

MÁSTER UNIVERSITARIO EN BIOINFORMÁTICA



VNIVERSITAT
ID VALÈNCIA

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

ESQUIZOFRENIA Y LAS ALUCINACIONES AUDITIVAS: APROXIMACIÓN DESDE LA NEUROIMAGEN.

AUTOR:
RAÚL PÉREZ MORAGA

TUTORES:
MARIA DE LA IGLESIA VAYÁ
FRANCISCO GARCÍA GARCÍA
GUILLERMO AYALA GALLEGU

MAYO, 2019

MÁSTER UNIVERSITARIO EN BIOINFORMÁTICA

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

ESQUIZOFRENIA Y LAS ALUCINACIONES AUDITIVAS: APROXIMACIÓN DESDE LA NEUROIMAGEN.

AUTOR:
RAÚL PÉREZ MORAGA

TUTORES:
MARIA DE LA IGLESIA VAYÁ
FRANCISCO GARCÍA GARCÍA
GUILLERMO AYALA GALLEGO

TRIBUNAL:

PRESIDENTE/A:

VOCAL 1:

VOCAL 2:

FECHA DE DEFENSA:

CALIFICACIÓN:

Agradecimientos

A lo largo de estos últimos meses me han ayudado numerosas personas que han apoyado a nivel personal y profesional, desde darme ánimos cuando no lograba hacer fluir los datos a través del *pipeline* hasta sentarse conmigo para mirar el código durante varias horas hasta resolver el *bug*.

A nivel personal, me gustaría agradecer a mis padres por su apoyo en mi aventura en la bioinformática valenciana tanto a nivel económico como emocional, sin ellos no sería la persona que soy ahora. A mi hermano Rafa, que aunque me echa de menos en Granada, me recibe con los brazos abiertos cada vez que bajo al soleado sur. A las maravillosas personas que he conocido en el máster. A Ruben por el tándem andaluz que hacemos, a Pau que aunque sea un poco malhumorado cuando está sin café pero es un primor cuando se lo toma, y a Irene por aguantarme en el piso durante estos últimos meses, en el máster y en el TFM (la pobre no se libra de mí). Tampoco puedo olvidar los desayunos al estilo andaluz en la cafetería del CIPF donde discutíamos desde los comportamientos de los delfines hasta el último capítulo de *Game of Thrones*.

A nivel profesional quiero agradecer a mi tutora, María de la Iglesia Vayá, por darme la oportunidad de descubrir el mundo de la neuroimagen médica en salud mental. A mi cotutor Francisco García García, por enseñarme los aspectos básicos de la bioinformática en el máster y ayudarme en el desarrollo del TFM.

Este proyecto no sería posible sin los datos de los pacientes aportados por el CIBERSAM (Centro de Investigación en Salud Mental), y a los fondos FEDER por el apoyo económico aportado al mismo. Por ello, agradezco su participación y apoyo de gran valor en este trabajo.

A Alicia.

Índice general

1	Resumen	1
2	Introducción	3
2.1	Presentación de la enfermedad	3
2.2	Genómica y mecanismos moleculares	4
2.3	Epidemiología	7
2.4	La resonancia magnética nuclear, MRI y fMRI	9
2.5	Estudio de la anatomía patológica de la esquizofrenia	14
2.6	Alucinaciones auditivas en la esquizofrenia	16
3	Hipótesis general y objetivos	19
4	Material y métodos	20
4.1	Diseño experimental	20
4.2	Flujo de trabajo para los datos de MRI	21
4.3	Flujo de trabajo en resonancia magnética funcional (fMRI)	26
5	Resultados	30
5.1	Análisis de datos morfológicos	30
5.2	Aplicación del LDA a los atlas anatómicos corticales	32
5.3	Análisis ANOVA-Tukey	34
5.3.1	Resultados de los datos de área (mm^2)	35
5.3.2	Resultado de los datos de grosor de materia gris (mm).	37
5.3.3	Resultados de los datos de volumen mm^3	41
5.3.4	Resultados de las estructuras subcorticales: Volumen mm^3	44
5.4	Resultados fMRI.	47
5.4.1	Sesión emocional	47
5.4.2	Sesión no emocional	51
6	Discusión	54
6.1	Análisis estructural MRI	54
6.1.1	Diferencias en el lóbulo temporal	55
6.1.2	Diferencias en el lóbulo occipital	56
6.1.3	Diferencias en el córtex cingulado anterior	56
6.1.4	Áreas subcorticales	57
6.2	Análisis fMRI	58
7	Conclusiones	61

Bibliografía

62

Índice de figuras

2.1	Representación molecular de la esquizofrenia	5
2.2	Influencia de los factores de riesgo genéticos y ambientales	8
2.3	Resumen T1	10
2.4	Resumen T2	12
2.5	Diagrama de los lóbulos del cerebro	15
2.6	Ilustración de las estructuras subcorticales	16
4.1	Paradigma experimental usado las sesiones de fMRI	21
4.2	Flujo de trabajo de las imágenes de MRI.	22
4.3	Flujo de trabajo general del comando recon-all	23
4.4	Diferentes atlas anatómicos de las estructuras corticales.	25
4.5	Explicación del GLM	27
4.6	Mapa de activación cerebral usando solo el GLM sin el z-score.	27
4.7	Mapa de activación cerebral usando la corrección con el z-score.	28
4.8	Tratamiento de la imagen de fMRI con un kernel Gaussiano.	28
4.9	Mapa de activación resultante tras aplicar el kernel Gaussiano.	29
5.1	Gráfica de estadístico Gap, necesario para determinar el número de clusters.	30
5.2	Diagrama en árbol de la clusterización en k-medias.	31
5.3	PCA para el conjunto de datos concatenados.	32
5.4	Resultados del análisis discriminante lineal con los datos de las áreas de las distintas estructuras corticales en mm ²	33
5.5	Resultados del análisis discriminante lineal con los datos del grosor de la materia gris en las distintas estructuras corticales en mm.	33
5.6	Resultados de análisis discriminante lineal con los datos de volumen de las distintas estructuras corticales en mm ³	34
5.7	Boxplots area corticales	36
5.8	Boxplots grosor sustancia gris corticales	39
5.9	Boxplots volúmenes corticales	43
5.10	Boxplots volúmenes subcorticales	46
5.11	Mapa de activación cerebral en el grupo de esquizofrénicos con AVH. Sesión emocional.	48
5.12	Mapa de activación cerebral en el grupo de esquizofrénicos sin AVH. Sesión emocional.	49
5.13	Mapa de activación cerebral en el grupo control. Sesión emocional.	50
5.14	Mapa de activación cerebral en el grupo de esquizofrénicos con AVH.	51
5.15	Mapa de activación cerebral en el grupo de esquizofrénicos sin AVH. Sesión no emocional	52

5.16	Mapa de activación cerebral en el grupo control. Sesión no emocional	53
6.1	Corte axial, sesión emocional y no emocional	58
6.2	Ampliación de la actividad en el lóbulo temporal en la sesión emocional.	60

Índice de tablas

5.1	Resultados del análisis ANOVA de los datos del área en mm^2	35
5.2	Resultados del análisis de comparaciones múltiples Tukey para el área.	35
5.3	Resultados del análisis de ANOVA para los datos de grosor de materia gris mm	37
5.4	Resultados del análisis de comparaciones múltiples Tukey de los datos de grosor de materia gris mm	38
5.5	Resultados del análisis de ANOVA para los datos de volumen mm^3	41
5.6	Resultados del análisis de comparaciones múltiples Tukey de los datos de vo- lumen (mm^3)	42
5.7	Resultados del análisis de ANOVA para los datos de volumen (mm^3) para las estructuras subcorticales.	44
5.8	Resultados del análisis de comparaciones múltiples Tukey de los datos de vo- lumen (mm^3) para las estructuras subcorticales.	45
5.9	Datos sobre los clústeres en el grupo de esquizofrénicos con AVH. Sesión emo- cional.	47
5.10	Datos sobre los clústeres en el grupo de esquizofrénicos sin AVH. Sesión emo- cional.	48
5.11	Datos sobre los clústeres en el grupo control. Sesión emocional.	50
5.12	Datos sobre los clústeres en el grupo de esquizofrénicos con AVH. Sesión emo- cional	51
5.13	Datos sobre los clústeres en el grupo de esquizofrénicos sin AVH. Sesión no emocional.	52
5.14	Datos sobre los clústeres en el grupo control. Sesión no emocional.	53

Acrónimos

AVH alucinaciones auditivas.

CNVs Copy Number Variation.

DSM-5 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.

fMRI Imagen por Resonancia Magnética Funcional.

GWAS Genomic Whole Association Studies.

INDEL pequeñas inserciones y deleciones.

LDA Linear Discriminant Analysis.

MHC Complejo Mayor de Histocompatibilidad.

MRI Imagen por Resonancia Magnética.

NGS Next Generation Sequencing.

NMDAR N-metil-d-aspartasa.

PANSS Escala de Síndromes Positivo y Negativo.

PCA Principal Component Analysis.

PDS Densidad Post-Sinápticos.

PSYRATS Escala de Evaluación de Síntomas Psicóticos.

SNPs Single-Nucleotide Polymorphism.

TDAH Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad.

1 Resumen

Resumen La esquizofrenia es una enfermedad multivariante y compleja, donde los factores genéticos y socioeconómicos juegan un rol importante en la desorganización del funcionamiento cerebral y en el desarrollo de la enfermedad. Existen dos tipos de síntomas, negativos y positivos. Los síntomas negativos hacen referencia a la falta de funcionamiento saludable de la función mental y percepción. Los síntomas positivos son las ilusiones y alucinaciones, siendo uno de los más importantes las alucinaciones verbales (AVH). Las AVH son la convicción que otros individuos están hablando con el paciente a pesar de la ausencia de una señal auditiva externa. El origen de las AVHs pueden ser malas interpretaciones de los pensamientos propios, memorias o distorsiones de una respuesta emocional externa. Este síntoma es uno de los más comunes en los pacientes con esquizofrenia, por tanto su estudio y comprensión es importante para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

En este proyecto usamos una estrategia multidisciplinar (bioinformática, neuroimagen y análisis de datos) para estudiar las AVHs en el contexto de la esquizofrenia. Los grupos experimentales están compuestos por 64 sujetos divididos en 3 grupos, pacientes con esquizofrenia y AVH ($n = 20$), pacientes con esquizofrenia pero sin AVH ($n = 22$) y el grupo control ($n = 22$). Se han obtenido imágenes por resonancia magnética nuclear (MRI) con un escáner de 3 Teslas. Durante la sesión de imagen por resonancia magnética funcional (fMRI) los sujetos experimentales escucharon dos tipos de grabaciones, una con carga emocional y otra con carga emocional neutra. El objetivo era registrar la actividad cerebral durante estas dos circunstancias.

Las imágenes de MRI fueron procesadas con diferentes herramientas bioinformáticas y de neuroimagen, los datos morfológicos fueron analizados con scripts propios de R. Mientras que las imágenes de fMRI fueron procesadas con FreeSurfer con el objetivo de estudiar la actividad cerebral cuando los sujetos están ante un estímulo auditivo externo con y sin carga emocional. Tras el análisis de datos, se han encontrado diferencias morfológicas a nivel del lóbulo temporal, occipital y córtex cingulado, además en estructuras subcorticales. Por último en la sesión emocional de fMRI, se detectó una activación anómala en los círculos insulares en el grupo de esquizofrénicos con AVH. Tal como conocemos, el rol principal de la insular es el procesamiento emocional y sensorial auditivo, además está intrínsecamente relacionada en la discriminación entre los estímulos generados por el propio cuerpo y los externos, sugiriendo que la disfunción de los círculos insulares está relacionada con las alucinaciones.

Abstract

Schizophrenia is a multivariate and complex illness, where socioeconomics and genetic factors play a important role in the disruption of brain functioning. There are two types of

symptoms, negative and positive. Negative symptoms refer to an absence or lack of healthy mental function behavior and perception. Positive symptoms are the delusions and hallucinations, being one key part of them the auditory verbal hallucinations (AVH). This symptom is one more common in patients with schizophrenia, therefore understand this symptom is important to better address the study and development of new therapeutic strategies.

In this project we are using a multidisciplinary strategy (bioinformatics, neuroimaging and data analysis) to study the AVH in the context of schizophrenia. Experimental groups are composed by 64 subjects divided into 3 groups, schizophrenic patients with AVH ($n = 20$), schizophrenic patients without AVH ($n = 22$) and the control group ($n = 22$). The images has been registered by nuclear magnetic resonance (MRI) with a 3 Tesla scanner. During the functional nuclear magnetic resonance (fMRI) scanning the three groups, patients and controls have listened two types of records, one with emotional charge and another neutral emotional charge. The objective was to register the cerebral activity under these two different circumstances.

The MRI images were processed with different bioinformatics tools, where the morphological data was analysed with custom R scripts. Similarly, the fMRI data was processed with FreeSurfer with the objective to study the different brain activity areas while the subject are listening the auditory paradigm of stimulation (with and without emotional content). Subsequently of the data analysis, we have found differences in the morphology in the temporal lobe, occipital lobe, cingulate cortex, and subcortical structures. Also in the emotional fMRI session, an increased activity in circular insula during the fMRI session in patients with schizophrenia and AVH while they listen to the emotionally charged recordings. As we know, the main role of insula is the processing emotional and sensory stimuli, also it is intrinsically related in discriminating between self-generated and external information, suggesting that circular insula dysfunction may be involved in hallucinations.

2 Introducción

La esquizofrenia es un síndrome cognitivo heterogéneo complejo que fundamentalmente se debe a una desorganización del desarrollo cerebral generado por factores genéticos, ambientales, o ambos. La esquizofrenia además de ser un trastorno psiquiátrico severo que tiene un grave efecto en el individuo, es una enfermedad socialmente muy estigmatizante. Aunque el resultado de la enfermedad no es uniformemente negativo como comúnmente se piensa, más de un 50 % de los individuos que han sido diagnosticados sufren de manera intermitente problemas psiquiátricos a lo largo de su vida, y alrededor de un 20 % sufren síndromes crónicos, discapacidad y deterioro cognitivo. El desempleo en esta patología, es preocupantemente alto (entre un 80-90 % de los pacientes con esquizofrenia están desempleados y su esperanza de vida se reduce entre 10-20 años con respecto a la población normal (Drake, 2017)). Por tanto conocer mejor la génesis de esta compleja enfermedad, desde la epidemiología hasta la patogenicidad es importante para el desarrollo de nuevos, efectivos y seguros tratamientos.

2.1 Presentación de la enfermedad

La esquizofrenia está caracterizada por una diversa psicopatología que podemos dividir en dos tipos de síntomas:

- **Positivos:** Son las ilusiones, alucinaciones auditivas (este síntoma será desarrollado más adelante), el habla desorganizada (la imposibilidad de mantener una conversación) y otros síntomas psicóticos en donde el paciente pierde el contacto con la realidad.
- **Negativos:** La pérdida de la motivación, aislamiento social, disminución del habla espontánea y deterioro cognitivo.

