant volume was spatially normalized by registration to the MNI152 (Montreal Neurological Institute) template with 2-mm^3 resolution, using a 12 degrees-of-freedom linear affine transformation, refined using non-linear registration (Andersson et al., 2007a, 2007b). Since Power et al. have recently demonstrated that subject motion can substantially impact resting state functional connectivity measures (Power et al., 2011), we examined group differences in motion, as quantified by Framewise Displacement (FD) (Power et al., 2011). Overall motion was low, and no group differences ($p=0.72$) in FD were observed (FEP group mean $FD=0.13 \pm 0.011$; healthy controls mean $FD=0.11 \pm 0.012$).

2.3.2. Functional connectivity analysis

Following Andrews-Hanna et al. (2010), we examined DN FC, including the two hub regions: the posterior cingulate cortex (PCC; MNI coordinates $-8, -56, 26$) and the anteromedial prefrontal cortex (aMPFC; $-6, 52, -2$), and the two DN subsystems: the dorso-medial prefrontal cortex subsystem [(dMPFC; 0, 52, 26); temporal

Table 1
Demographic data.

	Patients	Controls	p	t	df
N	19	19			
Age (mean \pm SD)	24.9 ± 4.8	26.1 ± 4.8	0.48	-0.71	36
Gender	14 males	14 males			
DUP (days)	66.3 ± 66.9				
Illness duration (months)	3.4 ± 1.9				
PANSS positive	12.1 ± 5.6				
PANSS negative	17.05 ± 6.0				
PANSS general	28.6 ± 7.8				

DUP: Duration untreated psychosis; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scales. Significance threshold defined at $P<0.05$.

parietal junction (TPJ; $-54, -54, 28$); lateral temporal cortex (LTC; $-60, -24, -18$); temporal pole (TempP; $-50, 14, -40$) and the medial temporal lobe (MTL) subsystem [Ventral medial prefrontal cortex (vMPFC; $0, 26, -18$); posterior inferior parietal lobule (pIPL; $-44, -74, 32$); retrosplenial cortex (Rsp; $-14, -52, 8$); parahippocampal cortex (PHC; $-28, -40, -12$); and hippocampal formation (HF; $-22, -20, -26$)].

We created spherical seed regions of interest (ROIs) with radius 4 mm in 2 mm^3 MNI space, centered on each of the coordinates listed above. For each participant, and each seed ROI, we generated an image quantifying the voxel-wise temporal correlation between the mean time series of the seed ROI and that of every other voxel in the brain.

2.3.3. Group-level analyses

Group-level analyses and group comparisons were carried out using a mixed-effects ordinary least squares model as implemented in the FSL program flamo. This group-level analysis produced thresholded Z-score maps (“networks”) of positive and negative FC for each seed ROI, for each group separately. To test for significant group-related differences, direct voxel-wise group comparisons (patients with FEP > controls, controls > patients with FEP) were performed using group-level contrasts. Corrections for multiple comparisons were carried out at the cluster level using Gaussian random field theory using an omnibus cluster-level Bonferroni correction to account for the 11 seeds examined (min $Z > 2.3$; cluster significance: $P < 0.0045$, corrected).

2.3.4. Correlation analyses

For each significant seed, we computed the partial correlation, adjusting for nuisance covariates, between each individual’s FC strength and their PANSS scores using SPSS 17.

3. Results

As Figs. 1 and 2 show, relative to controls, patients with FEP exhibited several alterations in the dMPFC subsystem. Specifically, FEP patients exhibited weaker positive FC between the dMPFC ROI and PCC/precuneus, extending laterally through the parietal lobe towards the posterior angular gyrus. In addition, in patients with FEP, the LTC ROI exhibited weaker negative FC with the intracalcarine cortex (medial occipital lobe), bilaterally. Both the PCC and TPJ ROIs exhibited weaker negative FC with the right fusiform gyrus, extending to the lingual gyrus and lateral occipital cortex (for TPJ only), relative to controls.

By contrast, in patients with FEP, the temporal pole showed stronger negative FC with medial motor cortex, anterior precuneus and posterior mid-cingulate cortex. PANSS scores were not significantly correlated with any DN FC correlation coefficients.

4. Discussion

In this, one of the first studies examining intrinsic connectivity networks in patients with FEP, we found altered FC both within the DN, and between the DN and other large-scale networks, relative to healthy controls. Specifically, we found weaker positive FC between dMPFC and the precuneus and posterior cingulate. We also found weaker negative FC for patients compared to controls for the LTC, PCC and TPJ. By contrast, for the temporal pole ROI, we found significantly stronger FC in patients with medial motor regions and the anterior precuneus. It is noteworthy that all the group differences were within the dMPFC subsystem of the DN; no significant group differences were observed for any of the ROIs comprising the DN medial temporal lobe subsystem.

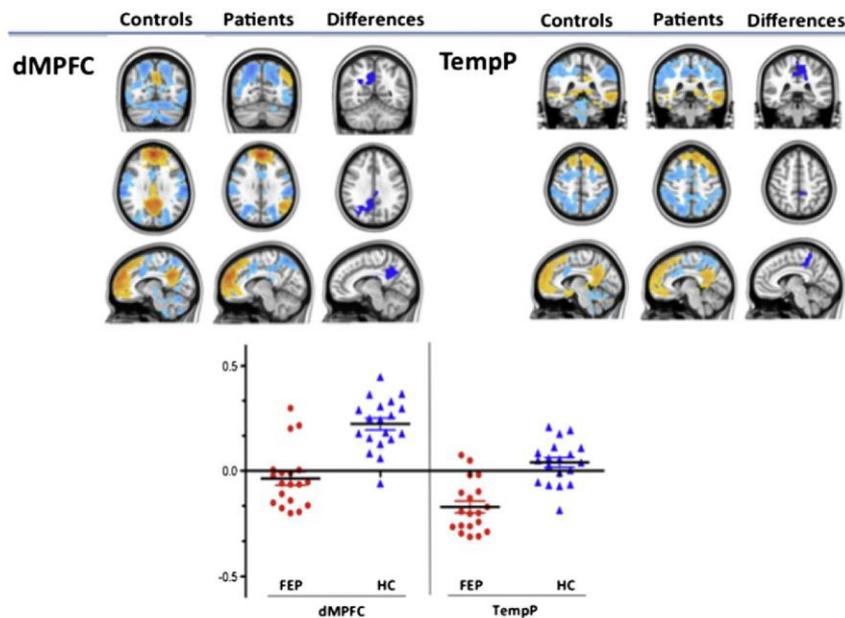


Fig. 1. Group-level FC and regions exhibiting significant group differences in FC for the dMPFC and TempP seed ROIs. Positive FC is shown in red-orange, negative FC is shown in light blue. Regions exhibiting significantly weaker FC (corresponding to stronger negative FC in the case of the TempP seed) in FEP patients, relative to controls, are shown in dark blue. Mean FC values within the regions exhibiting significant group differences are shown on the scatter plots; FEP patients appear in red, controls are shown in dark blue. FC: functional connectivity; FEP: first episode of psychosis; HC: healthy controls; dMPC: dorsomedial prefrontal cortex; TempP: temporal pole.

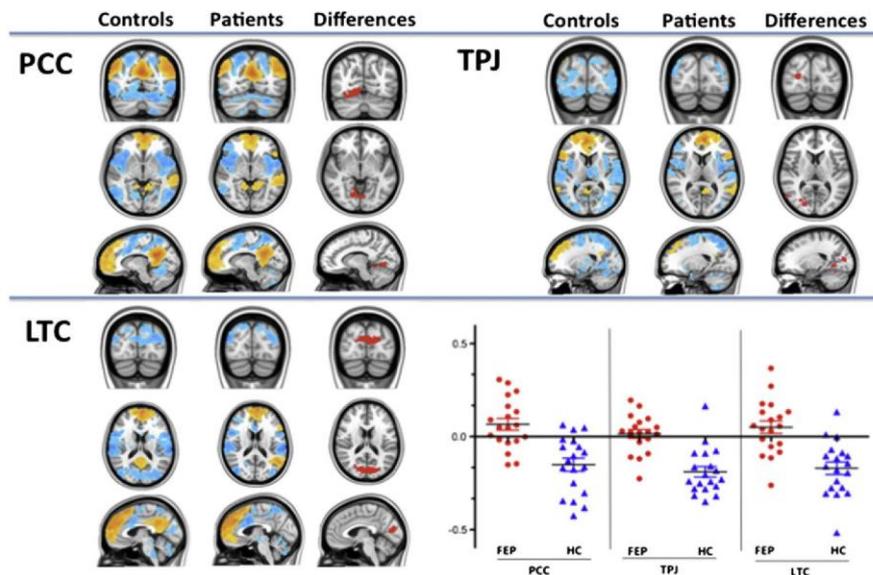


Fig. 2. Group-level FC and regions exhibiting significant group differences in FC for the PCC, TPJ and LTC seeds. Positive FC is shown in red-orange, negative FC is shown in light blue. Regions exhibiting significantly weaker negative FC in FEP patients, relative to controls, are shown in red. Mean FC values within the regions exhibiting significant group differences are shown on the scatter plots; FEP patients appear in dark blue, controls are shown in red. FC: functional connectivity; FEP: first episode of psychosis; HC: healthy controls; PCC: posterior cingulate cortex; TPJ: temporoparietal junction; LTC: lateral temporal cortex.

As noted by Andrews-Hanna et al., the dMPFC subsystem is activated when individuals infer the mental states of others (Gallagher et al., 2000; Saxe et al., 2006), when affective information is referred to the self, and during social cognition more broadly (Andrews-Hanna et al., 2010). We note that the schizophrenia prodrome and early-onset schizophrenia are characterized by marked difficulties in maintaining social relationships (Ballon et al., 2007; Corcoran et al., 2011). In fact, social behavior is one of the major domains of dysfunction observed before the onset of psychosis (Brunner et al., 1993; Tarbox and Pogue-Geile, 2008; Ramirez et al., 2010) and uniquely contributes to the prediction of psychosis (Cannon et al., 2008). A retrospective study assessing a FEP in adolescents found that social problems do not represent a sequelae of the disease but predate the emergence of a FEP (Muratori et al., 2005). Accordingly, we speculate that the specific implication of the dMPFC subsystem, as opposed to the MTL subsystem, may reflect such social difficulties. Future studies should aim to characterize social deficits in FEP and relate them to dMPFC subsystem integrity.

We observed weaker positive or negative FC in FEP patients compared to controls for four of the five dMPFC subsystem seeds. Our results are thus in broad agreement with several prior studies assessing the DN in patients with chronic schizophrenia (Bluhm et al., 2007; Zhou et al., 2008; Camchong et al., 2011). Converging lines of evidence strongly implicate the dMPFC in schizophrenia and related disorders. For example, an independent component analysis (ICA) of R-fMRI data revealed abnormal dMPFC functional connectivity that was common to patients with both schizophrenia and bipolar disorder (Ongur et al., 2010). Another recent study demonstrated abnormalities in the patterns of positive and negative functional connectivity associated with MPFC that were specific to schizophrenia patients, relative to both bipolar patients and controls. Schizophrenia patients did not show the expected pattern of negative FC between MPFC and bilateral dorsolateral prefrontal cortex, nor between MPFC and ventrolateral prefrontal cortex and insula (Chai et al., 2011).

Beyond R-fMRI studies, there is ample evidence of medial prefrontal abnormalities in schizophrenia. Hypoactive dMPFC metabolism on

positron emission tomography was correlated with physical anhedonia in patients with schizophrenia (Park et al., 2009). Similarly, Pomarol-Clotet et al. found convergent abnormalities in schizophrenia in the dMPFC in task-based fMRI, voxel-based morphometry, and diffusion tensor imaging data (Pomarol-Clotet et al., 2010). Further, in a review of 37 voxel-based morphometry studies, dMPFC gray matter volume was significantly reduced in patients with schizophrenia compared with healthy controls (Fornito et al., 2009). The dMPFC was also reported by Zhou et al. as one of the main regions differentiating patients with early-onset schizophrenia from controls (Zhou et al., 2007).

Task-related studies have consistently demonstrated failure to deactivate (Kim et al., 2009; Salgado-Pineda et al., 2011) medial PFC areas in schizophrenia, such as dorsolateral, ventromedial PFC and anterior cingulate during working memory tasks (Pomarol-Clotet et al., 2008). For example, FEP patients failed to deactivate the MPFC during an *n*-back working memory task, relative to controls. Further, in line with our findings, FEP patients also exhibited weaker FC between the MPFC and PCC/precuneus during the working memory task (Guerrero-Pedraza et al., 2011). As with other neural correlates of schizophrenia, MPFC deficits may extend beyond patients with schizophrenia to include unaffected relatives. Jang et al. showed that, relative to controls, patients with schizophrenia and their relatives exhibited weaker task-related suppression of MPFC during WM performance (Jang et al., 2011). The investigation of potential deficits in MPFC function and FC in unaffected relatives of schizophrenia patients merits future study.

Study limitations include a moderate sample size, short acquisition time and mixed medication histories. Although our patients had received treatment for less than six months, we cannot rule out medication effects on FC (Achard and Bullmore, 2007). Thus caution should be exercised in interpreting our positive findings pending independent replication. Additionally, it is still unknown if FC alterations in the DN are peculiar to schizophrenia or are common to psychotic symptoms. On the other hand, treatment with olanzapine has been reported to be associated with increases in DN FC with ventromedial

prefrontal cortex (Sambataro et al., 2010). Additionally, DN abnormalities have been found in individuals at genetically high risk of schizophrenia (Jang et al., 2011), which, together with our results and those of other investigators (Zhou et al., 2010; Guerrero-Pedraza et al., 2011) lend further support to the possibility that abnormal DN alterations are present from the beginning of illness onset.

To conclude, in this first R-fMRI study in FEP of the DN, we found a specific alteration in the dMPFC subsystem, suggesting that FC patterns are altered even in the early stages of psychosis. Future R-fMRI prospective studies comparing patients who develop schizophrenia to patients who do not will be expected to advance our understanding of the pathophysiology of schizophrenia in the service of developing personalized therapeutic approaches targeting the early stages of the psychotic process.

Role of funding source

Financial support for this project was provided by Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) grant nos. PI08/0475 and PI08/0705, the Marató de TV3 Foundation (no.91 230), the Alicia Koplowitz Foundation and a grant from the National Institute of Mental Health (R01MH083246).

Contributors

Author Anna Alonso Solís managed the literature searches, data collection and wrote the first draft. Author Iluminada Corripio designed the study, wrote the protocol and managed clinical data collection. Author Pilar de Castro-Manglano contributed to the literature searches, data analyses and the writing of the manuscript. Author Santiago Duran-Sindreu was involved in the recruitment and assessment of the patients. Authors Manuel García García and Clare Kelly managed the data analyses and interpretation of the results. Authors Enric Alvarez and Beatriz Gómez Anson conceived the idea and methodology for the study and provided their expertise in schizophrenia. Authors Erika Proal and César Soutullo served as advisors in this project. Author Xavier Castellanos supervised the data analyses, contributed to the writing of the manuscript and provided his expertise in Resting-State Functional Connectivity studies. All authors contributed to the writing of the final version of the manuscript and gave their approval to it.

Conflict of interest

Anna Alonso Solís reports no biomedical financial interests or potential conflicts of interest. Dr. Corripio reports no biomedical financial interests or potential conflicts of interest. Dr. de Castro-Manglano has received research funding from: Alicia Koplowitz Foundation, AstraZeneca, Shire, Pfizer, Sociedad Vasco-Navarra de Psiquiatría and Gobierno de Navarra. She has received Royalties from Ed. Médica Panamericana and EUNSA. Dr. Duran-Sindreu received lecture fees from Novartis and Actelion. Dr. García reports no biomedical financial interests or potential conflicts of interest. Dr. Proal reports no biomedical financial interests or potential conflicts of interest. Fidel Nuñez Marín reports no biomedical financial interests of potential conflicts of interest.

Dr. Soutullo has received research funding from: Abbott, Alicia Koplowitz Foundation, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Gobierno de Navarra, Carlos III Institute (FIS); Redes Temáticas de Investigación Cooperativa, Pfizer, PIUNA, Stanley Medical Research Institute-NAMI, and Solvay.

He has served as Consultant for: Alicia Koplowitz Foundation, Bristol-Myers Squibb, Editorial Médica Panamericana, Eli Lilly, Juste, EINAQ (European Interdisciplinary Network ADHD Quality Assurance), Janssen-Cilag, Pfizer, Shire, and Otsuka. He has served on the speaker's bureaus of: Asociación Navarra ADHI, ACANPADAH, APNADAH, AstraZeneca, ASTTA, Asociación Sarasate, TDAHGC, CCAA: Asturias, Canarias, Castilla y León, Madrid; Eli Lilly, Fundación Innovación Social de la Cultura, GlaxoSmithKline, Grupo Aula Médica, Janssen-Cilag, Novartis, SEP-SEPB, Shire, Sociedad Vasco-Navarra Psiquiatría, and Solvay. He has received Royalties from: DOYMA, Editorial Médica Panamericana, Grupo Correo, EUNSA, and Euro RSCG Life Medea.

Enric Alvarez has received consulting and educational honoraria from several pharmaceutical companies including Eli Lilly Sanofi-Aventis, Lundbeck and Pfizer, and he has participated as main local investigator in clinical trials from Eli Lilly, Bristol-Myers and Sanofi-Aventis and also as national coordinator of clinical trials from Servier and Lundbeck. Beatriz Gómez Anson reports no biomedical financial interests or potential conflicts of interest. Dr. Kelly reports no biomedical financial interests or potential conflicts of interest. F. Xavier Castellanos reports no biomedical financial interests or potential conflicts of interest.

Acknowledgments

We are grateful to Yolanda Vives and Jordi Casals from Port d'Informació Científica for technical support and for facilitating the exchange of data between Santa Creu i Sant Pau Hospital and Phyllis Green and Randolph Cowen Institute for Pediatric Neuroscience. We also thank Saiko Allende for administrative support and the staff of the Department of Psychiatry of Santa Creu i Sant Pau Hospital for their assistance with the study. In addition we thank all patients and healthy volunteers who participated in our study for their indispensable contribution to our field of research.