Los pacientes esquizofrénicos tienen un rendimiento peor que los controles en un amplio rango de funciones cognitivas; como por ejemplo, en la memoria de trabajo (aquellos procesos usados para el almacenamiento temporal de información y la elaboración de la información), aunque existe una gran variabilidad individual (Joyce and J., 2007). Los síntomas positivos tienden a remitir, aunque algunos pacientes tienen síntomas psicóticos residuales a largo plazo, mientras que los síntomas negativos y cognitivos tienden a ser crónicos.

Para realizar un buen diagnóstico clínico de la enfermedad se realiza un estudio de la historia familiar y un examen del estado mental, hoy por hoy todavía no se encuentran tests de diagnósticos o biomarcadores disponibles. La esquizofrenia normalmente se presenta con psicosis, según la 5ª edición de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

(*DSM-5*) (Black and J., 2014), para su correcta clasificación se hace necesario que el paciente tenga de manera persistente dos o más de los siguientes síntomas y que se mantengan en el tiempo durante más de un mes: ilusiones, alucinaciones, habla desorganizada, comportamiento gravemente desorganizado o catatónico. Además también debe presentar un nivel reducido de habilidades interpersonales y de cuidado personal, como mínimo durante un mes.

2.2 Genómica y mecanismos moleculares

Los epidemiólogos han descripto que los factores genéticos contribuyen sustancialmente, pero no exclusivamente, al desarrollo de la esquizofrenia (Castillejos et al., 2018). Gracias a los avances en **Next Generation Sequencing** (NGS) y los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, del inglés **Genomic Whole Association Studies**), ha sido posible descubrir que ciertas variantes en posiciones específicas en el DNA o de alelos, hipotéticamente pueden participar y ser un factor de riesgo a la hora de desarrollar la enfermedad. A continuación destacamos tres puntos de interés:

1º. La esquizofrenia es altamente poligénica, es decir, en el desarrollo del carácter fenotípico de la esquizofrenia no participa únicamente un gen, sino una combinación de múltiples genes o múltiples variantes de un mismo gen (o alelos). Los GWAS han identificado más de 100 locis distintos, conteniendo alelos frecuentemente comunes en la población que influyen en la enfermedad, alguno de ellos teniendo un efecto importante. Al parecer los polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) influyen de manera significativa en la enfermedad. Además se han identificado 11 variaciones en estudios de copy number (CNVs, son segmentos mayores a 1 Kb en el genoma que han sido duplicados o delecionados) que particularmente están relacionados con tener alto riesgo de sufrir esquizofrenia (Birnbaum et al., 2015). Uno de los CNVs más característico es una gran deleción de 3 Mb en el cromosoma 22q11.21, aproximadamente el 25% de los portadores de esta deleción presentan síntomas de psicosis. Otras deleciones relacionadas con la esquizofrenia se encuentran en el cromosoma 1q2.1, en el cromosoma 3q29 y en la duplicación en el cromosoma 16p11.2. En estas regiones podemos encontrar genes relacionados con el desarrollo neuronal o su funcionamiento. Por otro lado, los complejos de proteínas afectados por estos CNVs son los componentes del receptor N-metil-d-aspartasa (NMDAR) y los complejos de señalización postsinápticos asociados al citoesqueleto neuronal, además de otros componentes de la densidad post-sinápticos (PDS) (que se trata grupos de proteínas encargadas de regular, mover o anclar los receptores de neurotransmisores) (Malhotra and J., 2012).

2º. El riesgo genético parece que es altamente pleiotrópico (es decir, un gen o alelo puede afectar a otras características fenotípicas, a priori, no relacionadas) y que no está correlacionado con la esquizofrenia. La pleiotropía ha sido estudiada para las variantes comunes de alelos relacionados con la esquizofrenia y se ha podido relacionar dichos alelos con otros

3º. A pesar del hecho de que gran parte del riesgo genético para la esquizofrenia sigue sin resolverse a nivel del ADN debido a la complejidad de la enfermedad, hay signos alentadores de convergencia entre los genes y los procesos biológicos. Mutaciones raras, CNVs, SNPs e INDELS están en genes que codifican una gran variedad de proteínas sinápticas, incluyendo componentes de la densidad postsináptica (PDS) y proteínas intermembrana reguladas por canales de calcio dependientes de voltaje. Desde el punto de vista molecular (figura 2.1), la regulación de la sinapsis del glutamato es importante en la esquizofrenia. Los genes que codifican proteínas para esta ruta son el GRIN2A (gen que codifica una subunidad del receptor NMDAR), GRIA1 (codifica una subunidad del receptor AMPA), mientras que los genes SRR, CACNA1C, codifican el complejo ARC. Los receptores NMDA glutamato están regulados por el co-agonista de la D-serina, el cual está sintetizado por el SRR en los astrocitos. El canal VDCC participa en la excitabilidad neuronal y en la transmisión sináptica mediante la señalización intracelular del calcio. En respuesta de la activación de los receptores de glutamato, las proteínas asociadas al complejo de proteínas encargadas de la respuesta post-sináptica, como la PSD95, la CACNG2, numerosas quinasas, proteínas de la familia RHO, CDC42 y RAC y el complejo ARC participan en la cascada de señalización intracelular encargada de la regulación del citoesqueleto y el movimiento de los receptores, jugando un rol importante en la plasticidad sináptica, esta actividad se ve afectada en la esquizofrenia (Smyth et al., 2013). En relación a los receptores, los estudios GWAS han descubierto que variaciones en genes de los receptores del glutamato, los canales de calcio regulados por voltaje y el receptor de la dopamina D2 (DRD2), el cual es la principal diana de los fármacos antipsicóticos. La relación de la disfuncionalidad de los receptores glutamatérgicos y anomalías de la señalización de la dopamina puede dar una pista de cómo la psicosis y los déficits cognitivos emergen o se desarrollan en la esquizofrenia y en otros trastornos, pero es poco probable que solamente un mecanismo molecular esté involucrado en la enfermedad, sino un conjunto de ellos a lo largo del desarrollo del trastorno (Owen et al., 2016; Smyth et al., 2013). La naturaleza pleiotrópica de la enfermedad se puede observar en los alelos que codifican proteínas del **Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC)**. En este locus (en el cromosoma 6 podemos detectar más de 200 genes relacionado con el MHC) encontramos muchos genes que están relacionados con la función inmune y encontramos variantes relacionadas con la esquizofrenia. Además también se han relacionado algunos SNPs del gen del interferón γ , un gen que interviene en la regulación de la respuesta inmune innata y adaptativa, con la esquizofrenia, junto a otros SNPs en genes que codifican algunas interleucinas. Estos resultados están correlacionados con estudios clínicos y epidemiológicos que estudian la implicación de procesos inmunes y autoinflamatorios en etapas tempranas del desarrollo del trastorno de la esquizofrenia (Smyth et al., 2013).

En resumen, **la esquizofrenia es un trastorno poligénico**, donde la pleiotropía juega un papel importante y en la que numerosos y variados sistemas moleculares con diversas funciones están relacionados con el desarrollo del trastorno.

2.3 Epidemiología

En estudios epidemiológicos más antiguos de la esquizofrenia se ha podido observar que esta patología se presenta en todas las áreas geográficas, y por décadas se pensaba que ocurría de manera uniforme en un 1% de la población e independiente del género. Recientemente sobre el 2008, esta visión sobre la epidemiología del trastorno fue dismantelada por el estudio de McGrath y colaboradores (McGrath et al., 2008). En su estudio proporcionaron una estimación de la incidencia, por cada 100.000 habitantes, de aproximadamente unos 15 hombres y 10 mujeres sufrirán el trastorno, con una prevalencia de 4,6 por cada 1000 habitantes, y una morbilidad de por vida de 0,7% (McGrath et al., 2008).

Actualmente existe una hipótesis en donde los factores de riesgo son aquellos que puedan afectar al neurodesarrollo, sobre todo durante el embarazo e infancia, debido a la alta plasticidad neuronal y al desarrollo de las ramas neuronales (Castillejos et al., 2018).

A continuación se describen los principales factores de riesgo durante el embarazo o en el neonato:

1. Infecciones que pueda sufrir la madre durante el embarazo, como por ejemplo la gripe. Infecciones genitales en el periodo periconcepcional (30 días antes y después del último período menstrual) o la toxoplasmosis; son infecciones que pueden influir en el desarrollo de la esquizofrenia en el hijo (Malaspina et al., 2008).
2. Falta de vitamina D en el neonato (en el cerebro existen los receptores de vitamina D (VDR) y que están relacionados con el desarrollo neuronal) (Eyles et al., 2018).
3. El estrés tanto en la madre como en el neonato.
4. Retraso en el crecimiento intrauterino, el feto tiene una tamaño menor de lo esperado.
5. Complicaciones durante el embarazo o el parto (King et al., 2010).

Sin embargo, los factores socioeconómicos, la adversidad en la infancia e inmigración (como de primera y segunda generación) han sido asociados como riesgos para sufrir esquizofrenia. Adicionalmente, existe una consistencia en sufrir el trastorno si se ha nacido en invierno o al inicio de la primavera (esto es debido a que existe una mayor posibilidad de sufrir infecciones como la gripe por parte de la madre y niveles más bajos de vitamina D por parte del neonato), vivir en ambientes urbanos o tener padres mayores (por encima de los 40 años desde el nacimiento) o muy jóvenes (por debajo de 20). Por último también se ha asociado **el consumo de drogas durante la adolescencia y el riesgo de sufrir esquizofrenia, sobre todo aquellas derivadas del cannabis (Castillejos et al., 2018; Kahn et al., 2015).**

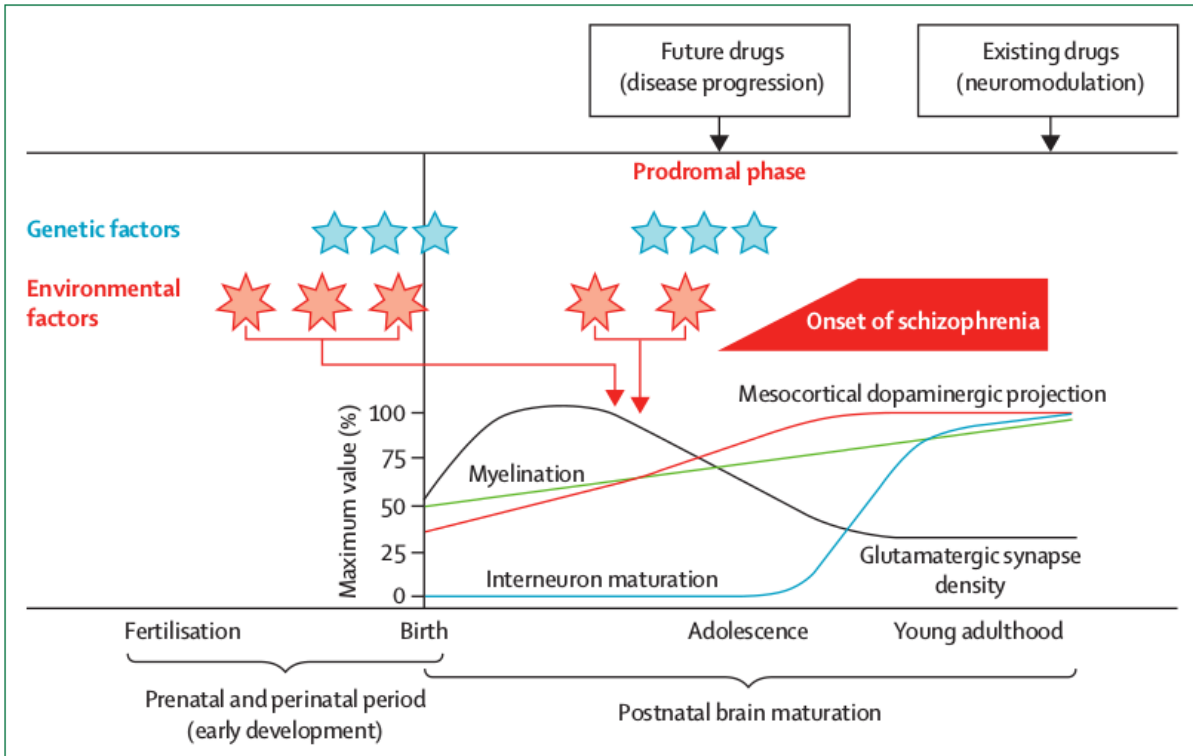


Figura 2.2: Interacción de los factores de riesgo genéticos y ambientales en el desarrollo de la patología en la esquizofrenia. Imagen de (Owen et al., 2016).

Numerosos factores de riesgo tanto ambientales como genéticos pueden afectar a largo plazo al proceso del neurodesarrollo y la esquizofrenia (figura 2.2). Los primeros episodios de psicosis suelen manifestarse durante la adolescencia tardía o la juventud, pero frecuentemente se precede por una fase prodromal, en algunos casos, las deficiencias premórbidas se manifiestan a nivel del funcionamiento cognitivo o social, o ambas (años antes de los episodios psicóticos). Las alteraciones causadas por los factores genéticos o ambientales durante el neurodesarrollo temprano y durante la adolescencia pueden influir de manera negativa en el desarrollo del cerebro postnatal. Los factores de riesgo parecen influir en la proliferación celular, migración neuronal, y la arborización dendrítica. Independientemente de los riesgos iniciales, los factores intrínsecamente ligados al trastorno tienen un efecto sobre el neurodesarrollo postnatal, afectando a las proyecciones dopaminérgicas y a la atrofia de las sinapsis de glutamato y mielinización de los axones (Castillejos et al., 2018; Owen et al., 2016; Jaaro-Peled et al., 2009). Por todo lo comentado, es vital conocer todos los tipos de factores de riesgo que pueden influir en el desarrollo de la enfermedad con el objetivo de desarrollar una estrategia de prevención y detección tempranas en el ámbito biosanitario.

2.4 La resonancia magnética nuclear, MRI y fMRI

En este apartado se pretende introducir los fundamentos básicos de la imagen por resonancia magnética (MRI) y la imagen por resonancia magnética funcional (fMRI), dos técnicas fundamentales para el estudio de la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos. Estas técnicas nos permiten estudiar anatómicamente las distintas áreas y estructuras cerebrales de manera no invasiva, y por otro lado a través de la fMRI poder evaluar la activación de dichas áreas a lo largo del tiempo, esto implica el estudio de la función.

El fundamento físico en el que se basa la técnica es la resonancia magnética nuclear y fue descrito en 1946 simultáneamente por Felix Block en Stanford y por Edward Purcell en Harvard, que ganaron premio Nobel de Física en 1952. Durante las décadas posteriores, se fueron desarrollando las aplicaciones para el análisis físico-químico de las moléculas y en 1971 Raymond Damadian mostraba cómo los tiempos de relajación nuclear magnéticos de tejidos y tumores eran distintos, lo que resultaba útil a la hora del diagnóstico de enfermedades. En la década de los 70 se obtuvieron las primeras imágenes de MRI con una aplicación biosanitaria (Filler and A., 2009). Esta técnica tiene numerosas ventajas ya que puede atravesar el hueso sin distorsionar la señal, al utilizar **radiación no ionizante** haciéndola inocua al paciente (siempre que no tenga marcapasos u otras prótesis que contenga un material magnetizable), permitiendo diferenciar tejidos e imágenes en cualquier plano. En líneas generales el proceso para obtener imágenes con la resonancia magnética nuclear, viene dado por unos pasos generales:

1. Los núcleos atómicos son expuestos a un campo magnético elevado (B_0) y se excitan.
2. Los núcleos al excitarse pasan de un estado de mínima energía a uno de máxima energía.
3. Para volver al estado original deben liberar energía, originando el fenómeno de la resonancia nuclear.
4. La energía liberada es detectada por el escáner, generando así las imágenes.

Los átomos y las partículas elementales que los componen, ya sea el núcleo formado por protones (carga positiva), neutrones (sin carga neta), y electrones (con carga negativa). Estas partículas elementales tienen un espín, que es el giro de la partícula sobre su propio eje. El espín al tratarse del giro de una partícula cargada, presenta propiedades magnéticas. Las partículas elementales tienen un momento magnético asociado con el vector de dirección al eje del giro y su sentido. La orientación de este vector es de vital importancia en todo proceso de la resonancia magnética. Cuando el número de protones o de electrones es par, los espines tienen sentidos opuestos y sus efectos magnéticos se anulan y esto es importante en la MRI, por lo que se utilizan átomos que tengan un número másico impar, como el hidrógeno, que es el más usado debido a su abundancia en el cuerpo humano, aunque también se pueden utilizar el fósforo, flúor, carbono o el sodio. A partir de ahora cuando se hable de protones se hará referencia al protón del átomo de hidrógeno.

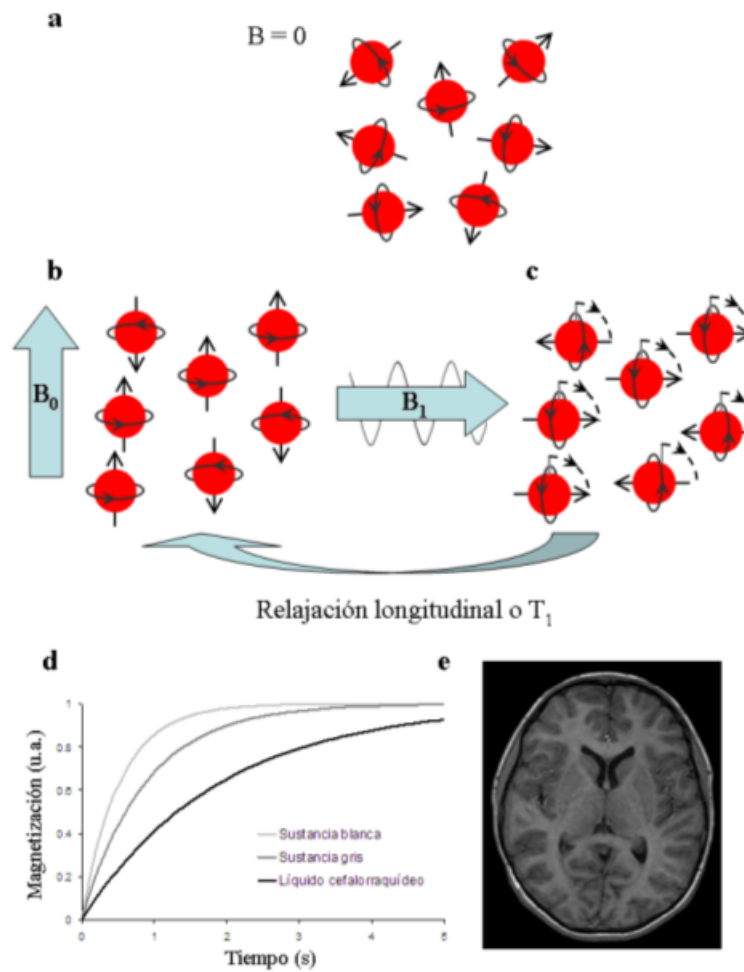


Figura 2.3: (a) Cuando no hay un campo magnético externo, los espines de los protones se orientan de forma aleatoria, siendo la suma vectorial cero por lo que el momento magnético de la muestra es cero. (b) En el momento que incide un campo magnético B_0 se produce un reordenamiento de los espines y se orientan de manera paralela al impulso magnético la mayoría de ellos, el resto de forma antiparalela. (c) Un breve pulso electromagnético B_1 perpendicular al B_0 hace que los espines de los protones se inclinen al plano perpendicular obteniendo un momento magnético longitudinal total a cero. Cuando el impulso B_1 cesa, los protones vuelven gradualmente a su posición original (paralelo al impulso B_1), este proceso se denomina relajación longitudinal o T_1 . (d) Diferentes constantes de tiempo según el tejido. (e) Con los valores de la relajación longitudinal es posible obtener una imagen anatómica o de tipo T1. Imagen de (Labbé Atenas et al., 2018).

En ausencia de campo magnético ($B_0 = 0$) (figura 2.3a), los espines de los protones están orientados al azar y el momento magnético resultante al sumar todos los espines es cero.

Cuando un campo magnético intenso B_0 (figura 2.3b) actúa sobre los protones, estos tienden a orientarse de tal manera que el vector de dirección sea paralelo al campo magnético y el protón puede adoptar dos orientaciones posibles, orientación paralela ó up que es un estado energético bajo, la orientación antiparalela o down y corresponde a un estado energético alto. Cómo en la muestra hay una mayor cantidad de protones en un estado paralelo, tendremos un momento magnético neto distinto de cero y con una dirección paralela al campo magnético B_0 . Las partículas pueden pasar de un espín en paralelo a uno antiparalelo si se le somete a una cantidad de energía determinada, en el caso de la resonancia magnética se utiliza un pulso de radiofrecuencia determinado a la partícula excitar, ya que la intensidad necesaria es única para cada partícula. Al emitir una cantidad determinada de pulsos el número de protones en estado antiparalelo igualará a los paralelos, siendo por tanto el momento magnético igual a cero. Esto es equivalente a la inversión de los espines en 90 grados respecto a la dirección del campo magnético B_0 , de esta manera se encuentran en paralelo respecto al impulso magnético B_1 (figura 2.3c) y por tanto el momento magnético de la muestra es nulo, una vez que el impulso magnético B_1 cesa, los espines vuelven al estado original (figura 2.3b) y recuperando su orientación respecto a B_0 . El tiempo de este proceso se denomina relajación longitudinal, que está asociado con una constante de tiempo y que depende únicamente de las condiciones del medio en donde se encuentran los protones.

Por ultimo, con la medición (figura 2.3d) de los T1 podemos diferenciar a los distintos tejidos que estén presentes en una imagen. En el caso del cerebro (figura 2.3e) se puede diferenciar la sustancia gris, blanca y el líquido cefalorraquídeo, de esta manera es posible crear un imagen del cerebro anatómica o T1. Estas imágenes son tridimensionales y tienen un grosor determinado según el escáner utilizado, normalmente el grosor entre imagen y imagen es de 1-3 mm (Labbé Atenas et al., 2018).

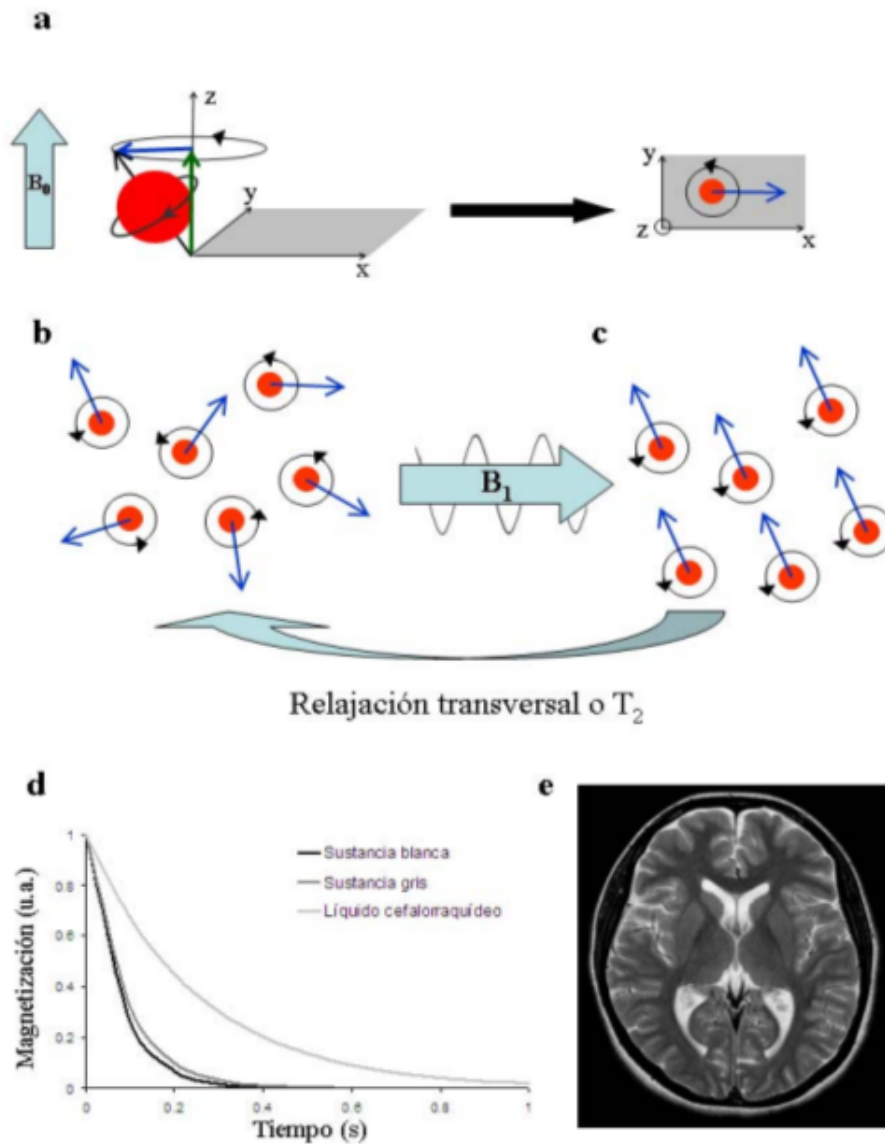


Figura 2.4: (a) Cuando a las partículas son expuestas a un campo magnético B_0 los espines no se alinean completamente en dirección del campo, sino que tienen un movimiento de precesión alrededor de dicha dirección, por lo que los espines y sus momentos magnéticos tienen una componente transversal. (b) Los espines giran de manera perpendicular, pero están fuera de fase y su momento magnético en este plano es cero. (c) Se usa un campo magnético B_1 que hace que los espines entren en fase y se crea un momento magnético neto que rota en el plano perpendicular al campo B_0 . Con el pulso magnético B_1 cesa se produce una relajación transversal o T_2 . (d) El tiempo de relajación transversal es único para cada tejido. (e) Se obtiene una imagen suplementaria a la T_1 . Imagen de (Labbé Atenas et al., 2018).

Cuando las partículas están ante el campo magnético B_0 (figura 2.4a), aparte de tener el movimiento longitudinal, tienen un movimiento sobre sí mismas de rotación llamado movimiento de precisión (parecido al movimiento de una peonza que se tambalea al perder velocidad). Este movimiento es aleatorio (o fuera de fase ya que no están girando al unísono) y por tanto la suma vectorial de todos los momentos magnéticos de los espines es igual a cero (figura 2.4b). Si se utiliza un pulso magnético B_1 perpendicular provocará que la rotación entre en fase, generando un momento magnético en ese plano (figura 2.4c). Cuando el pulso magnético B_1 cesa los espines van gradualmente perdiendo el momento magnético transversal mientras que van saliendo de fase. Este tiempo varía según las condiciones fisicoquímicas en donde se encuentren las partículas (figura 2.4d) como resultado se obtiene una imagen de relajación transversal o T2, que es una imagen anatómica complementaria a la T1 (figura 2.4e). El uso de imágenes T1 y T2 son especialmente útiles para el diagnóstico de tumores (Labbé Atenas et al., 2018).

Los estudios con imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) también están basados en la resonancia nuclear, pero se van tomando imágenes del cerebro del paciente a lo largo del tiempo. El concepto central de esta técnica reside en registrar los cambios de flujo mediante la señal BOLD (Blood Oxygen Level Dependent). Ya que cuando un área del cerebro se activa, se registrara un aumento del riego sanguíneo en dicha zona debido al incremento de la actividad neurológica. Por tanto en estas imágenes tenemos una componente más, aparte de las dimensiones XYZ haciendo referencia al espacio, se incorpora el tiempo. Esta respuesta hemodinámica está asociada a un proceso neuronal breve, cómo se ha mencionado antes, la actividad neuronal está asociada a un incremento local en el flujo de sangre oxigenada debido al consumo de oxígeno extra causado por las neuronas activas. Por tanto la señal BOLD es una medida indirecta de la actividad neuronal que parte del supuesto de la existencia de un acoplamiento neurovascular ante una demanda de oxígeno debido a la actividad neuronal. Por tanto los estudios de fMRI son como los de MRI pero en este caso en vez de centrarnos en el anatomía del cerebro lo primordial es registrar los cambios en el flujo de sangre a lo largo del tiempo mientras que el paciente realiza una tarea. Normalmente, se utilizan dos tipos de paradigmas a la hora de diseñar un experimento de fMRI, un diseño por bloques o diseño relacionado con eventos. En el primer caso tenemos dos o más condiciones (Una imagen A, control, una imagen B) y se presentan de manera alternada en bloques de una duración determinada. En contraste con los experimentos basados en eventos, las condiciones son presentadas de forma aleatoria a lo largo de la sesión. La ventaja del diseño por bloques es que tiene más poder estadístico en comparación con el diseño por eventos pero se corre el riesgo que el paciente se percate del orden de las condiciones. Por otro lado el diseño por eventos se asemejan más o lo que hay en el mundo real, pero tienen una menor potencia estadística (James et al., 2014; Labbé Atenas et al., 2018).