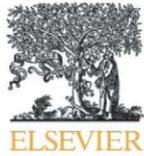
References

- Achard, S., Bullmore, E., 2007. Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS Comput. Biol.* 3 (2), e17.
- Andersson, J., Jenkinson, M., Smith, S., 2007a. Non-linear Optimisation (FMRIB Technical Report TR07JA1). FMRIB Centre, Oxford, United Kingdom.
- Andersson, J., Jenkinson, M., Smith, S., 2007b. Non-linear Registration, a.k.a. Spatial Normalisation (FMRIB Technical Report TR07JA2). FMRIB Centre, Oxford, United Kingdom.
- Andrews-Hanna, J.R., Reidler, J.S., Sepulcre, J., Poulin, R., Buckner, R.L., 2010. Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron* 65 (4), 550–562.
- Ballon, J.S., Kaur, T., Marks, I.L., Cadenhead, K.S., 2007. Social functioning in young people at risk for schizophrenia. *Psychiatry Res.* 151 (1–2), 29–35.
- Bluhm, R.L., Miller, J., Lanius, R.A., Osuch, E.A., Boksman, K., Neufeld, R.W., Theberge, J., Schaefer, B., Williamson, P., 2007. Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default network. *Schizophr. Bull.* 33 (4), 1004–1012.
- Brunner, H.G., Nelen, M., Breakefield, X.O., Ropers, H.H., van Oost, B.A., 1993. Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science* 262 (5133), 578–580.
- Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R., Schacter, D.L., 2008. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1124, 1–38.
- Camchong, J., MacDonald III, A.W., Bell, C., Mueller, B.A., Lim, K.O., 2011. Altered functional and anatomical connectivity in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 37 (3), 640–650.
- Cannon, T.D., Cadenhead, K., Cornblatt, B., Woods, S.W., Addington, J., Walker, E., Seidman, L.J., Perkins, D., Tsuang, M., McGlashan, T., Heinsen, R., 2008. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch. Gen. Psychiatry* 65 (1), 28–37.
- Chai, X.J., Whitfield-Gabrieli, S., Shinn, A.K., Gabrieli, J.D., Nieto Castanon, A., McCarthy, J.M., Cohen, B.M., Ongur, D., 2011. Abnormal medial prefrontal cortex resting-state connectivity in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 36 (10), 2009–2017.
- Corcoran, C.M., Kimhy, D., Parrilla-Escobar, M.A., Cressman, V.L., Stanford, A.D., Thompson, J., David, S.B., Crumley, A., Schobel, S., Moore, H., Malaspina, D., 2011. The relationship of social function to depressive and negative symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Psychol. Med.* 41 (2), 251–261.
- Cox, R.W., 1996. AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Comput. Biomed. Res.* 29 (3), 162–173.
- Damoiseaux, J.S., Rombouts, S.A., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C.J., Smith, S.M., Beckmann, C.F., 2006. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103 (37), 13848–13853.
- Di Martino, A., Scheres, A., Margulies, D.S., Kelly, A.M., Uddin, L.Q., Shehzad, Z., Biswal, B., Walters, J.R., Castellanos, F.X., Milham, M.P., 2008. Functional connectivity of human striatum: a resting state fMRI study. *Cereb. Cortex* 18 (12), 2735–2747.
- Dixon, L., Postrado, L., Delahanty, J., Fischer, P.J., Lehman, A., 1999. The association of medical comorbidity in schizophrenia with poor physical and mental health. *J. Nerv. Ment. Dis.* 187 (8), 496–502.
- Elhamaoui, S., Yaalaoui, S., Moussaoui, D., Battas, O., 2003. Two years follow-up of patients with acute psychotic access: evolutionary modes and prognosis. *Encephale* 29 (5), 425–429.
- First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B., 1995. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders – Patient Edition (SCID-I/P, Version 2.0). New York State Psychiatric Institute, New York.
- Fornito, A., Yucel, M., Patti, J., Wood, S.J., Pantelis, C., 2009. Mapping grey matter reductions in schizophrenia: an anatomical likelihood estimation analysis of voxel-based morphometry studies. *Schizophr. Res.* 108 (1–3), 104–113.
- Fox, M.D., Raichle, M.E., 2007. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat. Rev. Neurosci.* 8 (9), 700–711.
- Friston, K., 1994. Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. *Hum. Brain Mapp.* 2, 56–78.
- Gallagher, H.L., Happe, F., Brunswick, N., Fletcher, P.C., Frith, U., Frith, C.D., 2000. Reading the mind in cartoons and stories: an fMRI study of 'theory of mind' in verbal and nonverbal tasks. *Neuropsychologia* 38 (1), 11–21.
- Greicius, M., 2008. Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders. *Curr. Opin. Neurol.* 21 (4), 424–430.
- Guerrero-Pedraza, A., McKenna, P.J., Gomar, J.J., Sarro, S., Salvador, R., Amann, B., Carrion, M.L., Landin-Romero, R., Blanch, J., Pomarol-Clotet, E., 2011. First-episode psychosis is characterized by failure of deactivation but not by hypo- or hyper- frontality. *Psychol. Med.* 1–12.
- Jang, J.H., Jung, W.H., Choi, J.S., Choi, C.H., Kang, D.H., Shin, N.Y., Hong, K.S., Kwon, J.S., 2011. Reduced prefrontal functional connectivity in the default mode network is related to greater psychopathology in subjects with high genetic loading for schizophrenia. *Schizophr. Res.* 127 (1–3), 58–65.
- Johnson, S.C., Baxter, L.C., Wilder, L.S., Pipe, J.G., Heiserman, J.E., Prigatano, G.P., 2002. Neural correlates of self-reflection. *Brain* 125 (Pt 8), 1808–1814.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13 (2), 261–276.
- Kim, D.I., Manoach, D.S., Mathalon, D.H., Turner, J.A., Mannell, M., Brown, G.G., Ford, J.M., Gollub, R.L., White, T., Wible, C., Belger, A., Bockholt, H.J., Clark, V.P., Lauriello, J., O'Leary, D., Mueller, B.A., Lim, K.O., Andreasen, N., Potkin, S.G., Calhoun, V.D., 2009. Dysregulation of working memory and default-mode networks in schizophrenia using independent component analysis, an fBIRN and MCI study. *Hum. Brain Mapp.* 30 (11), 3795–3811.
- Muratori, F., Salvadori, F., D'Arcangelo, G., Viglione, V., Picchi, L., 2005. Childhood psychopathological antecedents in early onset schizophrenia. *Eur. Psychiatry* 20 (4), 309–314.

- Newman, S.C., Bland, R.C., 1991. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can. J. Psychiatry* 36 (4), 239–245.
- Ongur, D., Lundy, M., Greenhouse, I., Shinn, A.K., Menon, V., Cohen, B.M., Renshaw, P.F., 2010. Default mode network abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res.* 183 (1), 59–68.
- Park, I.H., Kim, J.J., Chun, J., Jung, Y.C., Seok, J.H., Park, H.J., Lee, J.D., 2009. Medial prefrontal default-mode hypoactivity affecting trait physical anhedonia in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 171 (3), 155–165.
- Pomarol-Clotet, E., Salvador, R., Sarro, S., Gomar, J., Vila, F., Martínez, A., Guerrero, A., Ortiz-Gil, J., Sans-Sansa, B., Capdevila, A., Cebamano, J.M., McKenna, P.J., 2008. Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the default mode network? *Psychol. Med.* 38 (8), 1185–1193.
- Pomarol-Clotet, E., Canales-Rodriguez, E.J., Salvador, R., Sarro, S., Gomar, J.J., Vila, F., Ortiz-Gil, J., Iturria-Molina, Y., Capdevila, A., McKenna, P.J., 2010. Medial prefrontal cortex pathology in schizophrenia as revealed by convergent findings from multimodal imaging. *Mol. Psychiatry* 15 (8), 823–830.
- Power, J.D., Barnes, K.A., Snyder, A.Z., Schlaggar, B.L., Petersen, S.E., 2011. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage* 59 (3), 2142–2154.
- Ramirez, N., Arranz, B., Salavert, J., Alvarez, E., Corripio, I., Duenas, R.M., Perez, V., San, L., 2010. Predictors of schizophrenia in patients with a first episode of psychosis. *Psychiatry Res.* 175 (1–2), 11–14.
- Salgado-Pineda, P., Fakra, E., Delaveau, P., McKenna, P.J., Pomarol-Clotet, E., Blin, O., 2011. Correlated structural and functional brain abnormalities in the default mode network in schizophrenia patients. *Schizophr. Res.* 125 (2–3), 101–109.
- Sambataro, F., Blasi, G., Fazio, L., Caforio, G., Taurisano, P., Romano, R., Di Giorgio, A., Gelao, B., Lo Bianco, L., Papazacharias, A., Popolizio, T., Nardini, M., Bertolino, A., 2010. Treatment with olanzapine is associated with modulation of the default mode network in patients with Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 35 (4), 904–912.
- Saxe, R., Moran, J.M., Scholz, J., Gabrieli, J., 2006. Overlapping and non-overlapping brain regions for theory of mind and self reflection in individual subjects. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 1 (3), 229–234.
- Shulman, G.L., Fiez, J.A., Corbetta, M., Buckner, R.L., Miezin, F.M., Raichle, M.E., Petersen, S.E., 1997. Common blood flow changes across visual tasks: II. Decreases in cerebral cortex. *J. Cogn. Neurosci.* 9 (5), 648–663.
- Smith, S.M., Jenkinson, M., Woolrich, M.W., Beckmann, C.F., Behrens, T.E.J., Johansen-Berg, H., Bannister, P.R., De Luca, M., Drobnjak, I., Flitney, D.E., Niazy, R., Saunders, J., Vickers, J., Zhang, Y., De Stefano, N., Brady, J.M., Matthews, P.M., 2004. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage* 23 (Suppl. 1), S208–S219.
- Smith, S.M., Fox, P.T., Miller, K.L., Glahn, D.C., Fox, P.M., Mackay, C.E., Filippini, N., Watkins, K.E., Toro, R., Laird, A.R., Beckmann, C.F., 2009. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106 (31), 13040–13045.
- Tarbox, S.I., Pogue-Geile, M.F., 2008. Development of social functioning in pre-schizophrenia children and adolescents: a systematic review. *Psychol. Bull.* 134 (4), 561–583.
- Woodward, N.D., Rogers, B., Heckers, S., 2011. Functional resting-state networks are differentially affected in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 130 (1–3), 86–93.
- Zhou, Y., Liang, M., Tian, L., Wang, K., Hao, Y., Liu, H., Liu, Z., Jiang, T., 2007. Functional disintegration in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI. *Schizophr. Res.* 97 (1–3), 194–205.
- Zhou, Y., Shu, N., Liu, Y., Song, M., Hao, Y., Liu, H., Yu, C., Liu, Z., Jiang, T., 2008. Altered resting-state functional connectivity and anatomical connectivity of hippocampus in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 100 (1–3), 120–132.
- Zhou, B., Tan, C., Tang, J., Chen, X., 2010. Brain functional connectivity of functional magnetic resonance imaging of patients with early-onset schizophrenia. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 35 (1), 17–24.

Trabajo 2

Anna Alonso-Solís, Yolanda Vives-Gilabert, Eva Grasa, Maria J Portella, Mireia Rabella, Rosa Blanca Sauras, Alexandra Roldán, Fidel Núñez-Marín, Beatriz Gómez-Ansón, Víctor Pérez, Enric Alvarez, Iluminada Corripio.



Resting-state functional connectivity alterations in the default network of schizophrenia patients with persistent auditory verbal hallucinations



Anna Alonso-Solís^{a,c,*}, Yolanda Vives-Gilabert^b, Eva Grasa^{a,c}, Maria J. Portella^{a,c}, Mireia Rabella^a, Rosa Blanca Sauras^{c,d}, Alexandra Roldán^a, Fidel Núñez-Marín^e, Beatriz Gómez-Ansón^e, Víctor Pérez^{c,f}, Enric Alvarez^{a,c}, Iluminada Corripio^{a,c}

^a Department of Psychiatry, Institut d'Investigació Biomèdica-Sant Pau (IIB-SANT PAU), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

^b Port d'Informació Científica (PIC), Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Institut de Física d'Altes Energies (IFAE), Barcelona, Spain

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM

^d Centre de Salut Mental d'Adults d'Horta (CSMA), Barcelona, Spain

^e Department of Neuroradiology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

^f Servei de Psiquiatria Parc de Salut Mar, Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 6 June 2014

Received in revised form 16 October 2014

Accepted 27 October 2014

Available online 20 November 2014

Keywords:

Resting state functional connectivity

Auditory verbal hallucinations

Default mode network

Saliency network

ABSTRACT

To understand the neural mechanism that underlies treatment resistant auditory verbal hallucinations (AVH), is still an important issue in psychiatric research. Alterations in functional connectivity during rest have been frequently reported in patients with schizophrenia. Though the default mode network (DN) appears to be abnormal in schizophrenia patients, little is known about its role in resistant AVH. We collected resting-state functional magnetic resonance imaging (R-fMRI) data with a 3 T scanner from 19 schizophrenia patients with chronic AVH resistant to pharmacological treatment, 14 schizophrenia patients without AVH and 20 healthy controls. Using seed-based correlation analysis, we created spherical seed regions of interest (ROI) to examine functional connectivity of the two DN hub regions (posterior cingulate cortex and anteromedial prefrontal cortex) and the two DN subsystems: dorsomedial prefrontal cortex subsystem and medial temporal lobe subsystem ($p < 0.0045$ corrected). Patients with hallucinations exhibited higher FC between dMPFC ROI and bilateral central opercular cortex, bilateral insular cortex and bilateral precentral gyrus compared to non hallucinating patients and healthy controls. Additionally, patients with hallucinations also exhibited lower FC between vMPFC ROI and bilateral paracingulate and dorsal anterior cingulate cortex. As the anterior cingulate cortex and the insula are two hubs of the salience network, our results suggest cross-network abnormalities between DN and salience system in patients with persistent hallucinations.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Auditory verbal hallucinations (AVH) are sensory experiences perceived in auditory modality in absence of external stimuli. They represent one of the most common and distressing symptoms of schizophrenia suffered by 60%–80% of patients (Andreasen and Flaum, 1991). Up to 25% of these patients are resistant to antipsychotic pharmacological treatment (Shergill et al., 1998).

Functional magnetic resonance imaging during resting state periods (R-fMRI) offer a fertile ground to examine multiple brain systems and alterations associated with psychiatric diseases. Measures of functional connectivity (FC) by means of R-fMRI refer to temporal correlation of low frequency fluctuations in the blood oxygen level dependent signal between two (or more) brain regions (Fox and Raichle, 2007). Previous

R-fMRI studies have investigated disruptions of FC related to patients with schizophrenia with chronic AVH as one of the symptoms, although investigating different brain regions and using a variety of methods (Lawrie et al., 2002; Mechelli et al., 2007; Gavrilescu et al., 2010; Rotarska-Jagiela et al., 2010; Vercammen et al., 2010; Hoffman et al., 2011; Wolf et al., 2011). Reduced frontotemporal FC was reported in patients with schizophrenia and AVH (Lawrie et al., 2002; Rotarska-Jagiela et al., 2010). Further, reduced interhemispheric FC of the auditory cortex was found in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder and AVH (Gavrilescu et al., 2010). Also reduced FC between left superior temporal and anterior cingulate cortex (Mechelli et al., 2007) and between temporoparietal cortex and anterior cingulate cortex (Vercammen et al., 2010) was found in patients with schizophrenia and AVH. In contrast, stronger FC between left inferior frontal gyrus and Wernicke area was reported in patients with schizophrenia and AVH (Hoffman et al., 2011). Many factors might have been involved in such variety of results. In particular, some studies have investigated FC in treatment resistant hallucinating patients (Vercammen et al., 2010; Wolf et al., 2011)

* Corresponding author at: Sant Antoni Maria Claret, 167, 08025 Barcelona, Spain. Tel.: +34 935537837; fax: +34 935565561.

E-mail address: aalonso@santpau.cat (A. Alonso-Solís).

while others, in non refractory hallucinating patients (Lawrie et al., 2002; Mechelli et al., 2007; Gavrilescu et al., 2010; Rotarska-Jagiela et al., 2010; Hoffman et al., 2011). Another aspect is the different methodological approaches to determining FC (Independent Component Analyses (Rotarska-Jagiela et al., 2010; Wolf et al., 2011), seed region (Lawrie et al., 2002; Gavrilescu et al., 2010; Vercammen et al., 2010; Hoffman et al., 2011) or dynamic causal modeling approach (Mechelli et al., 2007)).

The dysfunction of the Default Network (DN), one of the most well-known resting state networks, seems to play a prominent role in schizophrenia (Menon, 2011; Woodward et al., 2011). This large-scale brain network appears to have increased activation during rest and decreased activation during stimulus-induced activity (Raichle et al., 2001), and comprises the medial prefrontal cortex (mPFC), posterior cingulate cortex (PCC) and medial temporal lobe (MTL) including the hippocampus and the lateral temporoparietal area (Buckner et al., 2008). This network is more activated in patients with schizophrenia and has been significantly correlated with greater psychopathology (Garrity et al., 2007; Whitfield-Gabrieli et al., 2009; Camchong et al., 2011; Bastos-Leite et al., 2014; Zhang et al., 2014). However, little is known about its role in treatment resistance AVH in patients with schizophrenia. Bearing this in mind, Northoff and Qin (2011) hypothesised that an abnormal interaction between the DN and the auditory cortex may induce hallucinations. However, a recent study (Wolf et al., 2011), which investigated several resting state networks including the DN, failed to find connectivity differences in the DN between schizophrenia patients with persistent AVH and healthy controls.

The aim of the present study is to examine the role of DN activity in schizophrenia patients with persistent AVH as compared to schizophrenia patients without previous history of hallucinations and to healthy controls. Resting state connectivity was analysed through seed region approach including manually defined regions of interest within the DN based on the validated 11 seeds (Andrews-Hanna et al., 2010). These authors described a dorsal mPFC DN subsystem that is activated when attention is directed to the self and a MTL DN subsystem that is activated when awareness is directed to the future. In a previous work we found abnormalities specific to the dMPFC DN subsystem in the early stages of psychosis (Alonso-Solis et al., 2012). We hypothesise that patients with persistent AVH may show a specific neuro-functional correlate in both subsystems compared to patients without hallucinations and healthy controls, suggesting that persistent hallucinations alters broadly the DN.