2.5 Estudio de la anatomía patológica de la esquizofrenia

A nivel de neuroimagen estructural se utilizan las técnicas de MRI para cuantificar estructuras cerebrales utilizando las imágenes de los cerebros. Los estudios están compuestos por pacientes que tienen un alto riesgo de sufrir esquizofrenia, generalmente tras haber sufrido un primer episodio psicótico (pacientes que están en la primera etapa de la enfermedad) o esquizofrenia crónica y se compara con individuos sanos. Uno de los mayores problemas a la hora de estudiar las diferencias anatómicas y obtener conclusiones es que en la morfología cerebral existen numerosos factores que pueden influir en esta y no están directamente relacionadas con esta, como por ejemplo, la edad, el sexo, si ha sufrido alguna encefalopatía, si el paciente ha sido tratado con neurolépticos, educación, etc..., por ello la interpretación de los resultados será más adecuada y robusta cuando el tamaño de la muestra y otros parámetros en el grupo experimental sea más uniforme (Dietsche et al., 2017).

Durante el desarrollo de la enfermedad se produce una atrofia tanto en estructuras corticales como subcorticales, este fenómeno se puede observar con estudios longitudinales; es decir, tomando imágenes de MRI del cerebro del paciente a lo largo del tiempo (normalmente con intervalos de más de un año). En los estudios de MRI longitudinales de sujetos con factores de riesgo que puedan ser proclives a sufrir la esquizofrenia o en estados pre-clínicos; se ha podido observar una reducción de la sustancia gris a nivel del córtex (figura 2.5), sobre todo en la regiones temporal superior (lóbulo temporal) y en el córtex prefrontal inferior (lóbulo frontal), donde es posible realizar un seguimiento de la pérdida de la sustancia gris, ya que pasado un año las pérdidas se acentúan de manera significativa en las áreas anteriormente citadas (Walter et al., 2012). Además de las citadas, existen otras regiones que también están afectadas, como son el córtex medio y parietal superior, el giro fusiforme, el precúneo y el giro cingulado y algunos lóbulos en el córtex del cerebelo (Ziermans et al., 2010). Parece ser que estos cambios morfológicos y estructurales pueden estar relacionados con el desarrollo de la psicosis y la esquizofrenia en el paciente. En el caso de los pacientes con esquizofrenia se ha podido observar una reducción de la sustancia gris en otras regiones, aparte de las ya descritas. Las nuevas zonas en donde se observa esta afección son el tálamo y la amígdala, esta atrofia se ha relacionado con los síntomas cognitivos de la enfermedad, aunque como se ha comentado antes, existe una variabilidad de resultados tan diversa que a veces esta reducción de la sustancia gris en las áreas anteriormente descritas no es detectada en algunos pacientes (Zipursky et al., 2012).

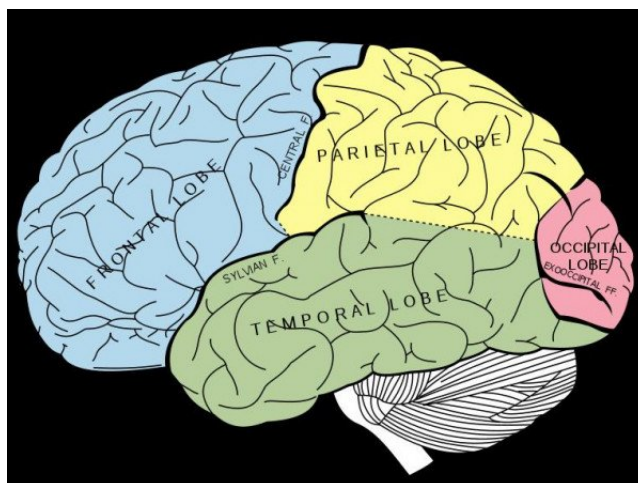


Figura 2.5: Diagrama de los distintos lóbulos del cerebro, en el lóbulo frontal podemos encontrar las neuronas dopaminérgicas, el lóbulo frontal está asociado a las funciones de recompensa, memoria corto plazo, planificación y motivación, mientras que por otro lado, el lóbulo temporal, es el encargado de los procesamientos sensoriales externos e internos. Imagen de (Snell, 2009).

En el caso de los pacientes con esquizofrenia crónica y que están en tratamiento durante años, se puede observar que existe una reducción global de la cantidad de la sustancia gris en comparación cuando fueron diagnosticados con el trastorno; sobre todo en el córtex frontal y temporal, ínsula, el área periventricular, putamen y el córtex cingulado; mientras que en las áreas subcorticales se observó una reducción del volumen del hipocampo, amígdala, el tálamo y el cuerpo caloso. Todo ello se correlacionó con la pérdida de sustancia gris según la severidad de los síntomas tanto funcionales como cognitivos. Además se observó que la pérdida de la sustancia gris era más prominente en grupos de peor pronóstico. En resumen, a lo largo del trastorno se produce una atrofia en el grosor de la sustancia gris, sobre todo en el córtex frontal y temporal lo cual influye en la severidad y naturaleza de los síntomas (Dietsche et al., 2017; Okada et al., 2016).

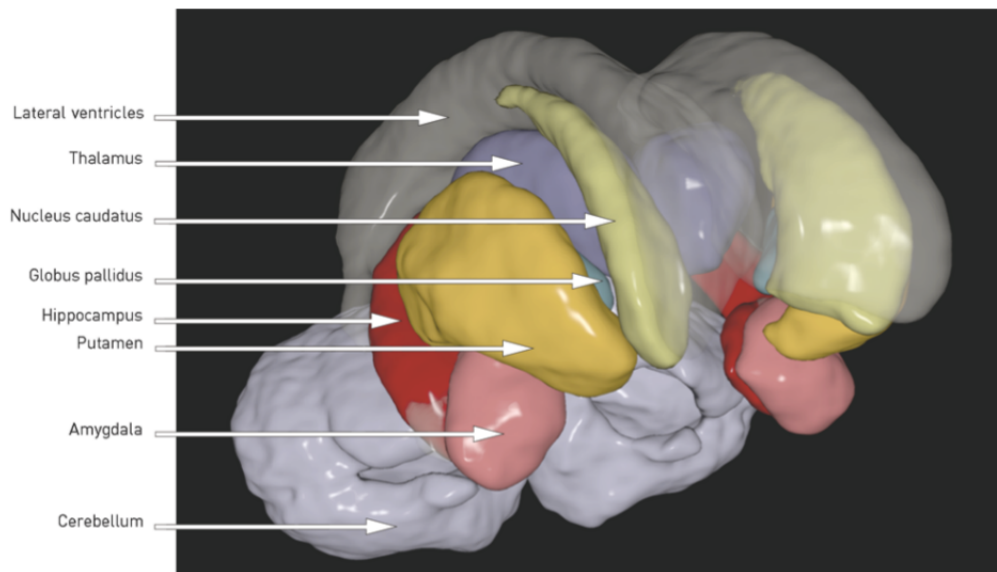


Figura 2.6: Ilustración tridimensional de las estructuras subcorticales y renderizada con *Freesurfer*. Las estructuras subcorticales y aquellas que forman parte del sistema límbico (tálamo, hipotálamo, hipocampo, amígdala cerebral, cuerpo caloso, septo y mesencéfalo) están relacionadas con funciones como el aprendizaje y la memoria, además del procesamiento de las emociones, sobre todo por parte de la amígdala, control motriz y la atención. Por último, estas estructuras además juegan un rol importante en las funciones ejecutivas. Imagen de (Haukvik et al., 2013).

Por último, a lo largo de todo el desarrollo de la enfermedad, se observa un crecimiento de los ventrículos laterales (área que contiene líquido cefalorraquídeo) y que está asociado con la reducción de sustancia gris en el córtex. Es posible que el ventrículo crezca para “llenar” el vacío generado por la atrofia que se observa a través del estudio o cuantificación del volumen en otras áreas corticales o subcorticales o a lo largo del desarrollo del trastorno, este fenómeno también se ha observado en otras enfermedades como por ejemplo en el trastorno bipolar y el Alzheimer (Haukvik et al., 2013; Rodrigues-Amorim et al., 2017).

2.6 Alucinaciones auditivas en la esquizofrenia

Las alucinaciones auditivas (AVH), pertenecen al grupo de síntomas positivos, estando presentes en la mayoría de los pacientes. Este síntoma es especialmente grave en los pacientes con esquizofrenia debido a que va agotando a nivel cognitivo, emocional y físico al paciente debido a la naturaleza negativa del “diálogo” con las voces. Fenomenológicamente, las alucinaciones auditivas son la convicción de que el paciente está siendo hablado o está escuchando voces o ruidos sin aparente estímulo externo. Por tanto las AVH son diferentes a las ilusiones,

que son malinterpretaciones de la realidad y de la experiencia actual. La naturaleza de las AVH puede variar, desde ruidos incoherentes, suspiros, risas o llantos, hasta palabras y frases. El origen de dichas frases pueden ser descritas como “malinterpretaciones de los pensamientos propios o recuerdos” o “pensamientos generados de manera interna e interpretados como externos” o “malinterpretación de las propias emociones causadas por un estímulo auditivo externo”. Normalmente el contenido de las palabras es negativo y en los casos más graves las AVH pueden influir en el comportamiento del paciente entrando en una espiral autodestructiva, aunque algunas ocasiones las voces resultan agradables y tranquilizadoras para los pacientes (Hugdahl, 2015).

A nivel de la neuroimagen médica se ha intentado explicar el origen de las AVH, a través de la cuantificación volumétrica de los estudios de MRI y se ha podido observar una reducción en el grosor de la sustancia gris en los pacientes con AVH en el lóbulo temporal, tálamo y en el ganglio basal. En un estudio (Modinos et al., 2013a) se compararon pacientes con AVH frecuentes (por encima de 3 en la escala de PANSS P3 para las AVH), y pacientes con alucinaciones infrecuentes (por debajo de 3 en la escala PANSS P3 para las AVH), siendo la zona más interesante el giro temporal superior, que se encuentra en el lóbulo temporal, este área se encarga del procesamiento y modulación del lenguaje, por tanto las atrofas y otros aspectos negativos en los sistemas neuronales en la corteza temporal pueden ser críticas para el desarrollo de las AVH en la esquizofrenia. En otro estudio (Aguilar, 2008) donde los grupos experimentales están formados por dos subgrupos, pacientes con esquizofrenia AVH persistentes y controles; las comparaciones morfológicas observadas entre los dos grupos experimentales fueron de atrofia (reducción en el volumen total de la área) en las siguientes áreas: ínsula (lóbulo temporal), en el giro lingual (lóbulo occipital), en el precúneo (lóbulo occipital), en el córtex superior medial frontal (lóbulo frontal) y el córtex temporal medial (lóbulo temporal). Estas atrofas tanto de volumen como en el grosor de la sustancia gris en distintas áreas del lóbulo frontal y temporal parece indicar que están relacionadas con las AVH (Hugdahl, 2015).

En otro estudio de fMRI (Martí-Bonmatí et al., 2007) con dos grupos experimentales, esquizofrénicos con AVH y un grupo control, ambos grupos estuvieron escuchando dos tipos de grabaciones mientras se iba realizando el escaneado, una grabación tenía una carga emocional (desde insultos hasta palabras con contenido positivo) y otra segunda grabación que contenía palabras neutrales. Este tipo de paradigma es útil ya que abordar las AVH desde la emoción es necesario porque se hipotetiza que las AVH pueden ser debidas a un mal funcionamiento del procesamiento emocional (Bach et al., 2008). Los resultados obtenidos en este estudio (Martí-Bonmatí et al., 2007) fueron que en los pacientes con esquizofrenia y AVH cuando estaban escuchando las grabaciones con carga emocional se producía una activación del giro temporal medio y superior (lóbulo temporal) que están relacionadas con el procesamiento de las señales auditivas y de las emociones resultantes. Además también se observaron diferencias significativas en el grosor de la sustancia gris en las cortezas frontales y temporales en el grupo de los pacientes. También en otro estudio (Bach et al., 2008) con diseño experimental similar al

anterior, se observó una activación en la corteza insular izquierda (lóbulo temporal). La ínsula participa en el procesamiento emocional y además de diferenciar si los impulsos auditivos son generados por los pensamientos internos o por fuentes externas (Wylie and J., 2010).

3 Hipótesis general y objetivos

La esquizofrenia es una enfermedad multifactorial donde la morfología y el estado funcional de cerebro juega un papel clave en la patofisiología del trastorno. Teniendo en cuenta que las alucinaciones auditivas son uno de los síntomas positivos más comunes de la enfermedad, estudiar las diferencias morfológicas y funcionales, en relación a cómo reacciona ante un estímulo externo determinado, podría ser clave para entender un trastorno tan complejo.

La **hipótesis principal** de este TFM es que con que el uso de las técnicas de neuroimagen médica como la MRI y fMRI nos permitirán comprobar que los pacientes esquizofrénicos con alucinaciones auditivas presentan diferencias respecto al grupo de esquizofrénicos sin alucinaciones y a los sujetos control.

Objetivo principal:

- Estudiar las diferencias morfológicas y funcionales entre los grupos de pacientes e investigar las alucinaciones verbales usando un paradigma emocional auditivo.

Objetivos específicos:

- Extracción de datos y caracterización de las diferentes áreas del cerebro usando diversos atlas anatómicos y determinar cuál describe mejor nuestro grupo de datos.
- Implementación y desarrollo de flujos de trabajo propios para el análisis exploratorio de los datos, caracterización de los diferentes atlas anatómicos y análisis estadístico.
- Comparar los resultados obtenidos en el análisis morfológico y funcional con el objetivo de estudiar la etiología de las AVH.

4 Material y métodos

En este apartado se describe el grupo experimental utilizado para la obtención de los resultados y el flujo de trabajo empleado en el tratamiento de las imágenes de MRI y fMRI.

4.1 Diseño experimental

El grupo experimental está compuesto por un total de 64 personas que están distribuidas en tres subgrupos:

- Voluntarios (N = 22, 11 mujeres y 11 hombres).
- Esquizofrénicos con alucinaciones auditivas (N = 20, 9 mujeres y 11 hombres).
- Esquizofrénicos sin alucinaciones auditivas (N = 22, 9 mujeres y 13 hombres).

El grupo de pacientes con alucinaciones auditivas ha sido seleccionado según el siguiente criterio:

1. Las AVH presentadas no se habían modificado con ningún tratamiento en el curso de un año.
2. Las voces se presentan como mínimo una vez al día a lo largo de un año.
3. Recibir tratamiento antipsicótico o una combinación de dos antipsicóticos con dosis equivalente a 600 mg/día de clorpromazina en el último año.

En el caso del grupo de pacientes sin AVH:

1. No haber sufrido alucinaciones verbales a lo largo de la enfermedad.
2. Recibir también un tratamiento antipsicótico.

Además cada paciente fue clínicamente evaluado según los criterios de DSM-IV-TR, PANSS (Escala de Síndrome Positivo y Negativo) y PSYRATS (Escala de Evaluación de Síntomas Psicóticos).

Durante el experimento de fMRI se utilizó un paradigma de estimulación auditiva de diseño en bloque, compuesto por dos sesiones: una sesión con grabaciones de contenido emocional y la segunda con contenido neutro (Sanjuán, 2005). Las grabaciones emocionales contienen un total de 65 palabras, las cuales fueron seleccionadas tras realizar un conjunto de 82 entrevistas a pacientes con esquizofrenia (evaluados también DSM-IV y PSYRATS) y en total se pueden agrupar en 5 categorías:

- Contenido negativo y tono imperativo (¡vete!, ¡mátalo!).
- Insultos (¡inútil!, ¡maricón!).
- Tono imperativo (¡hazlo!, ¡escucha!).
- Exclamaciones relacionadas con estados emocionales (¡follar!, ¡mierda!).
- De contenido positivo (¡bien!, ¡estupendo!).

Como los bloques de la fMRI duran 20 segundos, se hizo una subselección de las palabras anteriores del siguiente modo: 4 imperativas de contenido negativo (vete, mátalo, tírate, morirás), 3 insultos (puta, inútil, maricón), 2 de tono imperativo (escucha, hazlo), 2 exclamaciones relacionadas con emociones (follar, mierda) y 2 de contenido positivo (estupendo, bien). Las palabras de contenido emocional neutro fueron seleccionadas de un estudio que clasifica 1917 palabras según su interés psicolingüístico en el castellano (Algarabel, 1996).

La adquisición de las imágenes fue realizada con un escáner de 3 Teslas y con un tiempo de repetición (TR) de 2000 ms. La duración total de las sesiones fue de 160 segundos, de los cuales 80 segundos fueron divididos en 4 bloques de 20 segundos en donde se produce la escucha pasiva de las grabaciones, mientras que los 80 segundos restantes son de reposo (figura 4.1).

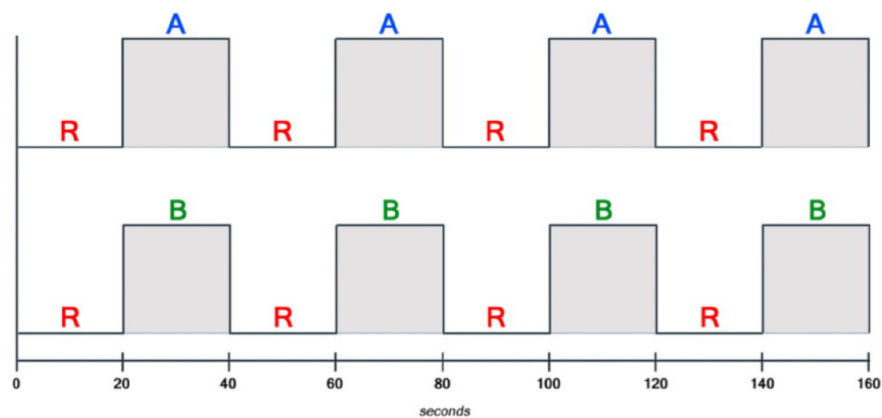


Figura 4.1: Paradigma experimental, siendo A los bloques donde se escucha las grabaciones con contenido emocional, mientras que B los de contenido neutral, por último, R hace referencia a reposo.

4.2 Flujo de trabajo para los datos de MRI

A continuación en la figura 7 se muestra un esquema conceptual del flujo de trabajo realizado para este proyecto.

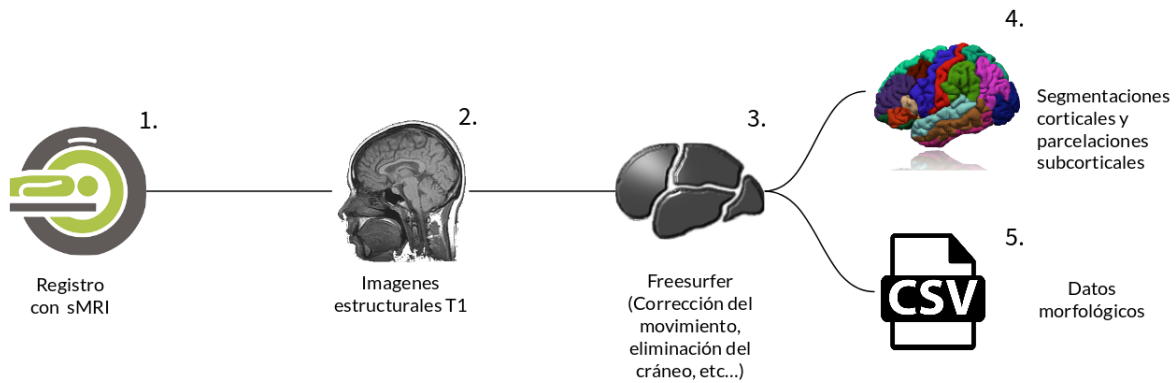


Figura 4.2: Flujo de trabajo general para el tratamiento de los datos las imágenes de MRI para obtener información estructural. (1) Se toman las imágenes anatómicas T1 de los pacientes. (2) Se obtiene una imagen T1, la cual es útil para obtener datos anatómicos de las distintas estructuras cerebrales, pero también obtendremos información que no es de interés, como por ejemplo todos los tejidos blandos que están en la cabeza, el cráneo, la barrera hematoencefálica, entre otras estructuras morfológicas/anatómicas. (3) Utilizando Freesurfer es posible hacer un preprocesamiento de la imagen y hacer múltiples correcciones, además de eliminar aquellos vóxeles que no formen parte de las estructuras corticales y subcorticales en el cerebro. (4) El córtex es segmentado en áreas según diferentes atlas anatómicos, mientras que las estructuras subcorticales son parceladas en sus diferentes estructuras. (5) Obtención de datos morfológicos, como volumen en mm^3 , área en mm^2 y grosor de la sustancia gris en mm

Tras registrar las cabezas de los pacientes con el escáner de MRI (figura 4.2.1) obtenemos una multitud de imágenes T1, una por paciente, de las cuales obtendremos todos los detalles morfológicos y anatómicos; (figura 4.2.2) desde el cerebro con todas sus estructuras corticales y subcorticales, hasta el cráneo y el tejido muscular. Del conjunto de imágenes son interesantes aquellos vóxeles que formen parte del parénquima cerebral; es necesario realizar un preprocesado de las imágenes, para ello se usará *FreeSurfer* (Fischl, 2012) (figura 4.2.3), un *software* desarrollado por el Centro de Imagen Biomédico de Athinoula A. Martinos en el Hospital General de Massachusetts, y cuyo objetivo principal es el pretratamiento de imágenes de MRI del cerebro, se puede usar tanto para obtener información morfológica (área, volumen y grosor de la sustancia gris) con respecto a diferentes atlas anatómicos (figura 4.2.4 y 5). También es utilizado para realizar análisis estadísticos con experimentos de fMRI.

En el caso el preprocesamiento de imágenes estructurales T1 de MRI, *Freesurfer* tiene integrada un flujo de trabajo para realizar el preprocesamiento de las imágenes, la corrección, y la extracción de información estadística que está incorporada dentro del flujo; para lanzar este flujo de trabajo se utiliza el comando "*recon-all*" donde se indica el directorio de trabajo, el nombre del archivo en formato "*nii*" con las imágenes MRI y el nombre de la carpeta output. Todo este proceso ha sido ejecutado en el cluster del Centro de Investigación Príncipe Felipe

utilizando un sistema de colas en HPC. Se mejoró los tiempos de cómputos considerablemente ya que si se compara con un ordenador de sobremesa con las siguientes características: procesador de 2 GHz y 8 GB de RAM el procesamiento de una imagen de MRI requeriría entre 8-16 horas.

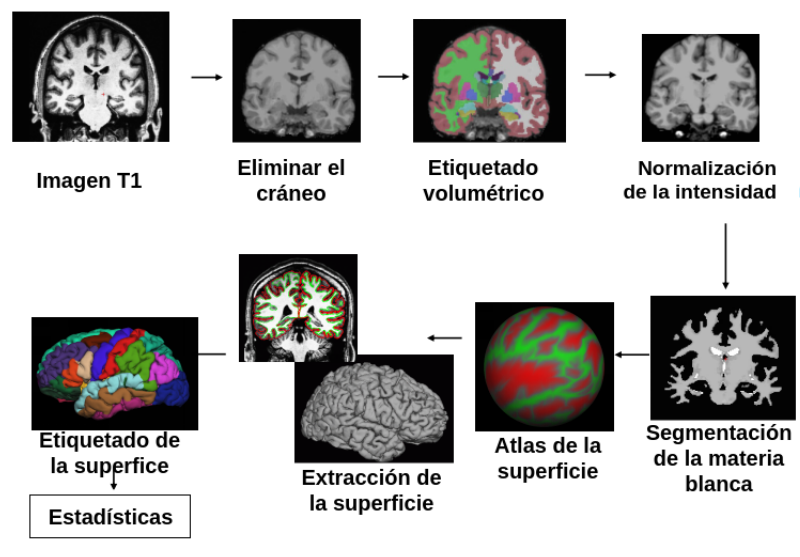


Figura 4.3: Flujo de trabajo general del comando *recon-all*. Primero se elimina el cráneo y aquellos tejidos que no pertenezcan al encéfalo; a continuación se produce el etiquetado volumétrico, la normalización de la intensidad, paso necesario para separar y segmentar la sustancia blanca de la gris. En la segmentación del córtex se realiza primero un “inflado” del cerebro para separar los surcos y giros del córtex con el objetivo de extraer las superficies del cerebro. Por último se produce el etiquetado del córtex con diferentes atlas anatómicos.

A continuación describimos de forma detallada cada uno de los pasos requeridos para completar el flujo de trabajo:

1. Primero se elimina el cráneo y aquellos tejidos que no formen parte de las estructuras cerebrales; para ello se usa un histograma con los valores de intensidad de los diferentes vóxeles y crear un mapa global, si hacemos un símil geográfico, los puntos más altos serán aquellos vóxeles más blancos (más intensos), mientras que los valles y depresiones serían los vóxeles más oscuros. Si vemos una imagen potenciado en T1 podemos ver que existe una gran cantidad de vóxeles intensos que corresponden a aquellos que forman parte las estructuras cerebrales, rodeados por vóxeles de color oscuro, por tanto, el encéfalo sería toda una meseta rodeada por valles, de esta manera es posible extraer aquellos vóxeles que forman parte del encéfalo.
2. A continuación se realiza el etiquetado volumétrico para diferenciar la sustancia gris

- de la sustancia blanca, además de la parcelación de las estructuras subcorticales. Con la utilización de histogramas de intensidad, campos aleatorios de Markov y de atlas probabilísticos (un grupo de cerebros en donde sus estructuras corticales y subcorticales han sido etiquetadas a mano) es posible etiquetar las diferentes regiones subcorticales.
3. La intensidad de la imagen se normaliza con un objetivo dual, primero reducir el ruido de fondo y segundo realizar una corrección de la imagen. Ambos son necesarios para intensificar las diferencias entre la sustancia gris y blanca, además de separar ambos hemisferios.
 4. Al segmentar la sustancia blanca de la gris es posible realizar un “inflado” del córtex.
 5. El “inflado” del córtex tiene como objetivo representar los surcos (en rojo) y los giros (en verde) de la corteza cerebral, por un lado crear una visualización “sencilla” de un elemento tan complejo como son las estructuras corticales, y por otro, tener una plantilla para realizar la segmentación y etiquetado de las diferentes áreas corticales.
 6. Se extrae la corteza y se determina el grosor de la sustancia gris, una vez delimitados los límites de la sustancia blanca y la superficie pial.
 7. Por último se realiza el etiquetado del córtex con diferentes atlas probabilísticos anatómicos y se obtienen los datos estadísticos Fischl (2004).

El resultado final son diferentes archivos en formato “*nii*” que contienen la información de las imágenes procesadas (el cerebro sin el cráneo, solo la sustancia gris o blanca, etc...), además de numerosos archivos **.label** que contienen las coordenadas tridimensionales de las diferentes estructuras cerebrales, por último, también se obtienen unas listas de archivos CSV que contienen los datos cuantitativos de diversas estadísticas de las áreas que se han parcelado, como el volumen en mm^3 , el área en mm^2 , el grosor de la sustancia gris en mm, el número de vóxeles y la curvatura. Se describen a continuación los ficheros generados:

1. **aparc**: Parcelación anatómica del córtex cerebral, atlas de Desikan-Killiany (70 áreas) Desikan et al. (2006).
 2. **DKTatlas40**: Parcelación anatómica del córtex cerebral, atlas de DKT (64 áreas) Fischl (2004); Klein and J. (2012).
 3. **aparc.a2009s**: Parcelación anatómica del córtex cerebral, atlas de Destrieux (152 áreas) Destrieux et al. (2010).
 4. **aseg**: Parcelación anatómica de estructuras subcorticales (46 estructuras) Destrieux et al. (2010).
 5. **BA**: Parcelación anatómica del córtex cerebral según las áreas de Brodmann y sin ser corregidas, no están todas las áreas sino aquellas afectadas por la enfermedad de Alzheimer (30 áreas).
 6. **BA.thresh**: Parcelación anatómica del córtex cerebral según las áreas de Brodmann y
-

corregidas (30 áreas) Desikan et al. (2006).

7. **Entorhinal exvivo**: Es la parcelación del córtex entorrinal, lo obtiene por separado debido a su importancia ya que tiene una citoarquitectura única en el cerebro. Actúa como un hub neuronal y está especialmente interconectado al hipocampo, en el Alzheimer esta área es de las primeras en ser afectadas por la enfermedad, una única área.
8. **w-g-pct**: Muestra el contraste entre la sustancia gris y la blanca. La alteración de este ratio (pérdida de sustancia gris), que también se va modificando por la edad, puede ser importante como marcador para algunas enfermedades, como por ejemplo en el Alzheimer o esquizofrenia con el atlas de Desikan-Killiany (70 áreas).
9. **wmparc**: Muestra sólo datos sobre la sustancia blanca de regiones corticales usando el atlas de Desikan-Killiany (70 áreas).

Aunque existan nueve atlas anatómicos, aquellos con la información más interesante son los atlas de BA, apar, apar2009 y DKT. Esto es debido a que incluye información o bien todo el córtex (en el caso de apar, apar2009 y DKT) o áreas de especial interés funcional, como en el caso del atlas de BA. Por lo que el análisis de LDA solo se realizará con estos 4 atlas.

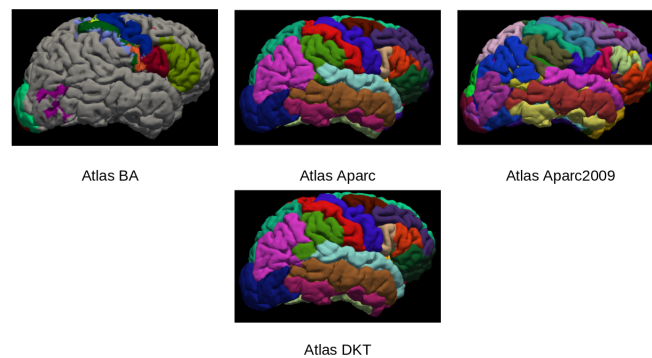


Figura 4.4: Diferentes atlas anatómicos de las estructuras corticales.