2. Methods

2.1. Participants

Thirty-three right-handed patients fulfilling DSM-IV-TR criteria for schizophrenia and aged 18 to 55 years were recruited from the outpatient service at Hospital de la Santa Creu i Sant Pau in Barcelona, Spain. The recruitment was based upon revision of clinical records and a clinical interview before entering in the study, so as to confirm that the sample comprised patients with medication-resistant AVH defined as daily presence of AVH in the past year, in face of at least two adequate trials of antipsychotic drugs (with different D2 binding profile) at equivalent doses to 600 mg/day of clozapine. Patients with no history of hallucinations and who showed good response to treatment (i.e. not showing acute psychotic symptoms in the last 12 months) were also included. Nineteen patients had persistent AVH (hallucinating patients, HP; mean age 40.1 ± 8.9 years, 13 males) and fourteen were non-hallucinating schizophrenia patients (nHP; mean age 36.4 ± 7.1 years, 8 males). For both groups of patients, exclusion criteria were neurological disorder that could explain the present psychopathology, mental retardation and substance use (except alcohol, tobacco or cannabis).

Clinical symptoms were quantified with the positive and negative syndrome scale (PANSS) (Kay et al., 1987).

A sample of twenty healthy controls (HC) were recruited from the local community. All of them were screened with the same study protocol. None of them had history of medical or psychiatric disorders, a drug or alcohol abuse problem, or a family history of psychiatric disorders (mean age 37.8 ± 7.4 years, 13 males, all right-handed).

The local research ethics committee approved this study and all subjects provided written informed consent prior to participation. All participants could read and understand the consent form and were legally competent.

2.2. Image data acquisition

Participants were scanned on a 3 T Philips Achieva scanner. T1-weighted images were acquired in an axial orientation (TR/TE = 13/7.4 ms, flip angle = 8°, field of view (FOV) 23 cm with in-plane resolution of 256×256 and 1-mm slice thickness). Six minute resting state functional images were collected using a gradient echo planar imaging sequence (TR/TE = 2000/30 ms, flip angle = 90°, FOV = 23 cm, 80 volumes). Whole-brain volumes were acquired with 40 contiguous 3.5-mm thick transverse slices. For the resting state scan, participants were instructed to close their eyes and remain awake.

2.3. Data processing

Image processing was performed using Analysis of Functional NeuroImages (AFNI, <http://afni.nimh.nih.gov/>) (Cox, 1996) and FSL (FMRIB Software Library, www.fmrib.ox.ac.uk) (Smith et al., 2004). Preprocessing was performed in line with previously published studies of our group (Alonso-Solis et al., 2012). Briefly, it comprised slice timing correction, motion correction, despiking (detection and reduction of extreme time series outliers using an hyperbolic tangent function), spatial smoothing (using a gaussian kernel of full width at half maximum 6 mm), mean-based intensity normalization of all volumes by the same factor, temporal bandpass filtering (0.009–0.1 Hz) and linear and quadratic detrending. Each participant's preprocessed 4-D volume was regressed on 9 nuisance covariates (global signal, cerebrospinal fluid, white matter, and motion covariates), and the resultant volume was spatially normalized by registration to the MNI152 (Montreal neurological institute) template with 2-mm³ resolution, using a 12 degrees-of-freedom linear affine transformation, refined using non-linear registration.

Following our previous analysis (Alonso-Solis et al., 2012) and according to Andrews-Hanna (Andrews-Hanna et al., 2010), eleven spherical seed regions of interest (ROIs) with radius 4 mm in 2 mm³ MNI space, were centered in the coordinates listed below. We examined two hub regions of the DN FC that included the posterior cingulate cortex (PCC; MNI coordinates $-8, -56, 26$) and the anteromedial prefrontal cortex (aMPFC; $-6, 52, -2$), and also the two DN subsystems. The first, named dorsomedial prefrontal cortex, included the following seeds: dMPFC ($0, 52, 26$); temporal parietal junction (TPJ; $-54, -54, 28$); lateral temporal cortex (LTC; $-60, -24, -18$) and temporal pole (TempP; $-50, 14, -40$). The second subsystem, the medial temporal lobe (MTL), included ventral medial prefrontal cortex (vMPFC; $0, 26, -18$); posterior inferior parietal lobule (piPL; $-44, -74, 32$); retrosplenial cortex (Rsp; $-14, -52, 8$); parahippocampal cortex (PHC; $-28, -40, -12$) and hippocampal formation (HF; $-22, -20, -26$). For each participant, and each seed, we generated an image quantifying the voxel-wise temporal correlation between the mean time series of the seed ROI and that of every other voxel in the brain. We examined motion parameters by quantifying Framewise Displacement (Power et al., 2012). Overall motion was less than the recommended value of 0.5 mm for all the three groups.

2.4. Group level analysis

Group-level analyses were conducted using FSL's ordinary least squares model (OLS), a model implemented in FLAME. These seed-based correlation analyses produced thresholded Z-score maps ("networks") for each seed ROI, for each group separately. To test for significant group-related differences, direct voxel-wise group comparisons were performed using group level contrasts. We first performed an ANOVA with three groups (HP, nHP and HC) and then, the post-hoc analyses. Corrections for multiple comparisons were carried out at cluster level using Gaussian random field theory using an omnibus cluster-level Bonferroni correction to account for the 11 seeds examined (min $Z > 2.3$; cluster significance: $P = 0.0045$, corrected). Automated anatomical labeling atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) was used to obtain anatomical areas from MNI coordinates, using WFU Pickatlas (Maldjian et al., 2003).

3. Results

The three groups were equally distributed in terms of age, gender and education level. At the time of scanning, most patients were treated with second-generation antipsychotic drugs, one received a first-generation antipsychotic drug and four a combination of first- and second-generation antipsychotic drugs. Some patients also received antidepressants, benzodiazepines and/or anticholinergic drugs. Detailed clinical and demographical data are presented in Table 1.

Expectedly, patients had significant different scores on positive, negative and general subscales of the PANSS. Both groups of patients were statistically different in duration of illness. The individual ANOVAs of each seed revealed significant differences among the three groups (minimum number of voxels = 1785, FWE $p < 0.0026$). The analyses of contrasts (Table 2) showed that hallucinating schizophrenia patients exhibited alterations in every seed as compared to healthy controls, while non-hallucinating patients only displayed differences in 3 of the 11 seeds studied. There were also differences between hallucinating and non-hallucinating patients in six seeds.

3.1. FC alterations shared by both groups of schizophrenia patients

Compared to HC, hallucinating patients exhibited higher FC between pIPL ROI and bilateral occipital fusiform gyrus, bilateral lingual gyrus, and left occipital pole. Similarly, non-hallucinating patients showed higher FC between pIPL ROI and bilateral occipital fusiform gyrus, bilateral lingual gyrus and left inferior lateral occipital cortex compared to healthy controls (Fig. 1A).

Another seed that showed similar connectivity pattern of alteration in all patients compared to healthy controls was the Rsp ROI. Hallucinating patients showed higher FC with bilateral lateral occipital cortex, bilateral intracalcarine cortex, left occipital fusiform gyrus, bilateral lingual gyrus, and left occipital fusiform gyrus. Non-hallucinating patients also displayed higher connectivity between Rsp and bilateral lateral occipital cortex and bilateral occipital fusiform gyrus (Fig. 1B).

Table 1
Demographic data and clinical characteristics.

	Hallucinating Patients (HP)	Non- Hallucinating Patients (nHP)	Healthy Controls (HC)	p	F/ χ^2	df
<i>Characteristics</i>						
n	19	14	20			
Age, years: mean(S.D.)	40.05 (8.9)	36.43 (7.1)	37.75 (7.4)	0.414	0.899	2.50
Gender,n				0.531	1.266	2.50
Male	13	8	13			
Female	6	6	7			
Education				0.574	2.906	4.53
Primary school	2	2	1			
High school	16	9	16			
University	1	3	3			
PANSS, mean (S.D.)						
positive ^a	17.89 (4.9)	11.43 (4.3)	NA	0.0005	15.25	1.31
negative ^a	21.47 (5.9)	14.36 (4.7)	NA	0.0013	13.85	1.31
general ^a	34.22 (7.9)	27.36 (5.7)	NA	0.010	7.57	1.30
total ^a	72.47 (18.4)	55.23 (13.1)	NA	0.002	10.91	1.31
Age at onset, years: mean (S.D.) ^a	23.39 (4.5)	27.83 (7.5)	NA	0.046	4.37	1.29
Duration of illness,years: mean(S.D.) ^a	16.11 (9.3)	8 (6.2)	NA	0.012	7.25	1.29
Alcohol, units/wk: mean (SD)*	1.16 (3.5)	0.64 (1.9)	4.10 (4.6)	0.014	4.68	2.50
Tobacco, units/day: mean (SD)**	18.89 (12.9)	8.86 (12.1)	1.75 (3.5)	>0.001	13.87	2.50
Cannabis, units/day	0	0	0			
<i>Treatment, n (%)</i>						
Typical Antipsychotics ^b	0	1 (7)	NA	0.625	1.130	
Atypical Antipsychotics ^c	15 (79)	13 (93)	NA	0.406	1.849	
Combination ^d	4 (21)	0	NA	0.128	4.556	
Anticholinergics ^e	3 (16)	1 (7)	NA	0.629	0.488	
Benzodiazepines	9 (47)	5 (36)	NA	0.725	0.250	
Antidepressants ^f	5 (26)	2 (14)	NA	0.671	0.557	

NA, not applicable.

^a Significant differences between the hallucinating and non-hallucinating group.

^bPerfenacin, haloperidol.

^cPaliperidone, ziprasidone, clozapine, amisulpride, quetiapine, risperidone, aripiprazole and olanzapine.

^dCombination of one typical and one atypical antipsychotic.

^eBiperiden and trihexfenidil.

^fSelective serotonin reuptake inhibitors or selective serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors.

^gAnticonvulsants.

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scales.

Significance threshold defined at $p < 0.05$.

* Post hoc differences between HC and the two groups of patients ($p < 0.05$).

** Post hoc differences among the three groups ($p < 0.02$).

Table 2
Group level contrasts. ROI's showing significant differences, threshold defined at $p < 0.01$. Connections showing increased or decreased functional connectivity between ROIs and significant clusters. For each cluster table shows the number of voxels, MNI coordinates of the center and the AAL areas of the centre.

ROI	HP vs HC			nHP vs HC			HP vs nHP					
	Contrast ¹	Num voxels	MNI coordinates	AAL areas	Contrast ²	Num voxels	MNI coord.	AAL areas	Contrast ³	Num voxels	MNI coord.	AAL areas
Hub ROIs												
aMPFC	↓	3373	-6,40,-14	Frontal medial orbital left								
PCC	↑	2200	-16,-92,32	Occipital Sup Left								
vMPFC	↑	10060	-4,-86,16	Cuneus								
MTL DN subsystem												
vMPFC	↓	2558	12,50,-4	Frontal medial orbital Right					↓	1365	16,46,-2	Frontal Sup Med Right
HF	↑	2691	24,2,-2	Pallidum Right					↓	2506	8,-36,28	Cingulum Post Right
	↓	2560	-10,44,12	Cingulum Ant Left								
PHC	↓	1591	-8,-36,-32	NA								
PIPL	↓	3025	4,-56,-54	Cerebellum Right								
	↑	9344	-14,-88,30	Occipital Sip Left	↑	2429	-30,-86,2	Occipital Mid left	↑	1412	54,-10,38	Postcentral Right
Rsp	↑	3170	-38,-16,12	Insula Left								
		2988	68,-20,16	Rolandic Oper Right								
		4441	-40,-66,2	Occipital Mid Left	↑	2336	-22,-70,-6	Lingual Left				
dMPFC DN subsystem												
LTC	↓	2950	36,-86,14	Occipital Mid Right								
		2455	-42,26,-8	Fronatl Inferior Orbital Left								
		3775	-4,-24,8	Thalamus Left								
		1755	10,30,48	Frontal Sup Medial Right								
	↑	7723	-28,-22,-30	Fusiform left								
dMPFC	↑	3163	16,80,12	Calcarine Right					↑	3261	28,-98,-12	Occipital Inf Right
		2255	62,-2,2	Temporal Sup Right					↑	3213	-4,-4,52	Supp Motor Area Right
TPJ	↑	2587	-14,-56,60	Precuneus Left						2270	58,-2,6	Heschl Right
TempP	↓	3936	-10,-42,60	Precuneus Left	↓	2672	-10,58,10	Frontal Sup left		2089	-46,12,0	Frontal Inf Oper Left
	↑	3070	22,-40,-44	Cerebellum Right					↑	2094	18,-44,-48	Cerebellum Right

Footnote:

- ¹Means higher functional connectivity in hallucinating patients compared to healthy controls. HP > HC.
- ²Means lower functional connectivity in hallucinating patients compared to healthy controls. HP < HC.
- ³Means higher functional connectivity in non-hallucinating patients compared to healthy controls. nHP > HC.
- ⁴Means lower functional connectivity in non-hallucinating patients compared to healthy controls. nHP < HC.
- ⁵Means higher functional connectivity in hallucinating patients compared to non-hallucinating patients. HP > nHP.
- ⁶Means lower functional connectivity in hallucinating patients compared to non-hallucinating patients. HP < nHP.

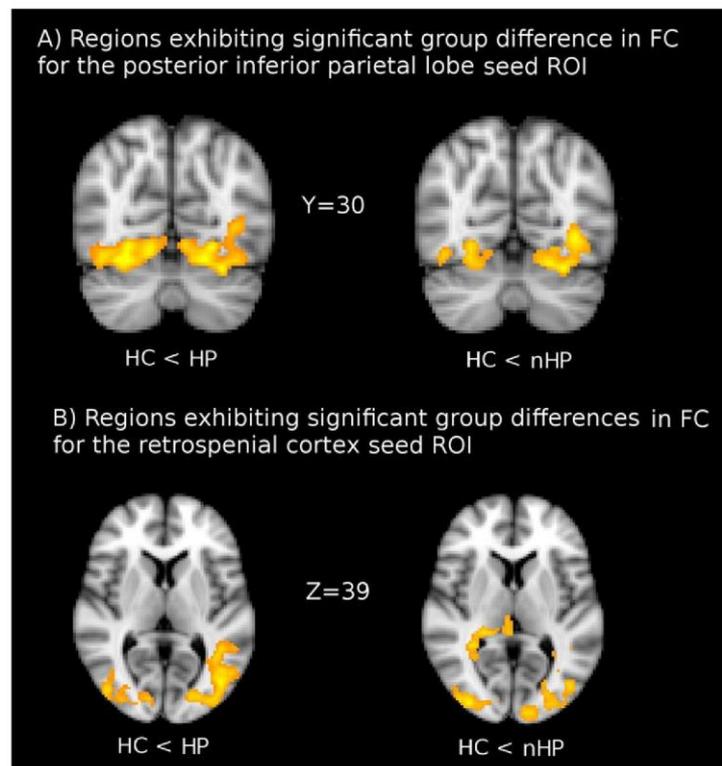


Fig. 1. Areas in which FC with the posterior inferior parietal lobe (A) and Retrosplenial cortex (B) seed ROI's are increased in patients with schizophrenia compared to HC. FC: Functional Connectivity; HP: hallucinating schizophrenia patients; nHP: no-hallucinating schizophrenia patients; HC: healthy controls.

3.2. FC alterations specific to hallucinating patients

Patients with hallucinations displayed differential patterns of connectivity compared to both healthy controls and to non-hallucinating patients. Specifically, a higher FC was observed in hallucinating patients between dMPFC ROI and bilateral central opercular cortex, bilateral insular cortex, bilateral precentral gyrus and bilateral superior temporal gyrus, compared to healthy controls and non-hallucinating patients (Fig. 2A); and between TempP and cerebellum compared to healthy controls and non-hallucinating patients (Fig. 2B).

By contrast, hallucinating patients showed similar lower FC between vMPFC ROI and bilateral paracingulate cortex, bilateral anterior cingulate cortex and bilateral subcallosal cortex compared to healthy controls and non-hallucinating patients (Fig. 2C); and between HF ROI and bilateral posterior cingulate cortex and bilateral precuneus cortex compared to healthy controls and non-hallucinating patients (Fig. 2D).

4. Discussion

In the present study, two differential patterns of neuro-functional connectivity between the dMPFC and MTL subsystems of the DN and other brain regions have been found, one reflecting schizophrenia-related alterations, and the other mirroring refractory AVH. As we hypothesised, although both groups of patients exhibited alterations in both dMPFC and MTL subsystems of the DN, these alterations were greater in patients with persistent AVH. In particular, these patients exhibited cross-network abnormalities between the DN and the salience processing system.

In accordance with earlier studies (Whitfield-Gabrieli et al., 2009; Mannell et al., 2010; Skudlarski et al., 2010), schizophrenia patients were found to have an increased connectivity in the posterior areas of the DN. Specifically, posterior regions of the DN such as pIPL and Rsp regions had increased FC with occipital areas such as occipital fusiform gyrus, lingual gyrus, intracalcarine cortex and lateral occipital cortex. This increased connectivity between two of the MLT subsystem ROIs – pIPL and Rsp – and posterior cortical regions has been associated with the fact that schizophrenia patients are more prone to cognitive deficits and more likely to experience unusual sensory events (Mannell et al., 2010). This could be underneath the observation of the common pattern of FC in both groups of patients, indicating a broader symptomatology, beyond hallucinations or delusions.

To date, most r-fMRI studies have found altered resting-state functional connectivity of the DN in schizophrenia patients with results including hypo-connectivity (Rotarska-Jagiela et al., 2010; Camchong et al., 2011), hyper-connectivity (Whitfield-Gabrieli et al., 2009; Chai et al., 2011; Woodward et al., 2011; Mingoia et al., 2012), and increased connectivity between DN and non-DN brain regions (Mannell et al., 2010; Woodward et al., 2011; Mingoia et al., 2012). A recent review of resting state networks conclude that in spite of controversial findings across studies, a majority of investigations reported higher connectivity of the DN in patients with schizophrenia (Karbasforoushan and Woodward, 2012). The increased FC pattern that we found in patients with schizophrenia between DN and non-DN brain regions, suggests that the aetiology of schizophrenia may disrupt the normal processes of network integration and segregation that occur during brain maturation (Karbasforoushan and Woodward, 2012).