A continuación se procede a un tratamiento y análisis de los datos generados por **Free-surfer** usando **scripts** propios implementados en R. Se puede acceder a ellos en el siguiente enlace de github (<https://github.com/supermegamio/TFM-Esquizofrenia-y-las-alucinaciones-auditivas-aproximaci-n-desde-la-neuroimagen..git>). El flujo de trabajo general utilizado en este TFM es el siguiente:

1º. Análisis exploratorio de los datos, con el objetivo de conocer el estado general. En primera instancia se realiza un análisis de datos no supervisado, fundamentalmente es cuando el algoritmo no hace uso de los datos “etiquetados”, por lo que solo se produce una descripción

de la estructura de los datos. Se ha utilizado el método de clusterización de k -medias, se trata de un método de clusterización que tiene como objetivo la partición de un conjunto de n muestras en base k grupos en la que cada muestra pertenece a un grupo según su valor medio. Esto nos permite observar las agrupaciones de las muestras según sus medias, por otro lado también se usa el análisis de componente principales (PCA por sus siglas en inglés de *Principal Component Analysis*). Tanto el PCA como la clusterización se aplican concatenando todos los archivos estadísticos obtenidos tras el procesamiento con *Freesurfer*.

2º. Análisis supervisado, en este caso el algoritmo trabaja con los datos etiquetados, aplicando el análisis de discriminante lineal (LDA por sus siglas en inglés de *Linear Discriminant Analysis*) con el objetivo de conocer cuáles de los 4 atlas corticales (**aparc**, **aparc.DKTatlas40**, **aparc.a2009s** y **BA.thresh**) clasifica mejor a los datos. El motivo de usar LDA y no otro algoritmo de análisis supervisado fue debido a que LDA es capaz de clasificar los datos en más de dos grupos, cosa que no pasa cuando se aplican máquinas de soporte vectorial que solo son capaces de separar en dos grupos, y además nos interesa utilizar el número máximo de variables dentro de nuestro conjunto de datos, ya que todas son importantes debido a que dan información sobre el estado morfológico de una área del córtex.

3º. Una vez revisados los distintos atlas corticales, se realizará un ANOVA para determinar si hay diferencias significativas entre las áreas. A continuación realizaremos un análisis de comparaciones múltiples de Tukey para detectar específicamente dónde se producen las diferencias entre los 3 grupos.

4.3 Flujo de trabajo en resonancia magnética funcional (fMRI)

Los datos de imágenes de fMRI, como se ha comentado en la introducción, tienen una componente más aparte de la XYZ, que es el tiempo. En este estudio disponemos de 2 sesiones de 160 segundos en total. Para procesar los datos se utilizó el software que ya hemos mencionado *Freesurfer*, el cual tiene incorporado un flujo de trabajo para el tratamiento de imágenes de fMRI, que va desde el preprocesamiento de las imágenes, corrección del movimiento de la cabeza (el movimiento del paciente, es una fuente de ruido) y los análisis estadísticos de primer y segundo nivel. Por último, recordemos que hay dos sesiones, una con palabras con carga emocional y la otra neutra.

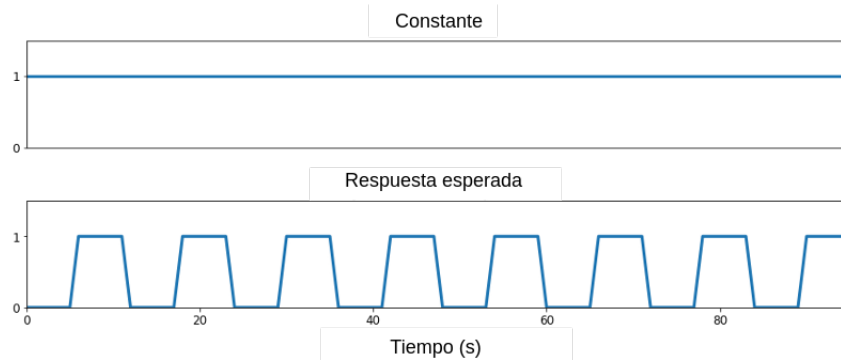


Figura 4.5: La matriz de diseño tiene dos componentes o regresores, el primer regresor es una constante que siempre toma el valor de 1, mientras que la respuesta esperada toma valores que varían entre 0 y 1 si existe estímulo auditivo.

Asumiendo que el cerebro (o en este caso un vóxel aleatorio) se activa durante la escucha pasiva de las grabaciones (figura 4.5), en el análisis de primer nivel se ignora la constante y solo se estudia la respuesta esperada, para tratar con los datos se usa el Modelo Lineal General (a partir de ahora GLM, por sus siglas en inglés de *General Linear Model*). El GLM básicamente es un análisis de regresión múltiple que intenta explicar una variable dependiente, en este caso la señal BOLD, usando una combinación lineal de variables independientes de regresores. En este caso tenemos dos regresores en la matriz de diseño, la constante y la respuesta esperada.

$$y_i = \sum \beta_j x_{ij} + \epsilon_i \quad (4.1)$$

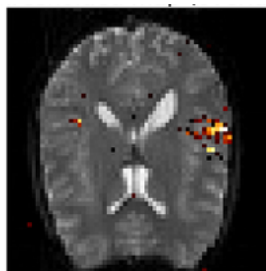


Figura 4.6: Mapa de activación cerebral usando solo el GLM sin el z-score.

La señal BOLD y de un vóxel cualquiera es la suma de una constante multiplicada por β_0 y la respuesta esperada multiplicada por β_1 , más el error ϵ . Añadiendo un tercer regresor que será la respuesta media de los vóxeles a lo largo del experimento (figura 4.6), pero es recomendable “estandarizar” los valores de la señal BOLD en los vóxeles, para ello se calcula

el *z-score*.

$$z = \frac{x - \mu}{\sigma} \quad (4.2)$$

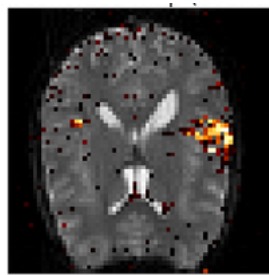


Figura 4.7: Mapa de activación cerebral usando la corrección con el *z-score*.

Siendo x un vóxel cualquiera, μ la media de la señal y σ la desviación estándar, así se calcula el *z-score*. De esta manera se consigue un tamaño de cluster mayor (figura 4.7). Por último, se realiza una corrección de la imagen para reducir el ruido usando un kernel gaussiano.

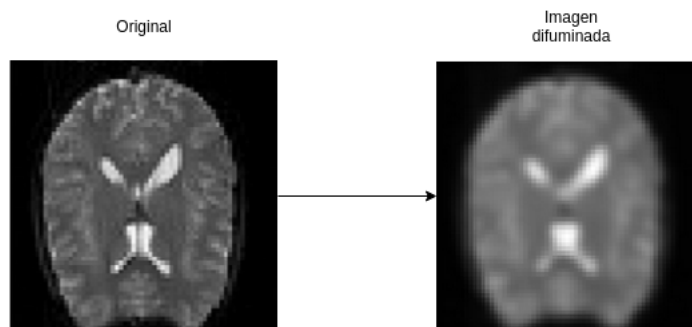


Figura 4.8: Tratamiento de la imagen de fMRI con un kernel Gaussiano, se difumina la imagen pero de esta manera se reduce el ruido y se distingue mejor aquellas zonas con un incremento de la actividad cerebral a lo largo de la sesión.

Al usar el kernel gaussiano (figura 4.8), se pierde detalle en las imágenes (por el suavizado) pero el contraste de las zonas activadas (aquellas más oscuras) se observan y separan mejor de aquellas que no están activas (aquellos píxeles con un color gris).



Figura 4.9: Mapa de activación resultante tras aplicar el kernel Gaussiano.

En comparación con las imágenes anteriores (figura 4.9), el mapa de actividad cerebral es mucho más limpio y con menos ruido, además que el tamaño de los cluster que han aumentado.

Este proceso se repetirá para cada una de las imágenes fMRI en ambas sesiones. El siguiente paso es el análisis de segundo nivel, en donde se concatenan todos los mapas de actividad cerebral por grupo de paciente y se realiza una corrección con permutación con p-valor ajustado < 0.001 .

5 Resultados

En este apartado se expondrán los resultados obtenidos del análisis realizado de las imágenes de MRI estructurales y los mapas de activación cerebrales de las sesiones de fMRI.

5.1 Análisis de datos morfológicos

Tras el procesamiento de las imágenes se obtuvieron un total de 138 archivos CSV. Al realizar el análisis exploratorio de los datos se concatenaron todo los archivos CSV en uno solo, ya que por separado no se observó ninguna agrupación o cluster de interés en los datos.

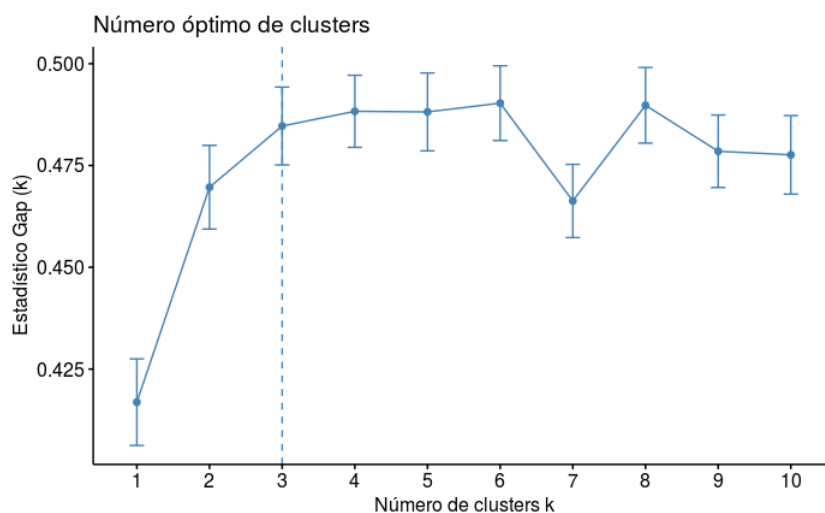


Figura 5.1: Gráfica de estadístico Gap, necesario para determinar el número de clusters.

En algunos métodos de clusterización, como k medias, es necesario determinar de antemano el número de clusters que deben ser generados (figura 5.1), a la vista de los resultados, el número óptimo es 3 clusters.

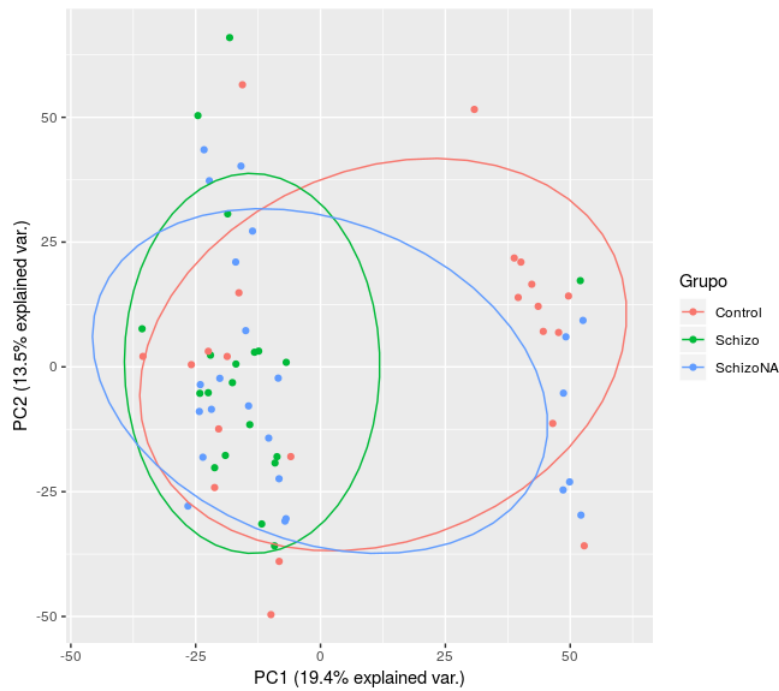


Figura 5.3: Representación de las componentes 1 y 2 del PCA para el conjunto de datos concatenados. Schizo: Esquizofrénicos con AVH, SchizoNA: Esquizofrénicos sin AVH y Controles.

Por otro lado, el PCA (figura 5.3), nos muestra unos resultados similares a los observados en la clusterización, la primera componente principal logró separar con cierto éxito el grupo de los controles de los esquizofrénicos, aunque no distingue los subgrupos de esquizofrénicos, tal como se anticipaba en el análisis de cluster.

5.2 Aplicación del LDA a los atlas anatómicos corticales

Los atlas anatómicos del córtex analizados fueron **BA**, **aparc**, **aparc2009** y **DKT** (no se utilizó BA ya que BA.thresh es una corrección de BA).

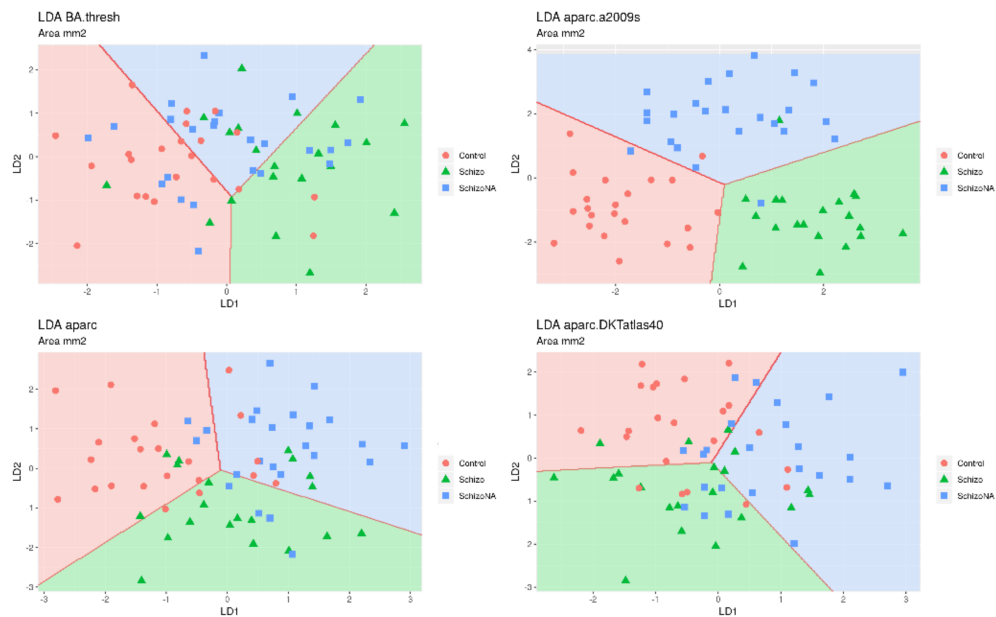


Figura 5.4: Resultados del análisis discriminante lineal con los datos de las áreas de las distintas estructuras corticales en mm^2 . Schizo: Esquizofrénicos con AVH, SchizoNA: Esquizofrénicos sin AVH y Controles.

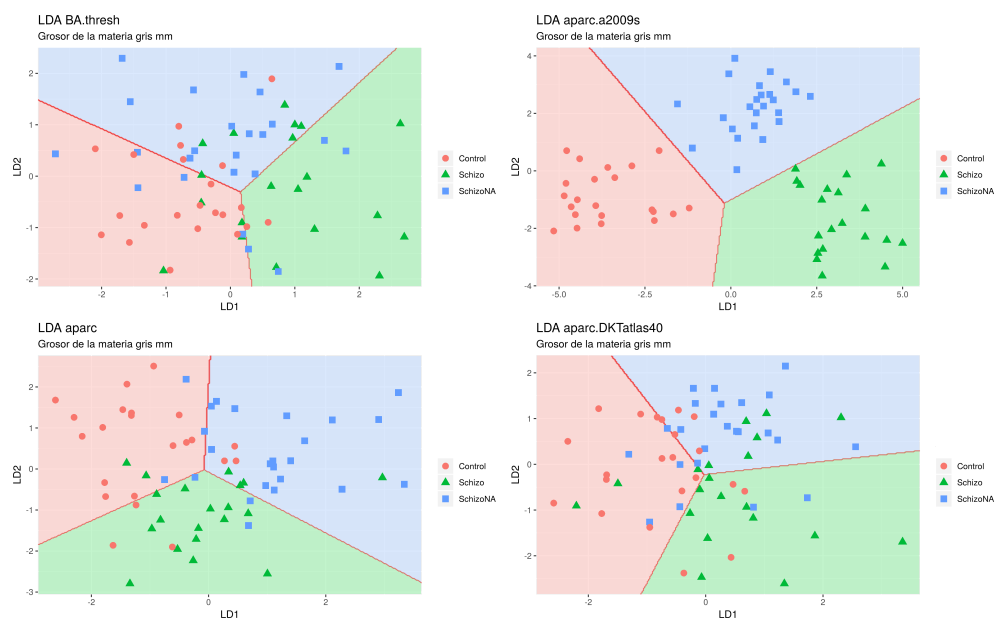


Figura 5.5: Resultados del análisis discriminante lineal con los datos del grosor de la materia gris en las distintas estructuras corticales en mm. Schizo: Esquizofrénicos con AVH, SchizoNA: Esquizofrénicos sin AVH y Controles.

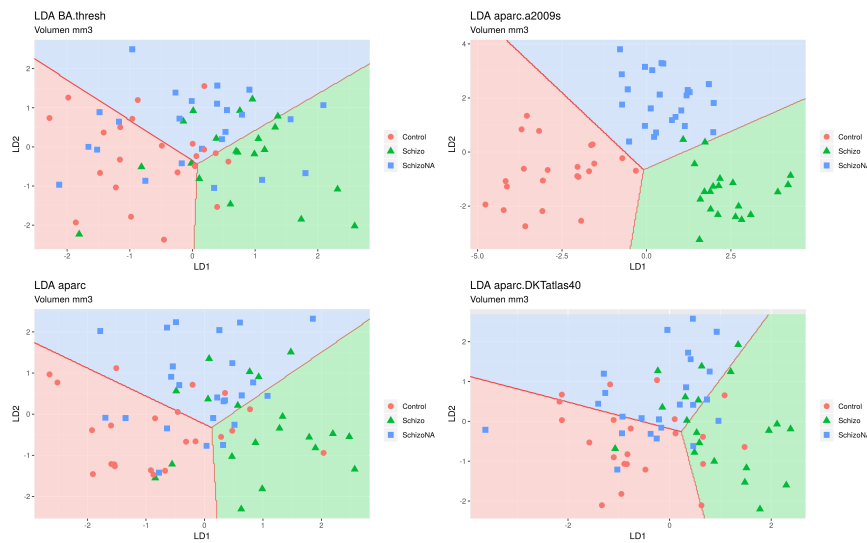


Figura 5.6: Resultados de análisis discriminante lineal con los datos de volumen de las distintas estructuras corticales en mm^3 . Schizo: Esquizofrénicos con AVH, SchizoNA: Esquizofrénicos sin AVH y Controles.

A la vista de los resultados obtenidos en análisis de LDA (figuras 5.4, 5.5, 5.6), el atlas anatómico del córtex que describe mejor los datos del estudio es el **apar.c.a2009.c**. Este atlas contiene 152 estructuras corticales, describiendo con gran detalle el córtex cerebral. En el caso de las estructuras subcorticales, no se realizará un análisis LDA ya que solo se dispone de un atlas anatómico, "aseg". En resumen, el atlas elegido para realizar el análisis estadístico entre los grupos fue el **apar.c.a2009.c**.

5.3 Análisis ANOVA-Tukey

En este apartado se muestran los resultados de ANOVA. En aquellas áreas que existan diferencias significativas ($p < 0.05$) se utilizó Tukey para estudiar las diferencias entre grupos.

5.3.1 Resultados de los datos de área (mm^2)

(Izq) Giro occipital temporal medio y Lingual (LO)	Df	Sum Sq	Media Sq	F valor	Pr(>F)
Grupo	2	721423.4	360711.72	4.296.019	0.01782
Residuales	63	5289743.6	83964.18		
(Der) Giro subcalloso (LL)	Df	Sum Sq	Media Sq	F valor	Pr(>F)
Grupo	2	83671.49	41.835.746	6.214.016	0.00344
Residuales	63	424146.33	6.732.481		
(Der) Surco circular insular superior (LT)	Df	Sum Sq	Media Sq	F valor	Pr(>F)
Grupo	2	87397.16	43698.58	3.266.704	0.0446
Residuales	63	842748.78	13376.96		

Tabla 5.1: Resultados del análisis ANOVA de los datos del área en mm^2 . (LO): Lóbulo occipital, (LL) Lóbulo límbico. (LT) Lóbulo temporal.

(Izq) Giro occipital temporal medio Lingual (LO)	Estimador	conf.inferior	conf.superior	p valor ajustado
Schizo-Control	-176.71364	-391.6033	38.17602	0.1270934
SchizoNA-Control	-244.82197	-450.1173	-39.5266	0.0155195
SchizoNA-Schizo	-68.10833	-278.6911	142.47448	0.7188399
(Der) Giro subcalloso (LL)	Estimador	conf.inferior	conf.superior	p valor ajustado
Schizo-Control	73.740909	12.89154	134.59027	0.0136854
SchizoNA-Control	-6.700758	-64.83335	51.43184	0.9587075
SchizoNA-Schizo	-80.441667	-140.07148	-20.81185	0.0053848
(Der) Surco circular insular superior (LT)	Estimador	conf.inferior	conf.superior	p valor ajustado
Schizo-Control	-41.33182	-127.1042	44.44052	0.4833155
SchizoNA-Control	-87.14015	-169.083	-5.19733	0.0346019
SchizoNA-Schizo	-45.80833	-129.8616	38.24495	0.3959859

Tabla 5.2: Resultados del análisis de comparaciones múltiples Tukey, intervalo de confianza del 95%. (LO): Lóbulo occipital, (LL) Lóbulo límbico. (LT) Lóbulo temporal. Señaladas aquellas comparaciones con un p valor <0.05 .

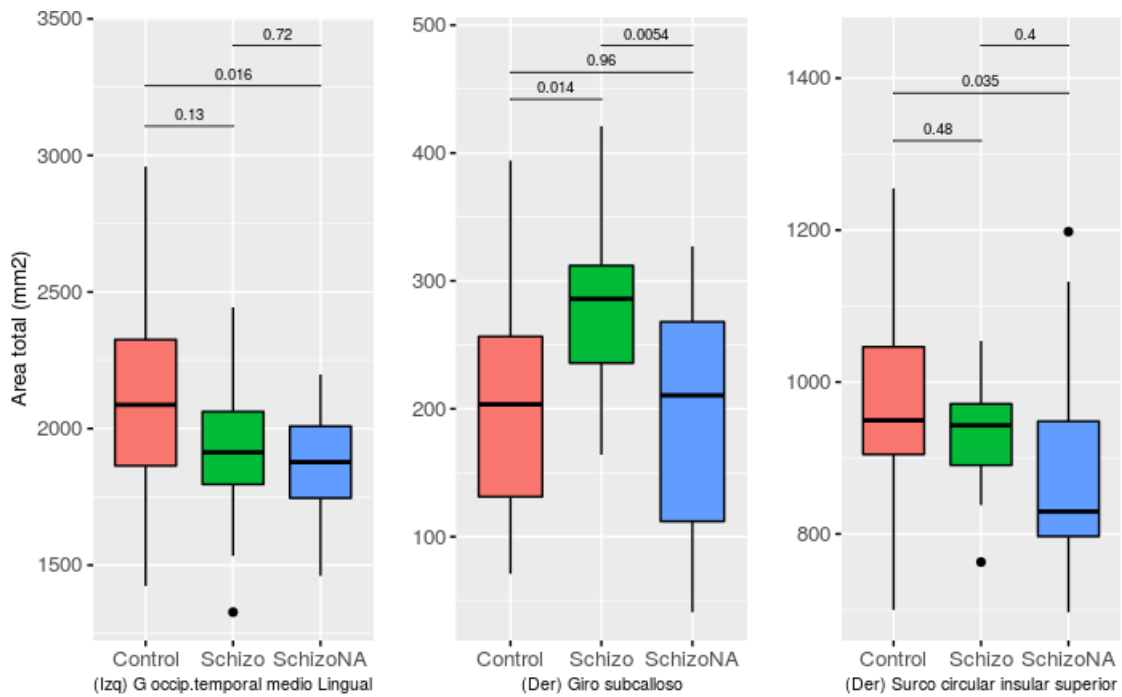


Figura 5.7: Boxplots del área de las estructuras corticales. Schizo: Esquizofrénicos con AVH, SchizoNA: Esquizofrénicos sin AVH y Controles.

A la vista de los resultados del análisis morfológico a nivel de área en mm^2 (Tablas 5.1 y 5.2, figura 5.7):

- **Esquizofrénicos alucinadores:** Existen diferencias significativas (hipertrofia) en el **giro subcallosal derecho**.
- **Esquizofrénicos no alucinadores:** Hay diferencias significativas a nivel de área en el *surco insular superior derecho* y en el *giro occipital temporal medio lingual izquierdo*.

5.3.2 Resultado de los datos de grosor de materia gris (mm).

(Izq) Surco occipital medio semilunar(LO)	Df	SumSq	Media Sq	F valor	Pr(>F)
Grupo	2	0.1895175	0.0947588	3.911319	0.0250499
Residuales	63	1.5262888	0.0242268		
(Izq) Surco occipital temporal medio y Lingual (LO)	Df	SumSq	Media Sq	F valor	Pr(>F)
Grupo	2	0.2627554	0.1313777	3.657385	0.0314239
Residuales	63	2.2630364	0.0359212		
(Izq) Surco orbital lateral (LF)	Df	SumSq	Media Sq	F valor	Pr(>F)
Grupo	2	0.5441693	0.2720846	3.386455	0.0400952
Residuales	63	5.0617342	0.080345		
(Der) Giro y surco occipital inferior (LO)	Df	SumSq	Media Sq	F valor	Pr(>F)
Grupo	2	0.2163255	0.1081628	3.196115	0.0476361
Residuales	63	2.1320433	0.033842		
(Der) Giro cingulado posterior ventral (LL)	Df	SumSq	Media Sq	F valor	Pr(>F)
Grupo	2	0.8168788	0.4084394	4.244243	0.0186548
Residuales	63	6.0627269	0.0962338		
(Der) Giro frontal inferior orbital (LF)	Df	SumSq	Media Sq	F valor	Pr(>F)
Grupo	2	0.5534485	0.2767242	3.524534	0.035404
Residuales	63	4.9463635	0.0785137		
(Der) Giro temporal superior lateral(LT)	Df	SumSq	Media Sq	F valor	Pr(>F)
Grupo	2	0.3341261	0.1670631	3.082196	0.0498356
Residuales	63	3.414764	0.0542026		
(Der) Giro occipital temporal medio y Lingual (LO)	Df	SumSq	Media Sq	F valor	Pr(>F)
Grupo	2	0.1794332	0.0897166	3.394653	0.0397995
Residuales	63	1.6650145	0.0264288		
(Der) Giro subcalloso (LL)	Df	SumSq	Media Sq	F valor	Pr(>F)
Grupo	2	1.221132	0.6105662	3.578739	0.0337208
Residuales	63	10.748388	0.1706093		
(Der) giro temporal medio (LT)	Df	SumSq	Media Sq	F valor	Pr(>F)
Grupo	2	0.3178046	0.1589023	3.202934	0.0473421
Residuales	63	3.125524	0.0496115		
(Der) Surco circular insular inferior (LT)	Df mostrándolos entremezclados.	SumSq	Media Sq	F valor	Pr(>F)
Grupo	2	0.3986752	0.1993376	3.234408	0.0460093
Residuales	63	3.8827105	0.0616303		
(Der) Surco occipital temporal medio y Lingual (LO)	Df	SumSq	Media Sq	F valor	Pr(>F)
Grupo	2	0.387659	0.1938295	4.477733	0.0151956
Residuales	63	2.727107	0.0432874		

Tabla 5.3: Resultados del análisis de ANOVA para los datos de grosor de materia gris mm. (LO): Lóbulo occipital, (LL) Lóbulo límbico. (LT) Lóbulo temporal. (LF) Lóbulo frontal (LF).