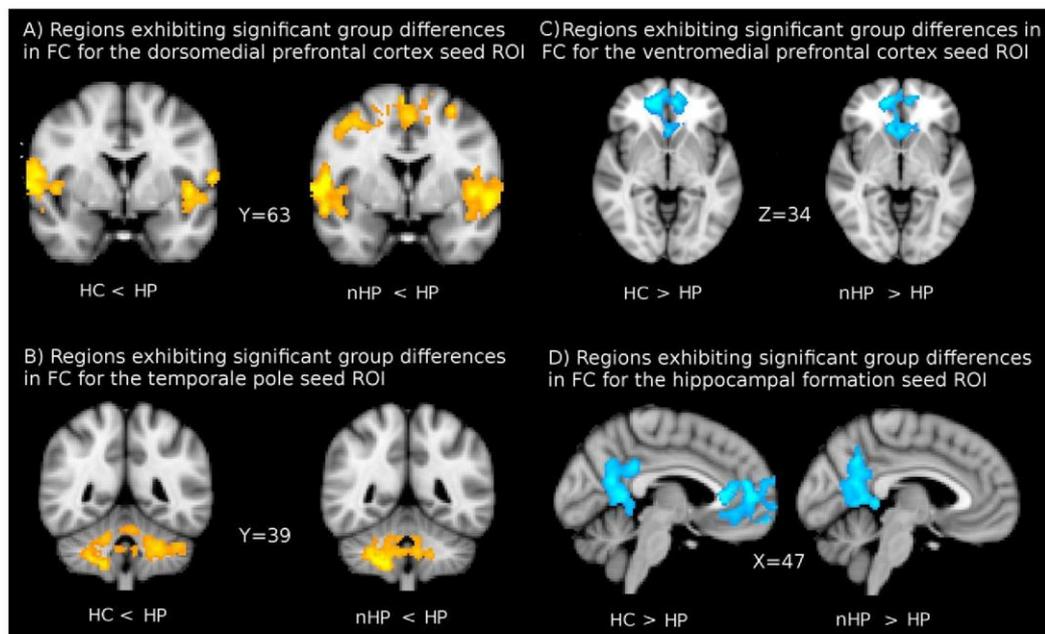


Fig. 2. Areas in which FC with the dorsomedial prefrontal cortex (A) and temporal pole (B) seed ROI's are increased in patients with persistent auditory verbal hallucinations compared to nHP patients and HC, are shown in orange. Areas in which FC with the ventromedial prefrontal cortex (C) and hippocampal formation (D) seed ROI's are decreased in patients with persistent auditory verbal hallucinations compared to nHP patients and HC, are shown in blue. FC: Functional Connectivity; HP: hallucinating schizophrenia patients; nHP: no-hallucinating schizophrenia patients; HC: healthy controls.

Regarding to hallucinating connectivity, our results suggest an aberrant FC in the mPFC, particularly in the vMPFC and dMPFC. We found an increased FC in HP patients between dMPFC and bilateral central opercular cortex, bilateral insular cortex, and bilateral precentral gyrus among others. Consistent to these findings, a meta-analysis of the existing functional data during AVH in patients with schizophrenia reported prominent involvement of the anterior insula, precentral gyrus, frontal opercular cortex, hippocampus and auditory cortex (Jardri et al., 2011). Evidence from other analyses of whole brain structures in patients with AVH consistently describes structural insular changes (Shapleske et al., 2002; O'Daly et al., 2007). Moreover, a volumetric study for example, found that an abnormal structural network including medial frontal areas, the insula and bilateral superior temporal regions may reflect a neural signature associated with persistent and drug-refractory symptoms (Kubera et al., 2013). Therefore, the presence of concurrent structural and functional abnormalities may suggest an essential role of the insula in producing hallucinations (Palaniyappan and Liddle, 2012). Additionally, our results also revealed a lower FC between vMPFC ROI and bilateral paracingulate and bilateral anterior cingulate cortex. Previous imaging studies of stimulus-independent thoughts reveal engagement of core midline of the DN together with the anterior insula and anterior cingulate cortex (Palaniyappan and Liddle, 2012). As our results reflect alterations not only in the insula and the anterior cingulate cortex, the two hubs of the salience network (Seeley et al., 2007), but also in other regions belonging to the salience network such as the opercular cortex or the precentral gyrus, we suggest an aberrant salience circuitry secondary to persistent AVH. The salience network, anchored in the right anterior insula (rAI) and anterior cingulate cortex (ACC), is responsible of monitoring information from the inner and outer environment, deciding which information requires further processing (Menon and Uddin, 2010). In this sense, patients with persistent hallucinations could have a persistent alteration of the

salience circuitry, which could maintain aberrant emotional assignments to internal stimuli that are finally perceived as external.

Another region that showed an altered pattern of FC in HP patients is the hippocampus. We found a reduced FC between the hippocampus and the posterior cingulate cortex extending to the precuneus. The activation of the hippocampus during episodes of hallucinations has been reported by several studies (Dierks et al., 1999; Oertel et al., 2007; Jardri et al., 2011). In addition, a group examining resting state FC in schizophrenia patients across the DN among other functional networks (Rotarska-Jagiela et al., 2010) found that connectivity of the hippocampus correlated negatively with positive symptoms. This fact fits with the suggested role of the DN in the generation of psychotic symptoms, in which impaired connectivity of the hippocampus could be associated with impaired source monitoring (Weiss et al., 2004). The TempP, which has a crucial role in social and emotional processing (Olson et al., 2007), also exhibited a similar pattern of FC in HP patients. Several studies have also implicated an impaired FC of temporal and frontal areas in the pathophysiology of hallucinations (Lawrie et al., 2002; Wang et al., 2011; Mou et al., 2013). We found an increased connectivity between the temporal pole and the cerebellum. A very recent connectivity analysis found a decreased connectivity between thalamus (an auditory processing area) and cerebellum in patients with schizophrenia and AVH (Clos et al., 2014). The alterations that we found in hippocampus and temporal pole suggest that these temporal areas may play a greater role as hub regions in hallucinating subjects (Lutterveld et al., 2014), as these areas may be underneath the persistency of hallucinations.

If these altered patterns of FC are due specifically to the presence of AVH or are related to differences in age at onset, duration of illness or severity of symptomatology between the two patients' groups is an important issue which merits some attention. Schizophrenia with persistent AVH might be one of the worst prognoses of the illness, which

includes other embedded clinical characteristics, such as an earlier age at onset and higher scores in negative symptoms scales. According to this, schizophrenia with earlier onset is associated with greater numbers of negative symptoms throughout life (Mancevski et al., 2007). Before being diagnosed as resistant to treatment, several treatments may have been tried. Therefore, it is completely reasonable that a persistent hallucinating patient had a longer duration of illness to be entered into the study. Unfortunately, the impact of duration of illness on FC cannot be clearly disentangled, and perhaps both conditions are unavoidably united, together with other characteristics such as treatment resistance. Future R-fMRI studies comparing refractory AVH schizophrenia patients and non-refractory AVH schizophrenia patients will be expected for a better understanding of the pathophysiology of refractory schizophrenia.

There are some limitations in this study. First, we used a relatively small sample size but the findings were consistent. In contrast to most studies involving patients with AVH, our sample included two well-differentiated subgroups of patients with schizophrenia to test the hypothesis of the study, which represent a strength of methodology. Second, results could have been blurred by the impact that antipsychotic medication for its possible effects on the structure or functioning of the brain. In any case, all patients were medicated without differences in medication prescription. Third, although the decision of using seed based approach was considered the most adequate, there exist many other analyses that overcome the flaws of defining manually seed regions. Moreover, by using this approach the current study does not diminish the disparity of previous findings. Fourth, there were differences in tobacco and alcohol use across groups. It is known that FC in nicotine and alcohol users appears to be decreased in some brain circuits (see for example Claus et al., 2013 and Spagnolli et al., 2013 respectively). Therefore, caution should be taken in interpreting our findings. Finally, given the nature of schizophrenia and in particular AVH, it is possible that other known brain networks could be altered. To conclude, this is the first study using a resting state approach to explore FC of the DN in schizophrenia patients with persistent AVH as compared to non-hallucinating patients. The results show an aberrant FC that goes beyond the DN affecting the connection of the MTL and dmPFC DN subsystems with a variety of brain regions, which encompass the salience network. These findings are suggestive of neurofunctional correlates of persistent AVH.

Role of Funding Source

This work was supported by La Marató de TV3 (grant number 091230) and Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, Spain (grant number FIS 08/0475). Dr. Portella is funded by the Ministerio de Ciencia e Innovación of the Spanish Government and by the Instituto de Investigación Carlos III through a "Miguel Servet" research contract (CP10-00393), co-financed by the European Regional Development Fund (ERDF) (2007-2013).

Contributors

Author Anna Alonso Solís managed the literature searches, data collection and wrote the manuscript. Author Yolanda Vives Gilabert managed data analyses, interpretation of the results and contributed to the writing of the manuscript. Authors Eva Grasa and Fidel Nuñez Marín were involved in the assessment of the patients. Author María J Portella contributed to the writing of the manuscript. Author Mireia Rabella collected the clinical data. Authors Rosa Blanca Sauras, and Alexandra Roldán recruited all the patients and healthy controls. Authors Víctor Pérez and Enric Alvarez served as advisors in this project and provided their expertise in schizophrenia. Authors Beatriz Gómez Ansón and Iluminada Corripio conceived the idea and methodology for the study, design the study and wrote the protocol. All authors contributed to the writing of the final version of the manuscript and gave their approval to it.

Conflict of Interest

Dr. Alvarez has received consulting and educational honoraria from several pharmaceutical companies including Eli Lilly Sanofi-Aventis, Lundbeck and Pfizer, and he has participated as main local investigator in clinical trials from Eli Lilly, Bristol-Myers and Sanofi-Aventis and also as national coordinator of clinical trials from Servier and Lundbeck. All other authors report no biomedical financial interests or potential conflicts of interest.

Acknowledgments

We are grateful to Saiko Allende and Miriam Jubero for administrative support and the staff of the Department of Psychiatry of Hospital de la Santa Creu i Sant Pau for their

assistance with the study. In addition we thank all patients and healthy volunteers who participated in our study for their indispensable contribution to our field of research.

References

- Alonso-Solis, A., Corripio, I., de Castro-Mangano, P., Duran-Sindreu, S., Garcia-Garcia, M., Proal, E., Nunez-Marin, F., Soutullo, C., Alvarez, E., Gomez-Anson, B., Kelly, C., Castellanos, F.X., 2012. Altered default network resting state functional connectivity in patients with a first episode of psychosis. *Schizophr. Res.* 139 (1–3), 13–18.
- Andreasen, N.C., Flaum, M., 1991. Schizophrenia: the characteristic symptoms. *Schizophr. Bull.* 17 (1), 27–49.
- Andrews-Hanna, J.R., Reidler, J.S., Sepulcre, J., Poulin, R., Buckner, R.L., 2010. Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron* 65 (4), 550–562.
- Bastos-Leite, A.J., Ridgway, G.R., Silveira, C., Norton, A., Reis, S., Friston, K.J., 2014. Dysconnectivity within the default mode in first-episode schizophrenia: a stochastic dynamic causal modeling study with functional magnetic resonance imaging. *Schizophr. Bull.* (Epub ahead of print).
- Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R., Schacter, D.L., 2008. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1124, 1–38.
- Camchong, J., MacDonald III, A.W., Bell, C., Mueller, B.A., Lim, K.O., 2011. Altered functional and anatomical connectivity in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 37 (3), 640–650.
- Chai, X.J., Whitfield-Gabrieli, S., Shinn, A.K., Gabrieli, J.D., Nieto Castanon, A., McCarthy, J.M., Cohen, B.M., Ongur, D., 2011. Abnormal medial prefrontal cortex resting-state connectivity in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 36 (10), 2009–2017.
- Claus, E.D., Blaine, S.K., Filbey, F.M., Mayer, A.R., Hutchison, K.E., 2013. Association between nicotine dependence severity, BOLD response to smoking cues, and functional connectivity. *Neuropsychopharmacology* 38 (12), 2363–2372.
- Clos, M., Diederer, K.M., Meijering, A.L., Sommer, I.E., Eickhoff, S.B., 2014. Aberrant connectivity of areas for decoding degraded speech in patients with auditory verbal hallucinations. *Brain Struct. Funct.* 219 (2), 581–594.
- Cox, R.W., 1996. AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Comput. Biomed. Res.* 29 (3), 162–173.
- Dierks, T., Linden, D.E., Jandl, M., Formisano, E., Goebel, R., Lanfermann, H., Singer, W., 1999. Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron* 22 (3), 615–621.
- Fox, M.D., Raichle, M.E., 2007. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat. Rev. Neurosci.* 8 (9), 700–711.
- Garrity, A.G., Pearlson, G.D., McKiernan, K., Lloyd, D., Kiehl, K.A., Calhoun, V.D., 2007. Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 164 (3), 450–457.
- Gavrilescu, M., Rossell, S., Stuart, G.W., Shea, T.L., Innes-Brown, H., Henshall, K., McKay, C., Sergejev, A.A., Copolov, D., Egan, G.F., 2010. Reduced connectivity of the auditory cortex in patients with auditory hallucinations: a resting state functional magnetic resonance imaging study. *Psychol. Med.* 40 (7), 1149–1158.
- Hoffman, R.E., Fernandez, T., Pittman, B., Hampson, M., 2011. Elevated functional connectivity along a corticostriatal loop and the mechanism of auditory/verbal hallucinations in patients with schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 69 (5), 407–414.
- Jardri, R., Pouchet, A., Pins, D., Thomas, P., 2011. Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a coordinate-based meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 168 (1), 73–81.
- Karbasforoushan, H., Woodward, N.D., 2012. Resting-state networks in schizophrenia. *Curr. Top. Med. Chem.* 12 (21), 2404–2414.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13 (2), 261–276.
- Kubera, K.M., Sambataro, F., Vasic, N., Wolf, N.D., Frasch, K., Hirjak, D., Thomann, P.A., Wolf, R.C., 2013. Source-based morphometry of gray matter volume in patients with schizophrenia who have persistent auditory verbal hallucinations. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 50C, 102–109.
- Lawrie, S.M., Buechel, C., Whalley, H.C., Frith, C.D., Friston, K.J., Johnstone, E.C., 2002. Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. *Biol. Psychiatry* 51 (12), 1008–1011.
- Lutterveld, R.V., Diederer, K.M., Otte, W.M., Sommer, I.E., 2014. Network analysis of auditory hallucinations in nonpsychotic individuals. *Hum. Brain Mapp.* 35 (4), 1436–1445.
- Maldjian, J.A., Laurienti, P.J., Kraft, R.A., Burdette, J.H., 2003. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage* 19 (3), 1233–1239.
- Mancevski, B., Keilp, J., Kurzon, M., Berman, R.M., Ortakov, V., Harkavy-Friedman, J., Rosoklija, G., Dwork, A.J., 2007. Lifelong course of positive and negative symptoms in chronically institutionalized patients with schizophrenia. *Psychopathology* 40 (2), 83–92.
- Mannell, M.V., Franco, A.R., Calhoun, V.D., Canive, J.M., Thoma, R.J., Mayer, A.R., 2010. Resting state and task-induced deactivation: a methodological comparison in patients with schizophrenia and healthy controls. *Hum. Brain Mapp.* 31 (3), 424–437.
- Mechelli, A., Allen, P., Amaro, E., Fu, C.H.Y., Williams, S.C.R., Brammer, M.J., Johns, L.C., McGuire, P.K., 2007. Misattribution of speech and impaired connectivity in patients with auditory verbal hallucinations. *Hum. Brain Mapp.* 28 (11), 1213–1222.
- Menon, V., 2011. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn. Sci.* 15 (10), 483–506.
- Menon, V., Uddin, L.Q., 2010. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct. Funct.* 214 (5–6), 655–667.
- Mingoa, G., Wagner, G., Langbein, K., Maitra, R., Smesny, S., Dietzek, M., Burmeister, H.P., Reichenbach, J.R., Schlosser, R.G., Gaser, C., Sauer, H., Nenadic, I., 2012. Default mode network activity in schizophrenia studied at resting state using probabilistic ICA. *Schizophr. Res.* 138 (2–3), 143–149.

- Mou, X., Bai, F., Xie, C., Shi, J., Yao, Z., Hao, G., Chen, N., Zhang, Z., 2013. Voice recognition and altered connectivity in schizophrenic patients with auditory hallucinations. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 44, 265–270.
- Northoff, G., Qin, P., 2011. How can the brain's resting state activity generate hallucinations? A "resting state hypothesis" of auditory verbal hallucinations. *Schizophr. Res.* 127 (1–3), 202–214.
- O'Daly, O.G., Frangou, S., Chitnis, X., Shergill, S.S., 2007. Brain structural changes in schizophrenia patients with persistent hallucinations. *Psychiatry Res.* 156 (1), 15–21.
- Oertel, V., Rotarska-Jagiela, A., van de Ven, V.G., Haenschel, C., Maurer, K., Linden, D.E., 2007. Visual hallucinations in schizophrenia investigated with functional magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res.* 156 (3), 269–273.
- Olson, I.R., Plotzker, A., Ezzyat, Y., 2007. The Enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain* 130 (Pt7), 1718–1731.
- Palaniyappan, L., Liddle, P.F., 2012. Does the salience network play a cardinal role in psychosis? An emerging hypothesis of insular dysfunction. *J. Psychiatry Neurosci.* 37 (1), 17–27.
- Power, J.D., Barnes, K.A., Snyder, A.Z., Schlaggar, B.L., Petersen, S.E., 2012. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *Neuroimage* 59 (3), 2142–2154.
- Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., Shulman, G.L., 2001. A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98 (2), 676–682.
- Rotarska-Jagiela, A., van de Ven, V., Oertel-Knochel, V., Uhlhaas, P.J., Vogeley, K., Linden, D.E., 2010. Resting-state functional network correlates of psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 117 (1), 21–30.
- Seeley, W.W., Menon, V., Schatzberg, A.F., Keller, J., Glover, G.H., Kenna, H., Reiss, A.L., Greicius, M.D., 2007. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J. Neurosci.* 27 (9), 2349–2356.
- Shapleske, J., Rossell, S.L., Chitnis, X.A., Suckling, J., Simmons, A., Bullmore, E.T., Woodruff, P.W., David, A.S., 2002. A computational morphometric MRI study of schizophrenia: effects of hallucinations. *Cereb. Cortex* 12 (12), 1331–1341.
- Shergill, S.S., Murray, R.M., McGuire, P.K., 1998. Auditory hallucinations: a review of psychological treatments. *Schizophr. Res.* 32 (3), 137–150.
- Skudlarski, P., Jagannathan, K., Anderson, K., Stevens, M.C., Calhoun, V.D., Skudlarska, B.A., Pearlson, G., 2010. Brain connectivity is not only lower but different in schizophrenia: a combined anatomical and functional approach. *Biol. Psychiatry* 68 (1), 61–69.
- Smith, S.M., Jenkinson, M., Woolrich, M.W., Beckmann, C.F., Behrens, T.E., Johansen-Berg, H., Bannister, P.R., De Luca, M., Drobnjak, I., Flitney, D.E., Niazy, R.K., Saunders, J., Vickers, J., Zhang, Y., De Stefano, N., Brady, J.M., Matthews, P.M., 2004. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 23 (Suppl. 1), S208–S219.
- Spagnoli, F., Cerini, R., Cardobi, N., Barillari, M., Manganotti, P., Storti, S., Mucelli, R.P., 2013. Brain modifications after acute alcohol consumption analyzed by resting state fMRI. *Magn. Reson. Imaging* 31 (8), 1325–1330.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., Joliot, M., 2002. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 15 (1), 273–289.
- Vercammen, A., Kneegtering, H., den Boer, J.A., Liemburg, E.J., Aleman, A., 2010. Auditory hallucinations in schizophrenia are associated with reduced functional connectivity of the temporo-parietal area. *Biol. Psychiatry* 67 (10), 912–918.
- Wang, L., Metzak, P.D., Woodward, T.S., 2011. Aberrant connectivity during self-other source monitoring in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 125 (2–3), 136–142.
- Weiss, A.P., Zalesak, M., DeWitt, I., Goff, D., Kunkel, L., Heckers, S., 2004. Impaired hippocampal function during the detection of novel words in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 55 (7), 668–675.
- Whitfield-Gabrieli, S., Thermenos, H.W., Milanovic, S., Tsuang, M.T., Faraone, S.V., McCarley, R.W., Shenton, M.E., Green, A.I., Nieto-Castanon, A., LaViolette, P., Wojcik, J., Gabrieli, J.D., Seidman, L.J., 2009. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106 (4), 1279–1284.
- Wolf, N.D., Sambataro, F., Vasic, N., Frasch, K., Schmid, M., Schonfeldt-Lecuona, C., Thomann, P.A., Wolf, R.C., 2011. Disconnectivity of multiple resting-state networks in patients with schizophrenia who have persistent auditory verbal hallucinations. *J. Psychiatry Neurosci.* 36 (6), 366–374.
- Woodward, N.D., Rogers, B., Heckers, S., 2011. Functional resting-state networks are differentially affected in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 130 (1–3), 86–93.
- Zhang, F., Qiu, L., Yuan, L., Ma, H., Ye, R., Yu, F., Hu, P., Dong, Y., Wang, K., 2014. Evidence for progressive brain abnormalities in early schizophrenia: A cross-sectional structural and functional connectivity study. *Schizophr. Res.* 159 (1), 31–35.

VI. Discusión general

En los últimos años, han sido muchos los estudios que han prestado atención a las alteraciones en la conectividad funcional de la DN, en pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, no existían en la literatura, evidencias sobre si dichas alteraciones estaban ya presentes o no en el momento del debut de la enfermedad. Por otro lado, los estudios que hasta el momento se han hecho en pacientes con esquizofrenia, no proporcionan suficiente información sobre el rol que podría tener esta red en uno de los síntomas clave de este trastorno: las alucinaciones auditivas. Esta tesis pretende, por un lado, avanzar en el conocimiento de las alteraciones en la conectividad funcional de la DN desde el inicio de la enfermedad psicótica, y además, destaca la presencia de un patrón de CF específico en aquellos pacientes con alucinaciones refractarias.

Al examinar la conectividad funcional de 11 semillas (ROIs), comprendidas en la DN, en primeros episodios de psicosis y compararla con un grupo de controles sanos, hemos observado en el grupo de pacientes, una menor conectividad funcional entre la ROI situada en el dMPFC y estructuras como el precúneo y el córtex cingulado posterior; y entre la ROI situada en el TempP y el córtex motor medial. Por otro lado, la muestra clínica también mostraba una conectividad funcional mayor entre las ROIs situadas en el PCC y giro fusiforme derecho extendiéndose hacia el giro lingual; entre la ROI situada en TPJ y giro fusiforme derecho, giro lingual y córtex occipital lateral; y entre la ROI situada en LTC y la corteza intracalcarina (lóbulo occipital medial).

Estas alteraciones que acabamos de describir, se encuentran todas ellas a nivel del subsistema dMPFC. Tal y como apuntan los trabajos de Andrews-Hanna, el subsistema del dMPFC se activa cuando las personas inferimos estados mentales de los demás (J R Andrews-Hanna et al., 2010b; Saxe and Baron-Cohen, 2006); cuando procesamos información afectiva relacionada con uno mismo y en general en aquellos procesos que implican cognición social (Andrews-Hanna et al., 2010b).

En esta línea, una reciente revisión sobre el papel de la DN en la cognición social sugiere que el MPFC juega un papel clave en la comprensión “social” de los demás, y destaca el hecho de que las diferentes subregiones del MPFC contribuyen de forma diferente en función del rol que ejerzan en los diferentes subsistemas de la DN. De esta forma, los autores observaron que las habilidades más complejas estarían relacionadas con regiones anatómicamente superiores en la corteza frontal. Así y empezando desde abajo, la parte ventral del MPFC, perteneciente al subsistema del MTL y sus conexiones con regiones emocionales, estaría sobretodo asociada con la “conexión” emocional durante las interacciones sociales. La parte más anterior del MPFC y sus conexiones

hacia el córtex cingulado anterior y posterior contribuiría sobretodo a la hora de distinguir entre uno mismo y los demás. Por último, la parte más dorsal del MPFC perteneciente al subsistema del dMPFC, y sus conexiones sobretodo hacia TPJ, estaría asociada a tareas más complejas como la inferencia de los estados mentales de los demás. Estas habilidades más complejas estarían enmarcadas dentro de lo que se conoce como la Teoría de la Mente, concepto referido a la habilidad de explicar, predecir e interpretar los comportamientos de otras personas mediante la atribución de estados mentales cognitivos y afectivos como deseos, creencias, intenciones y emociones de otras personas (Abu-Akel and Shamay-Tsoory, 2011; Amodio and Frith, 2006; Krause et al., 2012). Principalmente, la Teoría de la Mente implicaría al menos tres procesos básicos como son la representación cognitiva y afectiva de estados mentales, la atribución de estos estados mentales a los demás, y finalmente la aplicación de estos supuestos estados mentales a la correcta comprensión y predicción del comportamiento ajeno (Abu-Akel and Shamay-Tsoory, 2011).

Tal y como hemos comentado, todas las alteraciones que aparecen en los pacientes con un primer episodio de psicosis se hallan dentro del subsistema del dMPFC, área que como vemos, está relacionada con los procesos de empatía, cognición social, y toda una serie de habilidades sociales cuyos déficits suelen ser característicos de la fase prodrómica de la esquizofrenia (Salgado-Pineda et al., 2011). De hecho, entre los síntomas prodrómicos, el déficit en la socialización ha sido ampliamente estudiado como indicador crucial de peor pronóstico con un mayor riesgo de evolución hacia a esquizofrenia, respecto a la población general (Davidson et al., 1999; Hafner et al., 2003; Malmberg et al., 1998; Rabinowitz et al., 2000). Se considera además, que el funcionamiento social conseguido en el momento del debut de la psicosis, y la conducta social adversa, más propia del sexo masculino, serían unos de los principales indicadores de evolución hacia esquizofrenia (Hafner et al., 2003). En esta misma línea, se ha demostrado que los pacientes con un primer episodio, respecto a su grupo control, ya presentan un grado considerable de disfunción social, que podía iniciarse entre los 2 y los 4 años previos a la aparición del episodio psicótico (Hafner et al., 1999). Estudios más recientes siguen apuntando que la disfunción social en los primeros años de la vida, es uno de los dominios que más contribuye a la predicción de la psicosis, así como a su pronóstico posterior (Cannon et al., 2008; Menon and Uddin, 2010; Muratori et al., 2005).

Por tanto, entendemos que aunque la alteración de la CF de la DN parece existir ya desde el inicio de la enfermedad, dichas alteraciones no abarcarían la totalidad de la red, como podría ser el caso de los pacientes con esquizofrenia crónica; sino que empezarían afectando a una serie de regiones para posteriormente, a medida que avanza la enfermedad, ir progresivamente alterando el resto de regiones que conforman de DN.

Por otro lado, estudios previos realizados en pacientes ya diagnosticados de esquizofrenia, hallan también alteraciones en esta región del CPF medial (Chai et al., 2011; Ongur et al., 2010). Incluso más allá de los estudios de conectividad funcional, existen en la literatura otros estudios que reportan alteraciones en el dMPFC en pacientes con esquizofrenia, ya sea mediante estudios de PET (Park et al., 2009), u otras modalidades de MRI (Fornito et al., 2009; Pomarol-Clotet et al., 2010). En concreto, muchos estudios de fMRI, con tarea, realizados en pacientes con esquizofrenia han replicado un fallo en la desactivación de esta área (Guerrero-Pedraza et al., 2012; Jang et al., 2011; Pomarol-Clotet et al., 2008; Salgado-Pineda et al., 2011). Este déficit se ha interpretado como un fallo a la hora de dirigir la atención hacia la tarea que están llevando a cabo, que consecuentemente llevaría a una peor ejecución de la tarea en cuestión (Whitfield-Gabrieli et al., 2009). Por otro lado, partiendo de la hipotética contribución de la DN en los procesos cognitivos “internos”, los autores de una revisión sobre el tema sugirieron que una constante sobreactivación de la DN podría llevar a una focalización exagerada en los pensamientos y sentimientos de uno mismo, así como a una integración ambigua entre nuestros propios pensamientos y lo que ocurre alrededor (Buckner, 2013; Rotarska-Jagiela et al., 2012).

Acorde con una de nuestras hipótesis, al examinar la CF de estas mismas 11 semillas en pacientes ya diagnosticados de esquizofrenia, vemos que las alteraciones en ambos grupos (pacientes con AA persistentes y pacientes sin historia de AA) ya afectan a ambos subsistemas de la DN. No obstante, hay que destacar que dichas alteraciones implican a muchas más ROIs en el caso de los pacientes con AA. A pesar de las similitudes entre ambos grupos de pacientes a nivel de edad, sexo o educación, los resultados muestran notables diferencias en el funcionamiento de la DN. Mientras que los pacientes con esquizofrenia y sin historia previa de AA solamente difieren, respecto al grupo de controles sanos en tres de las 11 semillas estudiadas, el grupo de pacientes con AA persistentes difiere en todas y cada una de ellas, pudiéndose además observar un patrón de alteraciones específicas del fenotipo alucinador. En este sentido, las

alteraciones específicas de los pacientes con AA persistentes parten de regiones de la DN, concretamente de las ROIs situadas en el dMPFC y vMPFC hacia áreas como la ínsula (área cuyas alteraciones han sido ampliamente relacionadas con la presencia de AA) o el córtex cingulado anterior, siendo ambas zonas consideradas ejes centrales de la “Salience Network” (SN), junto a otras regiones como el córtex opercular o el giro precentral. La SN, junto con la DN, es una de muchas redes intrínsecas que existen en el cerebro humano y sería la responsable de monitorizar la información que proviene del entorno interno y externo, decidiendo qué información debe de ser procesada como relevante (Menon and Uddin, 2010). Siguiendo la hipótesis propuesta por Kapur por la que las alucinaciones reflejarían la experiencia directa de representaciones internas, que de forma errónea son percibidas como estímulos externos (Kapur, 2003), la alteración observada en nuestros pacientes con AA en la SN, es la que podría estar manteniendo una asignación emocional errónea a estos estímulos internos, percibiéndolos como externos. Una hipótesis similar es descrita por Manoliu y sus colaboradores, al observar en pacientes con esquizofrenia y AA, una interacción alterada entre la DN y el circuito ejecutivo central que estaría influyendo a su vez en la SN (Manoliu et al., 2014). La SN, ha sido también propuesto por otros autores, junto con la DN, como las dos redes funcionales que tienen un papel más importante en la fisiopatología que subyace a la esquizofrenia (Menon, 2011; Palaniyappan and Liddle, 2012; Woodward et al., 2011). En el caso de las AA en particular, una reciente publicación hace una revisión de los diferentes estudios que se han llevado a cabo mediante R-fMRI, y aunque otorgan un papel importante a la DN en cuanto a la presencia de estas alucinaciones, los autores concluyen que las comparaciones entre estudios son difíciles y limitadas sobretudo por la elevada heterogeneidad metodológica y relativa a la muestra (Alderson-day et al., 2015).

Un aspecto a tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados de este segundo trabajo, son las diferencias en cuanto a edad de inicio de la enfermedad, duración de la enfermedad o severidad de los síntomas, que observamos entre ambos grupos de pacientes. Debemos tener en cuenta que el hecho de sufrir esquizofrenia con AA refractarias se considera como uno de los peores pronósticos de esta enfermedad y por lo tanto, puede a su vez incluir otras características como una edad de inicio más temprana , una mayor presencia de síntomas negativos o aspectos relativos a la cronicidad de la enfermedad (Mancevski et al., 2007). En cuanto al tiempo de duración de la enfermedad, no es de extrañar que estos pacientes, antes de ser diagnosticados

como resistentes al tratamiento, hayan probado diferentes tratamientos antipsicóticos durante el tiempo suficiente, y por tanto, es lógico pensar que en el momento de entrar en el estudio, la duración de la enfermedad era superior a la de los pacientes sin AA.

Desde un punto de vista global y teniendo en cuenta los resultados obtenidos en las tres poblaciones clínicas que se estudian en esta tesis, nuestros hallazgos refuerzan la presencia de alteraciones en la DN en individuos con psicosis, siendo éstas más marcadas en aquellos pacientes con la forma más grave y resistente al tratamiento. Además, en las tres poblaciones clínicas encontramos alteraciones de la CF entre regiones de la DN y otras áreas del cerebro, incluyendo en el caso de los pacientes con AA, otras redes intrínsecas como la ya mencionada “Salience Network”. Todo ello, estaría reforzando la idea de que alteraciones en las “resting state networks”, y particularmente la DN, podrían contribuir en la fisiopatología de la esquizofrenia. A raíz de los resultados observados en nuestra muestra de primeros episodios de psicosis, se podría interpretar que las primeras áreas en afectarse serían las pertenecientes al subsistema del dMPFC, lo que nos da pie a sugerir el papel clave que podrían tener las alteraciones en el subsistema dMPFC en las dificultades sociales observadas en la fase prodrómica de la enfermedad psicótica. En este sentido, de cara a estudios futuros, sería interesante medir éstos déficits sociales en la etapa pré-morbida y relacionarlos con la integridad de la CF del subsistema dMPFC. Por otro lado, serán necesarios también estudios longitudinales para valorar hasta qué punto el deterioro en esta red sufre una afectación evolutiva que se amplía a medida que avanza y se agrava la enfermedad.

VII. Conclusiones

En la presente tesis, se discuten las alteraciones en la CF de la DN observadas en pacientes con un primer episodio de psicosis, pacientes diagnosticados de esquizofrenia con AA refractarias al tratamiento, así como en pacientes con esquizofrenia sin historia previa de AA. A continuación se presenta un listado de las conclusiones que se pueden extraer de los dos trabajos que aquí se integran:

- Las alteraciones en la CF de la DN se encuentran presentes desde el inicio de la enfermedad psicótica, por lo que no serían debidas a factores como la cronicidad o a los efectos del tratamiento farmacológico prolongado.
- Las alteraciones observadas en los primeros episodios de psicosis son específicas del subsistema del dMPFC, previamente relacionado con los procesos de cognición social. Estas alteraciones, podrían estar por tanto reflejando la disfunción social característica de la fase prodrómica de la enfermedad.
- Ambos grupos de pacientes con esquizofrenia (con y sin AA), al compararlos con el grupo control, presentan alteraciones en la CF de la DN, siendo éstas mucho mayores en el caso de los pacientes alucinadores.
- En los pacientes con esquizofrenia y AA persistentes observamos un patrón de CF característico que implica no solamente regiones de de la DN sino también otra red intrínseca: la “Salience Network”. Este patrón en cambio no se observa en el grupo de pacientes no alucinadores..

VIII. Planteamientos futuros

In expanding the field of knowledge,
we but increase the horizon of ignorance.

Henry Miller

A lo largo de esta tesis se han disculido diferentes aspectos relacionados con las alteraciones observadas en la DN en pacientes con psicosis, mediante la aplicación de R-fMRI. Los resultados y conclusiones de esta tesis no obstante, nos plantean nuevas líneas de trabajo, algunas de ellas ya mencionadas en el apartado de discusión general:

1. Desarrollar un estudio prospectivo mediante R-fMRI de una muestra de primeros episodios de psicosis en el que:
 - a) Se comparen aquellos pacientes que evolucionan a esquizofrenia con aquellos pacientes que no evolucionan a esquizofrenia. De este modo, se podrían hallar parámetros biológicos específicos de la enfermedad dentro de la heterogeneidad del diagnóstico de un primer episodio psicótico.
 - b) Igualmente sería interesante repetir las adquisiciones de R-fMRI cada 6 meses, desde el momento del debut del episodio psicótico. De esta manera, podríamos observar si, tal y como planteamos en la discusión de esta tesis, en el caso de desarrollar esquizofrenia las alteraciones de la DN irían ampliándose hasta afectar a ambos subsistemas.
 - c) Siguiendo la línea de la hipótesis que planteamos en la discusión, por la que las alteraciones en el subsistema del dMPFC podrían estar reflejando los déficits en el funcionamiento social tan característicos de las fases premórbidas de la psicosis, sería de gran utilidad caracterizar y medir estos déficits sociales, mediante escalas de ajuste premórbido (Premorbid Adjustment Scale (Barajas et al., 2013), por ejemplo) y relacionarlas con la integridad de la conectividad funcional de las áreas que forman este subsistema de la DN.

2. Por otro lado, a fin de estudiar parámetros de resistencia al tratamiento farmacológico, sería interesante comparar nuestra muestra de pacientes con AA persistentes con un grupo de pacientes con historia de AA pero que hayan respondido bien al tratamiento antipsicótico. En este estudio el objetivo sería evaluar parámetros neurobiológicos de resistencia en el fenotipo alucinador.

3. Por último, y ante la posibilidad de que otras redes intrínsecas podrían tener su papel a la hora de generar AA, sería de gran interés estudiar los patrones de CF de otras redes intrínsecas.

IX. Resumen

Alteraciones en la conectividad funcional de la “Default mode Network” en pacientes con psicosis: estudio de neuroimagen funcional en estado de reposo

(Resumen)

En los últimos años, el descubrimiento de la existencia de redes neuronales que muestran coherencia en cuanto a su actividad espontánea durante el reposo, fenómeno conocido con el nombre de *conectividad funcional* (CF), ha proporcionado un medio fructífero para abordar las bases neurobiológicas de enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia. Uno de los muchos sistemas cerebrales que muestran patrones de actividad sincronizada es la “Default mode Network” (DN), red formada por una serie de regiones que disminuyen su actividad simultáneamente durante la realización de tareas cognitivas y que se activan durante periodos libres de tarea. Numerosos estudios han observado alteraciones en esta red en pacientes con esquizofrenia, sin embargo, existen una serie de factores limitantes para la interpretación y generalización de estos resultados: la mayoría de estos trabajos se han realizado con pacientes crónicos, sin fenotipos definidos y en diferentes estadios de la enfermedad. Por ello, en un intento de elucidar parámetros biológicos que definan fenotipos consistentes, los objetivos de estas tesis son, por un lado, estudiar la CF de la DN en las primeras fases de la enfermedad psicótica, y por otro lado, estudiar la CF de la DN en dos grupos de pacientes con esquizofrenia clínicamente diferenciados (uno con alucinaciones auditivas (AA) persistentes y otro sin historia de AA). Para ello, en el primero de los trabajos, se realizan adquisiciones de resonancia magnética funcional en estado de reposo (R-fMRI) en una muestra de 19 pacientes con un primer episodio de psicosis y 19 controles sanos. Posteriormente, se examina la CF de 11 semillas previamente seleccionadas pertenecientes a los dos subsistemas que conforman la DN (córtex dorsomedial prefrontal y lóbulo temporal medial), según trabajos previos de Andrews- Hanna. En el segundo trabajo se realizan adquisiciones de R-fMRI en una muestra de 19 pacientes con esquizofrenia y AA persistentes, 14 pacientes con esquizofrenia sin historia de AA y 20 controles sanos. Siguiendo la misma metodología que en el estudio anterior, se examina la CF de los dos subsistemas que conforman la DN. Los resultados muestran que la CF de la DN estaría ya alterada desde el inicio de la enfermedad psicótica. Además, en el caso de los pacientes con un primer episodio de psicosis, éstas alteraciones parecen limitarse al subsistema del córtex dorsomedial prefrontal. Los pacientes con esquizofrenia en cambio, aunque muestran alteraciones en ambos subsistemas de la DN, éstas són mucho mayores en el caso de los pacientes

alucinadores, llegando a afectar a todas y cada una de las semillas examinadas. Además, los resultados muestran un patrón de alteraciones en la CF entre regiones pertenecientes a ambos subsystemas de la DN y regiones clave de la “Salience Network”, entre otras áreas, característico de los pacientes alucinadores.

Default mode Network functional connectivity alterations in patients with psychosis: a resting state functional magnetic resonance imaging study.

(Abstract)

In recent years, the discovery of the existence of neural networks that show consistency in their spontaneous activity at rest, a phenomenon known as functional connectivity (FC), has provided a fruitful means of addressing the neurobiological basis of psychiatric diseases such as schizophrenia. One of several brain systems showing patterns of synchronized activity is the "Default mode Network" (DN), a network comprised of a number of regions that decrease their activity simultaneously when performing cognitive tasks and increase their activity during free task periods. Numerous studies have found abnormalities in this network in patients with schizophrenia. However, there are some limitations for the interpretation and generalization of these results; most of these studies were performed with chronic patients, without defined phenotypes and at different stages of the disease. Therefore, in an attempt to elucidate biological parameters that define consistent phenotypes, the objectives of this thesis are: firstly, to study the DN FC in the early stages of psychotic illness, and secondly, to study the DN FC in two clinically differentiated groups of patients with schizophrenia (one with persistent auditory hallucinations (AH) and one without a history of AH). To do so, in the first study, resting state functional magnetic resonance imaging acquisitions (R-fMRI) were performed on a sample of 19 patients with a first episode of psychosis and 19 healthy controls. Subsequently, taking advantage of the fractionation of the DN into two distinct subsystems (dorsomedial prefrontal cortex subsystem, and medial temporal lobe subsystem) and a validated set of 11 seed regions-of-interest (Andrews – Hanna), we examined the FC in all eleven of them. In the second study, R-fMRI acquisitions were performed on a sample of 19 patients with schizophrenia and persistent AH, 14 schizophrenia patients without a history of AH and 20 healthy controls. Following the same methodology as in the previous study, we examined the FC of the 11 ROI comprised in the DN. The results show that the DN FC is altered from the beginning of psychotic illness. Furthermore, in the case of patients with a first episode of psychosis, these abnormalities appear to be limited to the dorsomedial prefrontal cortex subsystem. In the second study, both groups of patients exhibited alterations in both dMPFC and MTL subsystems of the DN. However, these alterations were greater in patients with persistent AH. In particular, these patients exhibited cross-network abnormalities between the DN and the salience

processing system.

X. Bibliografía

- Abu-Akel, A., Shamay-Tsoory, S., 2011. Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia* 49, 2971–2984. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.07.012
- Alderson-day, B., Mccarthy-jones, S., Fernyhough, C., 2015. Neuroscience and Biobehavioral Reviews Hearing voices in the resting brain : A review of intrinsic functional connectivity research on auditory verbal hallucinations. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 55, 78–87. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.04.016
- Aleman, A., Kahn, R.S., Selten, J.-P., 2003. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 565–571. doi:10.1001/archpsyc.60.6.565
- Allen, P., Laroi, F., McGuire, P.K., Aleman, A., 2008. The hallucinating brain: a review of structural and functional neuroimaging studies of hallucinations. *Neurosci Biobehav Rev* 32, 175–191. doi:10.1016/j.neubiorev.2007.07.012
- Allen, P., Modinos, G., Hubl, D., Shields, G., Cachia, A., Jardri, R., Thomas, P., Woodward, T., Shotbolt, P., Plaze, M., Hoffman, R., 2012. Neuroimaging Auditory Hallucinations in Schizophrenia : From Neuroanatomy to Neurochemistry and Beyond 38, 695–703. doi:10.1093/schbul/sbs066
- Amodio, D.M., Frith, C.D., 2006. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 268–277. doi:10.1038/nrn1884
- Andreasen, N.C., Flaum, M., 1991. Schizophrenia: the characteristic symptoms. *Schizophr Bull* 17, 27–49.
- Andreasen, N.C., O’Leary, D.S., Cizadlo, T., Arndt, S., Rezai, K., Watkins, G.L., Ponto, L.L., Hichwa, R.D., 1995. Remembering the past: two facets of episodic memory explored with positron emission tomography. *Am. J. Psychiatry* 152, 1576–1585.
- Andrews-Hanna, J.R., 2012. The brain’s default network and its adaptive role in internal mentation. *Neuroscientist* 18, 251–270. doi:10.1177/1073858411403316
- Andrews-Hanna, J.R., Reidler, J.S., Huang, C., Buckner, R.L., 2010a. Evidence for the default network’s role in spontaneous cognition. *J. Neurophysiol.* 104, 322–335. doi:10.1152/jn.00830.2009
- Andrews-Hanna, J.R., Reidler, J.S., Sepulcre, J., Poulin, R., Buckner, R.L., 2010b. Functional-anatomic fractionation of the brain’s default network. *Neuron* 65, 550–562. doi:10.1016/j.neuron.2010.02.005
- Barajas, A., Ochoa, S., Banos, I., Dolz, M., Villalta-Gil, V., Vilaplana, M., Autonell, J., Sanchez, B., Cervilla, J.A., Foix, A., Obiols, J.E., Haro, J.M., Usall, J., 2013. Spanish validation of the Premorbid Adjustment Scale (PAS-S). *Compr. Psychiatry* 54, 187–194. doi:10.1016/j.comppsy.2012.07.007
- Barondes, S.H., Alberts, B.M., Andreasen, N.C., Bargmann, C., Benes, F., Goldman-Rakic, P., Gottesman, I., Heinemann, S.F., Jones, E.G., Kirschner, M., Lewis, D., Raff, M., Roses, A., Rubenstein, J., Snyder, S., Watson, S.J., Weinberger, D.R., Yolken, R.H., 1997. Workshop on schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*
- Bastos-Leite, A.J., Ridgway, G.R., Silveira, C., Norton, A., Reis, S., Friston, K.J., 2015.

- Dysconnectivity within the default mode in first-episode schizophrenia: a stochastic dynamic causal modeling study with functional magnetic resonance imaging. *Schizophr. Bull.* 41, 144–153. doi:10.1093/schbul/sbu080
- Beavan, V., Read, J., Cartwright, C., 2011. The prevalence of voice-hearers in the general population: a literature review. *J. Ment. Health* 20, 281–292. doi:10.3109/09638237.2011.562262
- Beckmann, C.F., DeLuca, M., Devlin, J.T., Smith, S.M., 2005. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 360, 1001–1013. doi:10.1098/rstb.2005.1634
- Binder, J.R., Frost, J.A., Hammeke, T.A., Bellgowan, P.S., Rao, S.M., Cox, R.W., 1999. Conceptual processing during the conscious resting state. A functional MRI study. *J. Cogn. Neurosci.* 11, 80–95.
- Biswal, B., Yetkin, F.Z., Haughton, V.M., Hyde, J.S., 1995. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn. Reson. Med.* 34, 537–541.
- Biswal, B.B., Mennes, M., Zuo, X.-N., Gohel, S., Kelly, C., Smith, S.M., Beckmann, C.F., Adelstein, J.S., Buckner, R.L., Colcombe, S., Dogonowski, A.-M., Ernst, M., Fair, D., Hampson, M., Hoptman, M.J., Hyde, J.S., Kiviniemi, V.J., Kotter, R., Li, S.-J., Lin, C.-P., Lowe, M.J., Mackay, C., Madden, D.J., Madsen, K.H., Margulies, D.S., Mayberg, H.S., McMahon, K., Monk, C.S., Mostofsky, S.H., Nagel, B.J., Pekar, J.J., Peltier, S.J., Petersen, S.E., Riedl, V., Rombouts, S.A.R.B., Rypma, B., Schlaggar, B.L., Schmidt, S., Seidler, R.D., Siegle, G.J., Sorg, C., Teng, G.-J., Veijola, J., Villringer, A., Walter, M., Wang, L., Weng, X.-C., Whitfield-Gabrieli, S., Williamson, P., Windischberger, C., Zang, Y.-F., Zhang, H.-Y., Castellanos, F.X., Milham, M.P., 2010. Toward discovery science of human brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 4734–4739. doi:10.1073/pnas.0911855107
- Biswal, B.B., Van Kylen, J., Hyde, J.S., 1997. Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR Biomed.* 10, 165–170.
- Bleuler, M., Bleuler, R., 1986. *Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien*: Eugen Bleuler. *Br. J. Psychiatry* 149, 661–662.
- Bluhm, R.L., Miller, J., Lanius, R.A., Osuch, E.A., Boksman, K., Neufeld, R.W., Theberge, J., Schaefer, B., Williamson, P., 2007. Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default network. *Schizophr Bull* 33, 1004–1012. doi:10.1093/schbul/sbm052
- Boksman, K., Theberge, J., Williamson, P., Drost, D.J., Malla, A., Densmore, M., Takhar, J., Pavlosky, W., Menon, R.S., Neufeld, R.W.J., 2005. A 4.0-T fMRI study of brain connectivity during word fluency in first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 75, 247–263. doi:10.1016/j.schres.2004.09.025
- Brown, A.S., 2011. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Prog. Neurobiol.* 93, 23–58. doi:10.1016/j.pneurobio.2010.09.003
- Buckner, R.L., 2013. *Clinical research* 351–358.

- Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R., Schacter, D.L., 2008. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 1124, 1–38. doi:10.1196/annals.1440.011
- Bullmore, E., Sporns, O., 2009. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 186–198. doi:10.1038/nrn2575
- Calhoun, V.D., Eichele, T., Pearlson, G., 2009. Functional brain networks in schizophrenia: a review. *Front. Hum. Neurosci.* 3, 17. doi:10.3389/neuro.09.017.2009
- Camchong, J., MacDonald 3rd, A.W., Bell, C., Mueller, B.A., Lim, K.O., 2011. Altered functional and anatomical connectivity in schizophrenia. *Schizophr Bull* 37, 640–650. doi:10.1093/schbul/sbp131
- Cannon, T.D., Cadenhead, K., Cornblatt, B., Woods, S.W., Addington, J., Walker, E., Seidman, L.J., Perkins, D., Tsuang, M., McGlashan, T., Heinssen, R., 2008. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch. Gen. Psychiatry* 65, 28–37. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2007.3
- Castellanos, F.X., Di Martino, A., Craddock, R.C., Mehta, A.D., Milham, M.P., 2013. Clinical applications of the functional connectome. *Neuroimage* 80, 527–540. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.04.083
- Catani, M., Craig, M.C., Forkel, S.J., Kanaan, R., Picchioni, M., Touloupoulou, T., Shergill, S., Williams, S., Murphy, D.G., McGuire, P., 2011. Altered integrity of perisylvian language pathways in schizophrenia: relationship to auditory hallucinations. *Biol. Psychiatry* 70, 1143–1150. doi:10.1016/j.biopsych.2011.06.013
- Chai, X.J., Whitfield-Gabrieli, S., Shinn, A.K., Gabrieli, J.D., Nieto Castanon, A., McCarthy, J.M., Cohen, B.M., Ongur, D., 2011. Abnormal medial prefrontal cortex resting-state connectivity in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 36, 2009–2017. doi:10.1038/npp.2011.88
- Chang, X., Shen, H., Wang, L., Liu, Z., Xin, W., Hu, D., Miao, D., 2014. Altered default mode and fronto-parietal network subsystems in patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Brain Res.* 1562, 87–99. doi:10.1016/j.brainres.2014.03.024
- Christoff, K., Gordon, A.M., Smallwood, J., Smith, R., Schooler, J.W., 2009. Experience sampling during fMRI reveals default network and executive system contributions to mind wandering. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 8719–8724. doi:10.1073/pnas.0900234106
- Clos, M., Diederer, Kelly M. J. Meijering, A.L., Sommer, I.E., Eickhoff, S.B., 2014. Aberrant connectivity of areas for decoding degraded speech in patients with auditory verbal hallucinations. *Brain Struct Funct* 219, 581–594.
- Cordes, D., Haughton, V., Carew, J.D., Arfanakis, K., Maravilla, K., 2002. Hierarchical clustering to measure connectivity in fMRI resting-state data. *Magn. Reson. Imaging* 20, 305–317.
- Cordes, D., Haughton, V.M., Arfanakis, K., Wendt, G.J., Turski, P.A., Moritz, C.H., Quigley, M.A., Meyerand, M.E., 2000. Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 21, 1636–1644.

- Cox, C.L., Gotimer, K., Roy, A.K., Castellanos, F.X., Milham, M.P., Kelly, C., 2010. Your resting brain CAREs about your risky behavior. *PLoS One* 5, e12296. doi:10.1371/journal.pone.0012296
- Cox, R.W., 1996. AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Comput Biomed Res* 29, 162–173.
- Crossley, N.A., Mechelli, A., Fusar-Poli, P., Broome, M.R., Matthiasson, P., Johns, L.C., Bramon, E., Valmaggia, L., Williams, S.C.R., McGuire, P.K., 2009. Superior temporal lobe dysfunction and frontotemporal dysconnectivity in subjects at risk of psychosis and in first-episode psychosis. *Hum. Brain Mapp.* 30, 4129–4137. doi:10.1002/hbm.20834
- Daalman, K., Boks, M.P.M., Diederer, K.M.J., de Weijer, A.D., Blom, J.D., Kahn, R.S., Sommer, I.E.C., 2011. The same or different? A phenomenological comparison of auditory verbal hallucinations in healthy and psychotic individuals. *J. Clin. Psychiatry* 72, 320–325. doi:10.4088/JCP.09m05797yel
- Damoiseaux, J.S., Rombouts, S.A.R.B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C.J., Smith, S.M., Beckmann, C.F., 2006. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103, 13848–53. doi:10.1073/pnas.0601417103
- Daselaar, S.M., Prince, S.E., Dennis, N.A., Hayes, S.M., Kim, H., Cabeza, R., 2009. Posterior midline and ventral parietal activity is associated with retrieval success and encoding failure. *Front. Hum. Neurosci.* 3, 13. doi:10.3389/neuro.09.013.2009
- Davidson, M., Reichenberg, A., Rabinowitz, J., Weiser, M., Kaplan, Z., Mark, M., 1999. Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am. J. Psychiatry* 156, 1328–1335.
- de Weijer, A.D., Mandl, R.C.W., Diederer, K.M.J., Neggers, S.F.W., Kahn, R.S., Hulshoff Pol, H.E., Sommer, I.E.C., 2011. Microstructural alterations of the arcuate fasciculus in schizophrenia patients with frequent auditory verbal hallucinations. *Schizophr. Res.* 130, 68–77. doi:10.1016/j.schres.2011.05.010
- Dosenbach, N.U.F., Fair, D.A., Miezin, F.M., Cohen, A.L., Wenger, K.K., Dosenbach, R.A.T., Fox, M.D., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Raichle, M.E., Schlaggar, B.L., Petersen, S.E., 2007. Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 11073–11078. doi:10.1073/pnas.0704320104
- Dosenbach, N.U.F., Nardos, B., Cohen, A.L., Fair, D.A., Power, J.D., Church, J.A., Nelson, S.M., Wig, G.S., Vogel, A.C., Lessov-Schlaggar, C.N., Barnes, K.A., Dubis, J.W., Feczko, E., Coalson, R.S., Pruett, J.R.J., Barch, D.M., Petersen, S.E., Schlaggar, B.L., 2010. Prediction of individual brain maturity using fMRI. *Science* 329, 1358–1361. doi:10.1126/science.1194144
- Escarti, M.J., de la Iglesia-Vaya, M., Marti-Bonmati, L., Robles, M., Carbonell, J., Lull, J.J., Garcia-Marti, G., Manjon, J.V., Aguilar, E.J., Aleman, A., Sanjuan, J., 2010. Increased amygdala and parahippocampal gyrus activation in schizophrenic patients with auditory hallucinations: an fMRI study using independent component analysis. *Schizophr. Res.* 117, 31–41. doi:10.1016/j.schres.2009.12.028
- Fan, J.B., Sklar, P., 2005. Meta-analysis reveals association between serotonin transporter gene

- STin2 VNTR polymorphism and schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 10, 891,928–938. doi:10.1038/sj.mp.4001690
- Fatemi, S.H., Folsom, T.D., 2009. The Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia , Revisited 35, 528–548. doi:10.1093/schbul/sbn187
- Ffytche, D.H., Wible, C.G., 2014. From tones in tinnitus to sensed social interaction in schizophrenia: how understanding cortical organization can inform the study of hallucinations and psychosis. *Schizophr. Bull.* 40 Suppl 4, S305–16. doi:10.1093/schbul/sbu041
- Fornito, A., Yoon, J., Zalesky, A., Bullmore, E.T., Carter, C.S., 2011. General and specific functional connectivity disturbances in first-episode schizophrenia during cognitive control performance. *Biol. Psychiatry* 70, 64–72. doi:10.1016/j.biopsych.2011.02.019
- Fornito, A., Yucel, M., Patti, J., Wood, S.J., Pantelis, C., 2009. Mapping grey matter reductions in schizophrenia: an anatomical likelihood estimation analysis of voxel-based morphometry studies. *Schizophr. Res.* 108, 104–113. doi:10.1016/j.schres.2008.12.011
- Fox, M.D., Raichle, M.E., 2007. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 8, 700–711. doi:10.1038/nrn2201
- Friston, K.J., 1999. Schizophrenia and the disconnection hypothesis. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 395, 68–79.
- Friston, K.J., Frith, C.D., 1995. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci* 3, 89–97.
- Garcia-Marti, G., Aguilar, E.J., Lull, J.J., Marti-Bonmati, L., Escarti, M.J., Manjon, J. V, Moratal, D., Robles, M., Sanjuan, J., 2008. Schizophrenia with auditory hallucinations: a voxel-based morphometry study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 32, 72–80. doi:10.1016/j.pnpbp.2007.07.014
- Garrity, A.G., Pearlson, G.D., McKiernan, K., Lloyd, D., Kiehl, K.A., Calhoun, V.D., 2007. Aberrant “default mode” functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 164, 450–457. doi:10.1176/appi.ajp.164.3.450
- Gavrilescu, M., Rossell, S., Stuart, G.W., Shea, T.L., Innes-Brown, H., Henshall, K., McKay, C., Sergejew, A.A., Copolov, D., Egan, G.F., 2010. Reduced connectivity of the auditory cortex in patients with auditory hallucinations: a resting state functional magnetic resonance imaging study. *Psychol Med* 40, 1149–1158. doi:10.1017/s0033291709991632
- Geddes, J.R., Lawrie, S.M., 1995. Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 167, 786–793.
- Geoffroy, P.A., Houenou, J., Duhamel, A., Amad, A., De Weijer, A.D., Curcic-Blake, B., Linden, D.E.J., Thomas, P., Jardri, R., 2014. The Arcuate Fasciculus in auditory-verbal hallucinations: a meta-analysis of diffusion-tensor-imaging studies. *Schizophr. Res.* 159, 234–237. doi:10.1016/j.schres.2014.07.014
- Gilbert, S.J., Dumontheil, I., Simons, J.S., Frith, C.D., Burgess, P.W., 2007. Comment on “Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought”. *Science* 317,

43; author reply 43. doi:10.1126/science.1140801

- Greicius, M., 2008. Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders. *Curr. Opin. Neurol.* 21, 424–430. doi:10.1097/WCO.0b013e328306f2c5
- Greicius, M.D., Krasnow, B., Reiss, A.L., Menon, V., 2003. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100, 253–258. doi:10.1073/pnas.0135058100
- Greicius, M.D., Menon, V., 2004. Default-mode activity during a passive sensory task: uncoupled from deactivation but impacting activation. *J. Cogn. Neurosci.* 16, 1484–1492. doi:10.1162/0898929042568532
- Greicius, M.D., Supekar, K., Menon, V., Dougherty, R.F., 2009. Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cereb. Cortex* 19, 72–78. doi:10.1093/cercor/bhn059
- Guerrero-Pedraza, A., McKenna, P.J., Gomar, J.J., Sarro, S., Salvador, R., Amann, B., Carrion, M.I., Landin-Romero, R., Blanch, J., Pomarol-Clotet, E., 2012. First-episode psychosis is characterized by failure of deactivation but not by hypo- or hyperfrontality. *Psychol. Med.* 42, 73–84. doi:10.1017/S0033291711001073
- Guo, W., Liu, F., Xiao, C., Zhang, Z., Yu, M., Liu, J., Liu, G., Zhao, J., 2015. Dissociation of anatomical and functional alterations of the default-mode network in first-episode, drug-naive schizophrenia. *Clin. Neurophysiol.* doi:10.1016/j.clinph.2015.01.025
- Gupta, S., Kulhara, P., 2010. What is schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both? A critical analysis. *Indian J. Psychiatry* 52, 21–27. doi:10.4103/0019-5545.58891
- Gusnard, D.A., Akbudak, E., Shulman, G.L., Raichle, M.E., 2001a. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 4259–4264. doi:10.1073/pnas.071043098
- Gusnard, D.A., Raichle, M.E., Raichle, M.E., 2001b. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 685–694. doi:10.1038/35094500
- Hafner, H., Loffler, W., Maurer, K., Hambrecht, M., an der Heiden, W., 1999. Depression, negative symptoms, social stagnation and social decline in the early course of schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 100, 105–118.
- Hafner, H., Maurer, K., Loffler, W., an der Heiden, W., Hambrecht, M., Schultze-Lutter, F., 2003. Modeling the early course of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 29, 325–340.
- Hafner, H., Maurer, K., Loffler, W., Fatkenheuer, B., an der Heiden, W., Riecher-Rossler, A., Behrens, S., Gattaz, W.F., 1994. The epidemiology of early schizophrenia. Influence of age and gender on onset and early course. *Br. J. Psychiatry. Suppl.* 29–38.
- Hampson, M., Peterson, B.S., Skudlarski, P., Gatenby, J.C., Gore, J.C., 2002. Detection of functional connectivity using temporal correlations in MR images. *Hum. Brain Mapp.* 15, 247–262.

- Hasan, K.M., Walimuni, I.S., Abid, H., Hahn, K.R., 2011. A Review of Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging Computational Methods and Software Tools. *Comput. Biol. Med.* 41, 1062–1072. doi:10.1016/j.compbiomed.2010.10.008
- Hoffman, R.E., Fernandez, T., Pittman, B., Hampson, M., 2011. Elevated functional connectivity along a corticostriatal loop and the mechanism of auditory/verbal hallucinations in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 69, 407–414. doi:10.1016/j.biopsych.2010.09.050
- Hubl, D., Koenig, T., Strik, W., Federspiel, A., Kreis, R., Boesch, C., Maier, S.E., Schroth, G., Lovblad, K., Dierks, T., 2004. Pathways that make voices: white matter changes in auditory hallucinations. *Arch. Gen. Psychiatry* 61, 658–668. doi:10.1001/archpsyc.61.7.658
- Hugdahl, K., 2015. *World Journal of Psychiatry* 5, 193–209. doi:10.5498/wjp.v5.i2.193
- Ingvar, D.H., 1985. “Memory of the future”: an essay on the temporal organization of conscious awareness. *Hum. Neurobiol.* 4, 127–136.
- Ingvar, D.H., 1979. “Hyperfrontal” distribution of the cerebral grey matter flow in resting wakefulness; on the functional anatomy of the conscious state. *Acta Neurol. Scand.* 60, 12–25.
- Jafri, M.J., Pearlson, G.D., Stevens, M., Calhoun, V.D., 2008. A method for functional network connectivity among spatially independent resting-state components in schizophrenia. *Neuroimage* 39, 1666–1681. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.11.001
- Jang, J.H., Jung, W.H., Choi, J.S., Choi, C.H., Kang, D.H., Shin, N.Y., Hong, K.S., Kwon, J.S., 2011. Reduced prefrontal functional connectivity in the default mode network is related to greater psychopathology in subjects with high genetic loading for schizophrenia. *Schizophr Res* 127, 58–65. doi:10.1016/j.schres.2010.12.022
- Jardri, R., Pouchet, A., Pins, D., Thomas, P., 2011. Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a coordinate-based meta-analysis. *Am J Psychiatry* 168, 73–81. doi:10.1176/appi.ajp.2010.09101522
- Jeong, B., Kubicki, M., 2010. Reduced task-related suppression during semantic repetition priming in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 181, 114–120. doi:10.1016/j.psychresns.2009.09.005
- Jiang, T., He, Y., Zang, Y., Weng, X., 2004. Modulation of functional connectivity during the resting state and the motor task. *Hum. Brain Mapp.* 22, 63–71. doi:10.1002/hbm.20012
- Kang, J.I., Kim, J.-J., Seok, J.-H., Chun, J.W., Lee, S.-K., Park, H.-J., 2009. Abnormal brain response during the auditory emotional processing in schizophrenic patients with chronic auditory hallucinations. *Schizophr. Res.* 107, 83–91. doi:10.1016/j.schres.2008.08.019
- Kapur, S., 2003. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 160, 13–23.
- Kasckow, J., Felmet, K., Zisook, S., 2011. Managing suicide risk in patients with schizophrenia. *CNS Drugs* 25, 129–143. doi:10.2165/11586450-000000000-00000

- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13, 261–276.
- Keefe, R.S.E., Perkins, D.O., Gu, H., Zipursky, R.B., Christensen, B.K., Lieberman, J.A., 2006. A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis. *Schizophr. Res.* 88, 26–35. doi:10.1016/j.schres.2006.06.041
- Kennedy, J.L., Altar, C.A., Taylor, D.L., Degtiar, I., Hornberger, J.C., 2014. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 29, 63–76. doi:10.1097/YIC.0b013e32836508e6
- Khadka, S., Meda, S.A., Stevens, M.C., Glahn, D.C., Calhoun, V.D., Sweeney, J.A., Tamminga, C.A., Keshavan, M.S., O’Neil, K., Schretlen, D., Pearlson, G.D., 2013. Is aberrant functional connectivity a psychosis endophenotype? A resting state functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 74, 458–466. doi:10.1016/j.biopsych.2013.04.024
- Killingsworth, M.A., Gilbert, D.T., 2010. A wandering mind is an unhappy mind. *Science* 330, 932. doi:10.1126/science.1192439
- Kim, H., Daselaar, S.M., Cabeza, R., 2010. Overlapping brain activity between episodic memory encoding and retrieval: roles of the task-positive and task-negative networks. *Neuroimage* 49, 1045–1054. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.07.058
- Krause, L., Enticott, P.G., Zangen, A., Fitzgerald, P.B., 2012. The role of medial prefrontal cortex in theory of mind: a deep rTMS study. *Behav. Brain Res.* 228, 87–90. doi:10.1016/j.bbr.2011.11.037
- Laroi, F., Sommer, I.E., Blom, J.D., Fernyhough, C., Ffytche, D.H., Hugdahl, K., Johns, L.C., McCarthy-Jones, S., Preti, A., Raballo, A., Slotema, C.W., Stéphane, M., Waters, F., 2012. The characteristic features of auditory verbal hallucinations in clinical and nonclinical groups: state-of-the-art overview and future directions. *Schizophr. Bull.* 38, 724–733. doi:10.1093/schbul/sbs061
- Lawrie, S.M., Buechel, C., Whalley, H.C., Frith, C.D., Friston, K.J., Johnstone, E.C., 2002. Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. *Biol Psychiatry* 51, 1008–1011.
- Lehman, A.F., Lieberman, J.A., Dixon, L.B., McGlashan, T.H., Miller, A.L., Perkins, D.O., Kreyenbuhl, J., 2004. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am. J. Psychiatry* 161, 1–56.
- Logothetis, N.K., Wandell, B.A., 2004. Interpreting the BOLD signal. *Annu. Rev. Physiol.* 66, 735–769. doi:10.1146/annurev.physiol.66.082602.092845
- Malmberg, A., Lewis, G., David, A., Allebeck, P., 1998. Premorbid adjustment and personality in people with schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 172, 305–308.
- Mamah, D., Barch, D.M., Repovs, G., 2013. Resting state functional connectivity of five neural networks in bipolar disorder and schizophrenia. *J. Affect. Disord.* 150, 601–609. doi:10.1016/j.jad.2013.01.051
- Mancevski, B., Keilp, J., Kurzon, M., Berman, R.M., Ortakov, V., Harkavy-Friedman, J.,

- Rosoklija, G., Dwork, A.J., 2007. Lifelong course of positive and negative symptoms in chronically institutionalized patients with schizophrenia. *Psychopathology* 40, 83–92. doi:10.1159/000098488
- Mannell, M. V, Franco, A.R., Calhoun, V.D., Canive, J.M., Thoma, R.J., Mayer, A.R., 2010. Resting state and task-induced deactivation: A methodological comparison in patients with schizophrenia and healthy controls. *Hum Brain Mapp* 31, 424–437. doi:10.1002/hbm.20876
- Manoliu, A., Riedl, V., Zherdin, A., Mühlau, M., Schwerthöffer, D., Scherr, M., Peters, H., Zimmer, C., Förstl, H., Bäuml, J., Wohlschläger, A.M., Sorg, C., 2014. Aberrant Dependence of Default Mode / Central Executive Network Interactions on Anterior Insular Salience Network Activity in Schizophrenia 40, 428–437. doi:10.1093/schbul/sbt037
- Marti-Bonmati, L., Lull, J.J., Garcia-Marti, G., Aguilar, E.J., Moratal-Perez, D., Poyatos, C., Robles, M., Sanjuan, J., 2007. Chronic auditory hallucinations in schizophrenic patients: MR analysis of the coincidence between functional and morphologic abnormalities. *Radiology* 244, 549–556. doi:10.1148/radiol.2442060727
- Mason, M.F., Norton, M.I., Van Horn, J.D., Wegner, D.M., Grafton, S.T., Macrae, C.N., 2007. Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science* 315, 393–395. doi:10.1126/science.1131295
- Mazoyer, B., Zago, L., Mellet, E., Bricogne, S., Etard, O., Houde, O., Crivello, F., Joliot, M., Petit, L., Tzourio-Mazoyer, N., 2001. Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res. Bull.* 54, 287–298.
- McCarthy-Jones, S., Trauer, T., Mackinnon, A., Sims, E., Thomas, N., Copolov, D.L., 2014. A new phenomenological survey of auditory hallucinations: evidence for subtypes and implications for theory and practice. *Schizophr. Bull.* 40, 231–235. doi:10.1093/schbul/sbs156
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., Welham, J., 2008. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol. Rev.* 30, 67–76. doi:10.1093/epirev/mxn001
- McKiernan, K.A., D'Angelo, B.R., Kaufman, J.N., Binder, J.R., 2006. Interrupting the “stream of consciousness”: an fMRI investigation. *Neuroimage* 29, 1185–1191. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.09.030
- McVay, J.C., Kane, M.J., 2010. Does mind wandering reflect executive function or executive failure? Comment on Smallwood and Schooler (2006) and Watkins (2008). *Psychol. Bull.* 136, 188–207. doi:10.1037/a0018298
- Mechelli, A., Allen, P., Amaro, E., Fu, C.H.Y., Williams, S.C.R., Brammer, M.J., Johns, L.C., McGuire, P.K., 2007. Misattribution of speech and impaired connectivity in patients with auditory verbal hallucinations. *Hum. Brain Mapp.* 28, 1213–22. doi:10.1002/hbm.20341
- Meindl, T., Teipel, S., Elmouden, R., Mueller, S., Koch, W., Dietrich, O., Coates, U., Reiser, M., Glaser, C., 2010. Test-retest reproducibility of the default-mode network in healthy

- individuals. *Hum. Brain Mapp.* 31, 237–246. doi:10.1002/hbm.20860
- Menon, V., 2011. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn. Sci.* 15, 483–506. doi:10.1016/j.tics.2011.08.003
- Menon, V., Uddin, L.Q., 2010. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct* 214, 655–667. doi:10.1007/s00429-010-0262-0
- Meyer-Lindenberg, A.S., Olsen, R.K., Kohn, P.D., Brown, T., Egan, M.F., Weinberger, D.R., Berman, K.F., 2005. Regionally specific disturbance of dorsolateral prefrontal-hippocampal functional connectivity in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 379–386. doi:10.1001/archpsyc.62.4.379
- Mingoia, G., Wagner, G., Langbein, K., Maitra, R., Smesny, S., Dietzek, M., Burmeister, H.P., Reichenbach, J.R., Schlosser, R.G., Gaser, C., Sauer, H., Nenadic, I., 2012. Default mode network activity in schizophrenia studied at resting state using probabilistic ICA. *Schizophr Res* 138, 143–149. doi:10.1016/j.schres.2012.01.036
- Modinos, G., Costafreda, S.G., van Tol, M.-J., McGuire, P.K., Aleman, A., Allen, P., 2013. Neuroanatomy of auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a quantitative meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Cortex*. 49, 1046–1055. doi:10.1016/j.cortex.2012.01.009
- Muratori, F., Salvadori, F., D’Arcangelo, G., Viglione, V., Picchi, L., 2005. Childhood psychopathological antecedents in early onset schizophrenia. *Eur. Psychiatry* 20, 309–314. doi:10.1016/j.eurpsy.2005.03.004
- Nayani, T.H., David, A.S., 1996. The auditory hallucination: a phenomenological survey. *Psychol. Med.* 26, 177–189.
- Nenadic, I., Smesny, S., Schlosser, R.G.M., Sauer, H., Gaser, C., 2010. Auditory hallucinations and brain structure in schizophrenia: voxel-based morphometric study. *Br. J. Psychiatry* 196, 412–413. doi:10.1192/bjp.bp.109.070441
- Northoff, G., Bermpohl, F., 2004. Cortical midline structures and the self. *Trends Cogn. Sci.* 8, 102–107. doi:10.1016/j.tics.2004.01.004
- Northoff, G., Qin, P., 2011. How can the brain’s resting state activity generate hallucinations? A “resting state hypothesis” of auditory verbal hallucinations. *Schizophr Res* 127, 202–214. doi:10.1016/j.schres.2010.11.009
- Ongur, D., Lundy, M., Greenhouse, I., Shinn, A.K., Menon, V., Cohen, B.M., Renshaw, P.F., 2010. Default mode network abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res* 183, 59–68. doi:10.1016/j.psychresns.2010.04.008
- Orliac, F., Naveau, M., Joliot, M., Delcroix, N., Razafimandimby, A., Brazo, P., Dollfus, S., Delamillieure, P., 2013. Links among resting-state default-mode network, salience network, and symptomatology in schizophrenia. *Schizophr Res* 148, 74–80. doi:10.1016/j.schres.2013.05.007
- Pacheco, A., Raventos, H., 2004. [Genetics of schizophrenia: advances in the study of candidate genes]. *Rev. Biol. Trop.* 52, 467–473.

- Palaniyappan, L., Balain, V., Radua, J., Liddle, P.F., 2012. Structural correlates of auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Res.* 137, 169–173. doi:10.1016/j.schres.2012.01.038
- Palaniyappan, L., Liddle, P.F., 2012. Does the salience network play a cardinal role in psychosis? An emerging hypothesis of insular dysfunction. *J Psychiatry Neurosci* 37, 17–27. doi:10.1503/jpn.100176
- Pankow, A., Deserno, L., Walter, M., Fydrich, T., Bempohl, F., Schlagenhaut, F., Heinz, A., 2015. Reduced default mode network connectivity in schizophrenia patients. *Schizophr. Res.* 165, 90–93. doi:10.1016/j.schres.2015.03.027
- Park, I.H., Kim, J.-J., Chun, J., Jung, Y.C., Seok, J.H., Park, H.-J., Lee, J.D., 2009. Medial prefrontal default-mode hypoactivity affecting trait physical anhedonia in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 171, 155–165. doi:10.1016/j.psychres.2008.03.010
- Pino, O., Guilera, G., Gomez-Benito, J., Najas-Garcia, A., Rufian, S., Rojo, E., 2014. Neurodevelopment or neurodegeneration: review of theories of schizophrenia. *Actas Esp. Psiquiatr.* 42, 185–195.
- Pomarol-Clotet, E., Canales-Rodríguez, E.J., Salvador, R., Sarró, S., Gomar, J.J., Vila, F., Ortiz-Gil, J., Iturria-Medina, Y., Capdevila, A., McKenna, P.J., 2010. Medial prefrontal cortex pathology in schizophrenia as revealed by convergent findings from multimodal imaging. *Mol. Psychiatry* 15, 823–30. doi:10.1038/mp.2009.146
- Pomarol-Clotet, E., Salvador, R., Sarro, S., Gomar, J., Vila, F., Martinez, A., Guerrero, A., Ortiz-Gil, J., Sans-Sansa, B., Capdevila, A., Cebamano, J.M., McKenna, P.J., 2008. Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the default mode network? *Psychol Med* 38, 1185–1193. doi:10.1017/s0033291708003565
- Proal, E., Alvarez-Segura, M., de la Iglesia-Vaya, M., Marti-Bonmati, L., Castellanos, F.X., 2011. [Functional cerebral activity in a state of rest: connectivity networks]. *Rev. Neurol.* 52 Suppl 1, S3–10.
- Rabinowitz, J., Reichenberg, A., Weiser, M., Mark, M., Kaplan, Z., Davidson, M., 2000. Cognitive and behavioural functioning in men with schizophrenia both before and shortly after first admission to hospital. Cross-sectional analysis. *Br. J. Psychiatry* 177, 26–32.
- Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., Shulman, G.L., 2001. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 676–682. doi:10.1073/pnas.98.2.676
- Raij, T.T., Valkonen-Korhonen, M., Holi, M., Therman, S., Lehtonen, J., Hari, R., 2009. Reality of auditory verbal hallucinations. *Brain* 132, 2994–3001. doi:10.1093/brain/awp186
- Rapoport, J.L., Gogtay, N., 2011. Childhood onset schizophrenia: support for a progressive neurodevelopmental disorder. *Int. J. Dev. Neurosci.* 29, 251–258. doi:10.1016/j.ijdevneu.2010.10.003
- Reichenberg, A., Caspi, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R.S.E., Murray, R.M., Poulton, R., Moffitt, T.E., 2010. Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30-year study. *Am. J. Psychiatry* 167, 160–169.

doi:10.1176/appi.ajp.2009.09040574

- Ren, W., Lui, S., Deng, W., Li, F., Li, M., Huang, X., Wang, Y., Li, T., Sweeney, J.A., Gong, Q., 2013. Anatomical and functional brain abnormalities in drug-naive first-episode schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 170, 1308–1316. doi:10.1176/appi.ajp.2013.12091148
- Rogers, B.P., Morgan, V.L., Newton, A.T., Gore, J.C., 2007. Assessing functional connectivity in the human brain by fMRI. *Magn. Reson. Imaging* 25, 1347–1357. doi:10.1016/j.mri.2007.03.007
- Rotarska-Jagiela, A., van de Ven, V., Oertel-Knochel, V., Uhlhaas, P.J., Vogeley, K., Linden, D.E., 2010. Resting-state functional network correlates of psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 117, 21–30. doi:10.1016/j.schres.2010.01.001
- Salgado-Pineda, P., Fakra, E., Delaveau, P., McKenna, P.J., Pomarol-Clotet, E., Blin, O., 2011. Correlated structural and functional brain abnormalities in the default mode network in schizophrenia patients. *Schizophr Res* 125, 101–109. doi:10.1016/j.schres.2010.10.027
- Salvador, R., Sarro, S., Gomar, J.J., Ortiz-Gil, J., Vila, F., Capdevila, A., Bullmore, E., McKenna, P.J., Pomarol-Clotet, E., 2010. Overall brain connectivity maps show cortico-subcortical abnormalities in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 31, 2003–2014. doi:10.1002/hbm.20993
- Saxe, R., Baron-Cohen, S., 2006. The neuroscience of theory of mind. *Soc. Neurosci.* doi:10.1080/17470910601117463
- Schmidt, A., Smieskova, R., Aston, J., Simon, A., Allen, P., Fusar-Poli, P., McGuire, P.K., Riecher-Rossler, A., Stephan, K.E., Borgwardt, S., 2013. Brain connectivity abnormalities predating the onset of psychosis: correlation with the effect of medication. *JAMA psychiatry* 70, 903–912. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.117
- Schwab, S.G., Wildenauer, D.B., 2013. Genetics of psychiatric disorders in the GWAS era : an update on schizophrenia 263. doi:10.1007/s00406-013-0450-z
- Seeley, W.W., Menon, V., Schatzberg, A.F., Keller, J., Glover, G.H., Kenna, H., Reiss, A.L., Greicius, M.D., 2007. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci* 27, 2349–2356. doi:10.1523/jneurosci.5587-06.2007
- Shehzad, Z., Kelly, A.M.C., Reiss, P.T., Gee, D.G., Gotimer, K., Uddin, L.Q., Lee, S.H., Margulies, D.S., Roy, A.K., Biswal, B.B., Petkova, E., Castellanos, F.X., Milham, M.P., 2009. The resting brain: unconstrained yet reliable. *Cereb. Cortex* 19, 2209–2229. doi:10.1093/cercor/bhn256
- Shergill, S.S., Bullmore, E., Simmons, A., Murray, R., McGuire, P., 2000. Functional anatomy of auditory verbal imagery in schizophrenic patients with auditory hallucinations. *Am. J. Psychiatry* 157, 1691–1693.
- Shergill, S.S., Murray, R.M., McGuire, P.K., 1998. Auditory hallucinations: a review of psychological treatments. *Schizophr Res* 32, 137–150.
- Shimony, J.S., Zhang, D., Johnston, J.M., Fox, M.D., Roy, A., Leuthardt, E.C., 2009. Resting-state spontaneous fluctuations in brain activity: a new paradigm for presurgical planning using fMRI. *Acad. Radiol.* 16, 578–583. doi:10.1016/j.acra.2009.02.001

- Shinn, A.K., Baker, J.T., Cohen, B.M., Ongur, D., 2013. Functional connectivity of left Heschl's gyrus in vulnerability to auditory hallucinations in schizophrenia. *Schizophr Res* 143, 260–268. doi:10.1016/j.schres.2012.11.037
- Shulman, G.L., Fiez, J.A., Corbetta, M., Buckner, R.L., Miezin, F.M., Raichle, M.E., Petersen, S.E., 1997. Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex. *J. Cogn. Neurosci.* 9, 648–663. doi:10.1162/jocn.1997.9.5.648
- Shulman, R.G., Rothman, D.L., Behar, K.L., Hyder, F., 2004. Energetic basis of brain activity: implications for neuroimaging. *Trends Neurosci.* 27, 489–495. doi:10.1016/j.tins.2004.06.005
- Skudlarski, P., Jagannathan, K., Anderson, K., Stevens, M.C., Calhoun, V.D., Skudlarska, B.A., Pearlson, G., 2010. Brain connectivity is not only lower but different in schizophrenia: a combined anatomical and functional approach. *Biol Psychiatry* 68, 61–69. doi:10.1016/j.biopsych.2010.03.035
- Smallwood, J., Schooler, J.W., 2006. The restless mind. *Psychol. Bull.* 132, 946–958. doi:10.1037/0033-2909.132.6.946
- Smith, S.M., Fox, P.T., Miller, K.L., Glahn, D.C., Fox, P.M., Mackay, C.E., Filippini, N., Watkins, K.E., Toro, R., Laird, A.R., Beckmann, C.F., 2009. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 13040–13045. doi:10.1073/pnas.0905267106
- Smith, S.M., Jenkinson, M., Woolrich, M.W., Beckmann, C.F., Behrens, T.E., Johansen-Berg, H., Bannister, P.R., De Luca, M., Drobnjak, I., Flitney, D.E., Niazy, R.K., Saunders, J., Vickers, J., Zhang, Y., De Stefano, N., Brady, J.M., Matthews, P.M., 2004. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 23 Suppl 1, S208–19. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.051
- Sommer, I.E., Clos, M., Meijering, A.L., Dierker, K.M., Eickhoff, S.B., 2012. Resting state functional connectivity in patients with chronic hallucinations. *PLoS One* 7, e43516. doi:10.1371/journal.pone.0043516
- Supekar, K., Uddin, L.Q., Prater, K., Amin, H., Greicius, M.D., Menon, V., 2010. Development of functional and structural connectivity within the default mode network in young children. *Neuroimage* 52, 290–301. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.04.009
- Tang, J., Liao, Y., Song, M., Gao, J.-H., Zhou, B., Tan, C., Liu, T., Tang, Y., Chen, J., Chen, X., 2013. Aberrant default mode functional connectivity in early onset schizophrenia. *PLoS One* 8, e71061. doi:10.1371/journal.pone.0071061
- Tracy, D.K., Shergill, S.S., 2013. Mechanisms Underlying Auditory Hallucinations—Understanding Perception without Stimulus 642–669. doi:10.3390/brainsci3020642
- Uddin, L.Q., Kelly, A.M.C., Biswal, B.B., Margulies, D.S., Shehzad, Z., Shaw, D., Ghaffari, M., Rotrosen, J., Adler, L.A., Castellanos, F.X., Milham, M.P., 2008. Network homogeneity reveals decreased integrity of default-mode network in ADHD. *J. Neurosci. Methods* 169, 249–254. doi:10.1016/j.jneumeth.2007.11.031
- Usall, J., 2011. Género y esquizofrenia 62–65.

- van Os, J., Galdos, P., Lewis, G., Bourgeois, M., Mann, A., 1993. Schizophrenia sans frontieres: concepts of schizophrenia among French and British psychiatrists. *BMJ* 307, 489–492.
- van Tol, M.-J., van der Meer, L., Bruggeman, R., Modinos, G., Kneegtering, H., Aleman, A., 2014. Voxel-based gray and white matter morphometry correlates of hallucinations in schizophrenia: The superior temporal gyrus does not stand alone. *NeuroImage. Clin.* 4, 249–257. doi:10.1016/j.nicl.2013.12.008
- Vanhaudenhuyse, A., Demertzi, A., Schabus, M., Noirhomme, Q., Bredart, S., Boly, M., Phillips, C., Soddu, A., Luxen, A., Moonen, G., Laureys, S., 2011. Two distinct neuronal networks mediate the awareness of environment and of self. *J. Cogn. Neurosci.* 23, 570–578. doi:10.1162/jocn.2010.21488
- Vannini, P., O’Brien, J., O’Keefe, K., Pihlajamaki, M., Laviolette, P., Sperling, R.A., 2011. What goes down must come up: role of the posteromedial cortices in encoding and retrieval. *Cereb. Cortex* 21, 22–34. doi:10.1093/cercor/bhq051
- Vercammen, A., Kneegtering, H., Bruggeman, R., Aleman, A., 2011. Subjective loudness and reality of auditory verbal hallucinations and activation of the inner speech processing network. *Schizophr. Bull.* 37, 1009–1016. doi:10.1093/schbul/sbq007
- Vercammen, A., Kneegtering, H., den Boer, J.A., Liemburg, E.J., Aleman, A., 2010. Auditory hallucinations in schizophrenia are associated with reduced functional connectivity of the temporo-parietal area. *Biol Psychiatry* 67, 912–918. doi:10.1016/j.biopsych.2009.11.017
- Wang, K., Yu, C., Xu, L., Qin, W., Li, K., Xu, L., Jiang, T., 2009. Offline memory reprocessing: involvement of the brain’s default network in spontaneous thought processes. *PLoS One* 4, e4867. doi:10.1371/journal.pone.0004867
- Wang, L., Zou, F., Shao, Y., Ye, E., Jin, X., Tan, S., Hu, D., Yang, Z., 2014. Disruptive changes of cerebellar functional connectivity with the default mode network in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 160, 67–72. doi:10.1016/j.schres.2014.09.034
- Weinberg, S.M., Jenkins, E.A., Marazita, M.L., Maher, B.S., 2007. Minor physical anomalies in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Res.* 89, 72–85. doi:10.1016/j.schres.2006.09.002
- Whitfield-Gabrieli, S., Ford, J.M., 2012. Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol* 8, 49–76. doi:10.1146/annurev-clinpsy-032511-143049
- Whitfield-Gabrieli, S., Thermenos, H.W., Milanovic, S., Tsuang, M.T., Faraone, S. V, McCarley, R.W., Shenton, M.E., Green, A.I., Nieto-Castanon, A., LaViolette, P., Wojcik, J., Gabrieli, J.D., Seidman, L.J., 2009. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 1279–1284. doi:10.1073/pnas.0809141106
- Williams, N.M., Preece, A., Spurlock, G., Norton, N., Williams, H.J., Zammit, S., O’Donovan, M.C., Owen, M.J., 2003. Support for genetic variation in neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 8, 485–487. doi:10.1038/sj.mp.4001348
- Wolf, N.D., Sambataro, F., Vasic, N., Frasch, K., Schmid, M., Schonfeldt-Lecuona, C.,

- Thomann, P.A., Wolf, R.C., 2011. Dysconnectivity of multiple resting-state networks in patients with schizophrenia who have persistent auditory verbal hallucinations. *J. Psychiatry Neurosci.* 36, 366–374. doi:10.1503/jpn.110008
- Woods, B.T., 1998. Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *Am. J. Psychiatry* 155, 1661–1670.
- Woodward, N.D., Rogers, B., Heckers, S., 2011. Functional resting-state networks are differentially affected in schizophrenia. *Schizophr Res* 130, 86–93. doi:10.1016/j.schres.2011.03.010
- Woodward, N.D., Waldie, B., Rogers, B., Tibbo, P., Seres, P., 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. *Schizophr. Res.* 109, 182–190. doi:10.1016/j.schres.2008.11.028
- Wyatt, R.J., Alexander, R.C., Egan, M.F., Kirch, D.G., 1988. Schizophrenia, just the facts. What do we know, how well do we know it? *Schizophr. Res.* 1, 3–18.
- Yoon, J.H., Minzenberg, M.J., Ursu, S., Ryan Walter, B.S., Wendelken, C., Ragland, J.D., Carter, C.S., 2008. Association of dorsolateral prefrontal cortex dysfunction with disrupted coordinated brain activity in schizophrenia: relationship with impaired cognition, behavioral disorganization, and global function. *Am. J. Psychiatry* 165, 1006–1014. doi:10.1176/appi.ajp.2008.07060945
- Yoon, J.H., Westphal, A.J., Minzenberg, M.J., Niendam, T., Ragland, J.D., Lesh, T., Solomon, M., Carter, C.S., 2014. Task-evoked substantia nigra hyperactivity associated with prefrontal hypofunction, prefrontonigral disconnectivity and nigrostriatal connectivity predicting psychosis severity in medication naive first episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 159, 521–526. doi:10.1016/j.schres.2014.09.022
- Zhang, F., Qiu, L., Yuan, L., Ma, H., Ye, R., Yu, F., Hu, P., Dong, Y., Wang, K., 2014. Evidence for progressive brain abnormalities in early schizophrenia: A cross-sectional structural and functional connectivity study. *Schizophr. Res.* 159, 31–5. doi:10.1016/j.schres.2014.07.050
- Zhang, H., Wei, X., Tao, H., Mwansisya, T.E., Pu, W., He, Z., Hu, A., Xu, L., Liu, Z., Shan, B., Xue, Z., 2013. Opposite effective connectivity in the posterior cingulate and medial prefrontal cortex between first-episode schizophrenic patients with suicide risk and healthy controls. *PLoS One* 8, e63477. doi:10.1371/journal.pone.0063477
- Zhou, B., Tan, C., Tang, J., Chen, X., 2010. Brain functional connectivity of functional magnetic resonance imaging of patients with early-onset schizophrenia. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban* 35, 17–24. doi:10.3969/j.issn.1672-7347.2010.01.003
- Zhou, Y., Liang, M., Tian, L., Wang, K., Hao, Y., Liu, H., Liu, Z., Jiang, T., 2007. Functional disintegration in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI. *Schizophr Res* 97, 194–205. doi:10.1016/j.schres.2007.05.029
- Zornberg, G.L., Buka, S.L., Tsuang, M.T., 2000. The problem of obstetrical complications and schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 26, 249–256.

{Bibliography}