(Der) Giro y surco occipital inferior (LO)	estimador	conf.inferior	conf.superior	p valor ajustado
Schizo-Control	-0.0927727	-0.2291984	0.043653	0.2397458
SchizoNA-Control	-0.1350644	-0.265399	-0.0047298	0.0405916
SchizoNA-Schizo	-0.0422917	-0.1759831	0.0913998	0.7291389
(Der) giro cingulado posterior ventral (LL)	estimador	conf.inferior	conf.superior	p valor ajustado
Schizo-Control	-0.19595	-0.4260053	0.0341053	0.110051
SchizoNA-Control	0.0714583	-0.1483256	0.2912422	0.7163562
SchizoNA-Schizo	0.2674083	0.0419638	0.4928528	0.0161741
(Der) Giro frontal inferior orbital (LF)	estimador	conf.inferior	conf.superior	p valor ajustado
Schizo-Control	-0.0381591	-0.245957	0.1696388	0.8986228
SchizoNA-Control	0.1695492	-0.028971	0.3680695	0.1087919
SchizoNA-Schizo	0.2077083	0.0040751	0.4113416	0.0446023
(Der) Giro temporal superior lateral (LT)	estimador	conf.inferior	conf.superior	p valor ajustado
Schizo-Control	-0.1783455	-0.3510002	-0.0056907	0.0413854
SchizoNA-Control	-0.0772121	-0.2421583	0.087734	0.5032528
SchizoNA-Schizo	0.1011333	-0.0680611	0.2703277	0.3294474
(Der) Giro occipital temporal medio y Lingual (LO)	estimador	conf.inferior	conf.superior	p valor ajustado
Schizo-Control	-0.1303	-0.2508611	-0.0097389	0.0311918
SchizoNA-Control	-0.0519167	-0.167095	0.0632617	0.5287124
SchizoNA-Schizo	0.0783833	-0.0397615	0.1965281	0.2563536
(Der) Giro subcalloso (LL)	estimador	conf.inferior	conf.superior	p valor ajustado
Schizo-Control	-0.3172364	-0.6235525	-0.0109202	0.0407429
SchizoNA-Control	-0.046553	-0.3391929	0.2460869	0.9228781
SchizoNA-Schizo	0.2706833	-0.0294936	0.5708602	0.0853251
(Der) Giro temporal medio (LT)	estimador	conf.inferior	conf.superior	p valor ajustado
Schizo-Control	-0.1262909	-0.2914717	0.0388899	0.1665379
SchizoNA-Control	0.0392008	-0.1186052	0.1970067	0.8226206
SchizoNA-Schizo	0.1654917	0.0036214	0.3273619	0.0440002
(Der) Surco circular insular inferior (LT)	estimador	conf.inferior	conf.superior	p valor ajustado
Schizo-Control	-0.1705682	-0.3546732	0.0135369	0.0074902
SchizoNA-Control	-0.0028182	-0.1787034	0.173067	0.9991848
SchizoNA-Schizo	0.16775	-0.0126652	0.3481652	0.0073584
(Der) Surco occipital temporal medio y Lingual (LO)	estimador	conf.inferior	conf.superior	p valor ajustado
Schizo-Control	-0.1883591	-0.3426532	-0.034065	0.0129073
SchizoNA-Control	-0.1220341	-0.2694393	0.0253712	0.1237354
SchizoNA-Schizo	0.066325	-0.0848767	0.2175267	0.5466444
(Izq) Surco occipital medio semilunar (LO)	estimador	conf.inferior	conf.superior	p valor ajustado
Schizo-Control	-0.1071045	-0.222534	0.0083249	0.0743432
SchizoNA-Control	0.0163788	-0.093897	0.1266546	0.9324158
SchizoNA-Schizo	0.1234833	0.0103673	0.2365993	0.0292096
(Izq) Surco occipital temporal medio y Lingual(LO)	estimador	conf.inferior	conf.superior	p valor ajustado
Schizo-Control	-0.1579045	-0.2984588	-0.0173503	0.0240394
SchizoNA-Control	-0.0852462	-0.2195251	0.0490326	0.2867672
SchizoNA-Schizo	0.0726583	-0.0650789	0.2103956	0.419415
(Izq) Surco orbital lateral(LF)	estimador	conf.inferior	conf.superior	p valor ajustado
Schizo-Control	-0.2220955	-0.4323028	-0.0118881	0.0360403
SchizoNA-Control	-0.1481288	-0.3489509	0.0526933	0.1878127
SchizoNA-Schizo	0.0739667	-0.1320277	0.279961	0.6661266

Tabla 5.4: Resultados del análisis de comparaciones múltiples Tukey de los datos de grosor de materia gris (mm), intervalo de confianza del 95%. (LO) Lóbulo occipital, (LL) Lóbulo límbico. (LT) Lóbulo temporal. (LF) Lóbulo frontal (LF). Señaladas aquellas comparaciones con un p valor < 0.05.

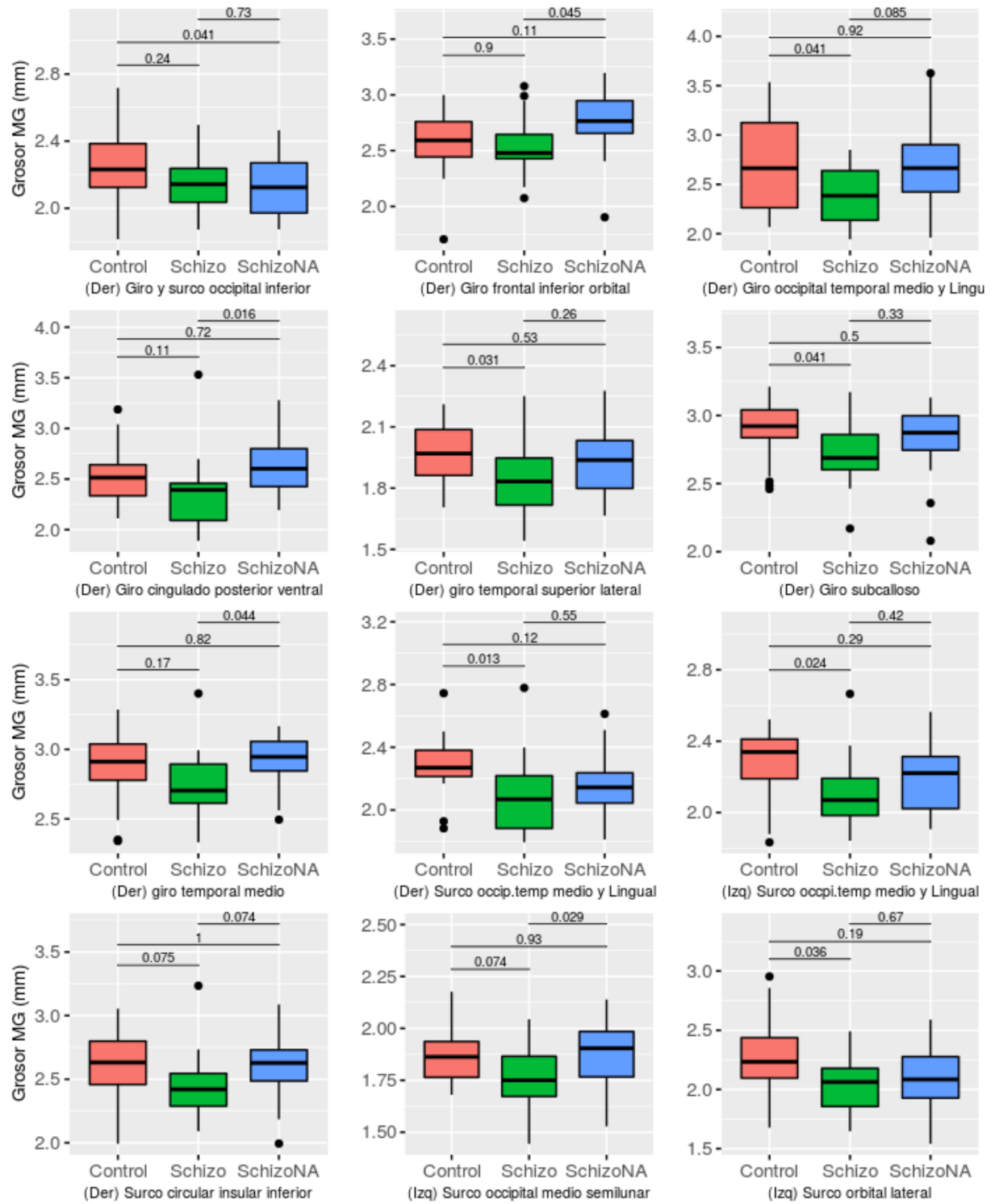


Figura 5.8: Boxplots del grosor de la sustancia gris en las estructuras corticales. Schizo: Esquizofrénicos con AVH, SchizoNA: Esquizofrénicos sin AVH y Controles.

En el caso del grosor de la sustancia gris, se han observado las siguientes diferencias significativas respecto al grupo control (Tablas 5.3 y 5.4, figura 5.8):

- **Esquizofrénicos con AVH:** Existen diferencias respecto a los controles con una atrofia en el surco occipital medio semilunar izquierdo en el lóbulo occipital. En el lóbulo temporal se encontraron diferencias significativas en las siguientes estructuras: surco circular insular inferior derecho, giro temporal superior lateral derecho. En el lóbulo occipital existen diferencias significativas en el surco occipital medio semilunar izquierdo, surco occipital temporal medio y lingual izquierdo, surco occipital temporal medio y lingual derecho. En el sistema límbico encontramos una atrofia en el giro subcalloso derecho. En el lóbulo frontal existen diferencias significativas en el surco orbital lateral izquierdo.
 - **Esquizofrénicos sin AVH:** Encontramos una atrofia en el giro y surco occipital inferior derecho en el lóbulo occipital.
-

5.3.3 Resultados de los datos de volumen mm³.

(Izq) Giro y surco occipital inferior (LO)	Df	SumSq	Media Sq	F valor	Pr(>F)
Grupo	2	2843601	1421800.7	4.886091	0.0106492
Residuales	63	18332332	290989.4		
(Izq) Giro y surco paracentral (LP)	Df	SumSq	Media Sq	F valor	Pr(>F)
Grupo	2	1655654	827827.2	5.154052	0.0084516
Residuales	63	10118857	160616.8		
(Izq) Giro frontal inferior orbital (LF)	Df	SumSq	Media Sq	F valor	Pr(>F)
Grupo	2	259014.8	129507.42	4.151718	0.0202417
Residuales	63	1965202.7	31193.69		
(Izq) Surco cingulado Marginalis (LL)	Df	SumSq	Media Sq	F valor	Pr(>F)
Grupo	2	324980.1	162490.06	3.380307	0.0403184
Residuales	63	3028385.7	48069.61		
(Izq) Surco occipital medio semilunar (LO)	Df	SumSq	Media Sq	F valor	Pr(>F)
Grupo	2	946904.7	473452.3	4.58094	0.0138845
Residuales	63	6511217.4	103352.7		
(Izq) Surco pericalloso (LL)	Df	SumSq	Media Sq	F valor	Pr(>F)
Grupo	2	738558.8	369279.42	4.565212	0.0140765
Residuales	63	5096062.7	80889.88		
(Der) Giro occipital superior (LO)	Df	SumSq	Media Sq	F valor	Pr(>F)
Grupo	2	1897596	948798.1	3.179931	0.0483413
Residuales	63	18797349	298370.6		
(Der) Giro occipital temporal medio y Linual (LT)	Df	SumSq	Media Sq	F valor	Pr(>F)
Grupo	2	3203927	1601963.4	3.511303	0.0358279
Residuales	63	28742516	456230.4		
(Der) Giro subcalloso (LL)	Df	SumSq	Media Sq	F valor	Pr(>F)
Grupo	2	419732.4	209866.2	4.381853	0.0165281
Residuales	63	3017346.8	47894.39		

Tabla 5.5: Resultados del análisis de ANOVA para los datos de volumen (mm³). (LO) Lóbulo occipital, (LL) Lóbulo límbico. (LT) Lóbulo temporal. (LF) Lóbulo frontal. (LP) Lóbulo parietal.

(Izq) Giro y surco occipital inferior (LO)	estimador	conf.inferior	conf.superior	p valor ajustado
Schizo-Control	-507.6591	-907.70245	-107.6157	0.0093563
Schizo-Control	-144.7424	-526.92485	237.44	0.6366306
SchizoNA-Schizo	362.9167	-29.10897	754.9423	0.0751925
(Izq) Giro y surco paracentral (LP)	estimador	conf.inferior	conf.superior	p valor ajustado
Schizo-Control	-389.0318	-686.2422	-91.82147	0.0071217
SchizoNA-Control	-253.0152	-536.9558	30.9255	0.0090174
SchizoNA-Schizo	136.0167	-155.237	427.27029	0.5048571
(Izq) Giro frontal inferior orbital (LF)	estimador	conf.inferior	conf.superior	p valor ajustado
Schizo-Control	-154.86818	-285.8472	-23.88912	0.0165693
SchizoNA-Control	-96.27652	-221.4077	28.85466	0.1629137
SchizoNA-Schizo	58.59167	-69.7623	186.94563	0.5202618
(Izq) Surco cingulado Marginalis (LL)	estimador	conf.inferior	conf.superior	p valor ajustado
Schizo-Control	-106.46818	-269.0619	56.12555	0.2653075
SchizoNA-Control	-166.90152	-322.2358	-11.56719	0.0323965
SchizoNA-Schizo	-60.43333	-219.7683	98.90167	0.6357898
(Izq) Surco occipital medio semilunar (LO)	estimador	conf.inferior	conf.superior	p valor ajustado
Schizo-Control	-181.9682	-420.38083	56.44447	0.1675306
SchizoNA-Control	111.5568	-116.21131	339.32494	0.4719966
SchizoNA-Schizo	293.525	59.89064	527.15936	0.0101898
(Izq) Surco pericalloso (LL)	estimador	conf.inferior	conf.superior	p valor ajustado
Schizo-Control	-265.3682	-476.28712	-54.44924	0.0100667
SchizoNA-Control	-119.0265	-320.52845	82.47542	0.3379399
SchizoNA-Schizo	146.3417	-60.35001	353.03335	0.2133835
(Der) Giro occipital superior (LO)	estimador	conf.inferior	conf.superior	p valor ajustado
Schizo-Control	-411.1	-816.18532	-6.014681	0.0459445
SchizoNA-Control	-104.5417	-491.54094	282.457609	0.7939451
SchizoNA-Schizo	306.5583	-90.40822	703.524887	0.1608106
(Der) Giro occipital temporal medio y Lingual (LO)	estimador	conf.inferior	conf.superior	p valor ajustado
Schizo-Control	-522.0955	-1023.0065	-21.18443	0.0391939
SchizoNA-Control	-399.6288	-878.1754	78.91781	0.1194689
SchizoNA-Schizo	122.4667	-368.405	613.33837	0.8212315
(Der) Giro subcalloso (LL)	estimador	conf.inferior	conf.superior	p valor ajustado
Schizo-Control	154.67727	-7.619847	316.97439	0.0449075
SchizoNA-Control	-31.56439	-186.615354	123.48657	0.876954
SchizoNA-Schizo	-186.24167	-345.286009	-27.19732	0.0178233

Tabla 5.6: Resultados del análisis de comparaciones múltiples Tukey de los datos de volumen (mm^3), intervalo de confianza del 95%. (LO) Lóbulo occipital, (LL) Lóbulo límbico. (LT) Lóbulo temporal. (LF) Lóbulo frontal. (LP) Lóbulo parietal.

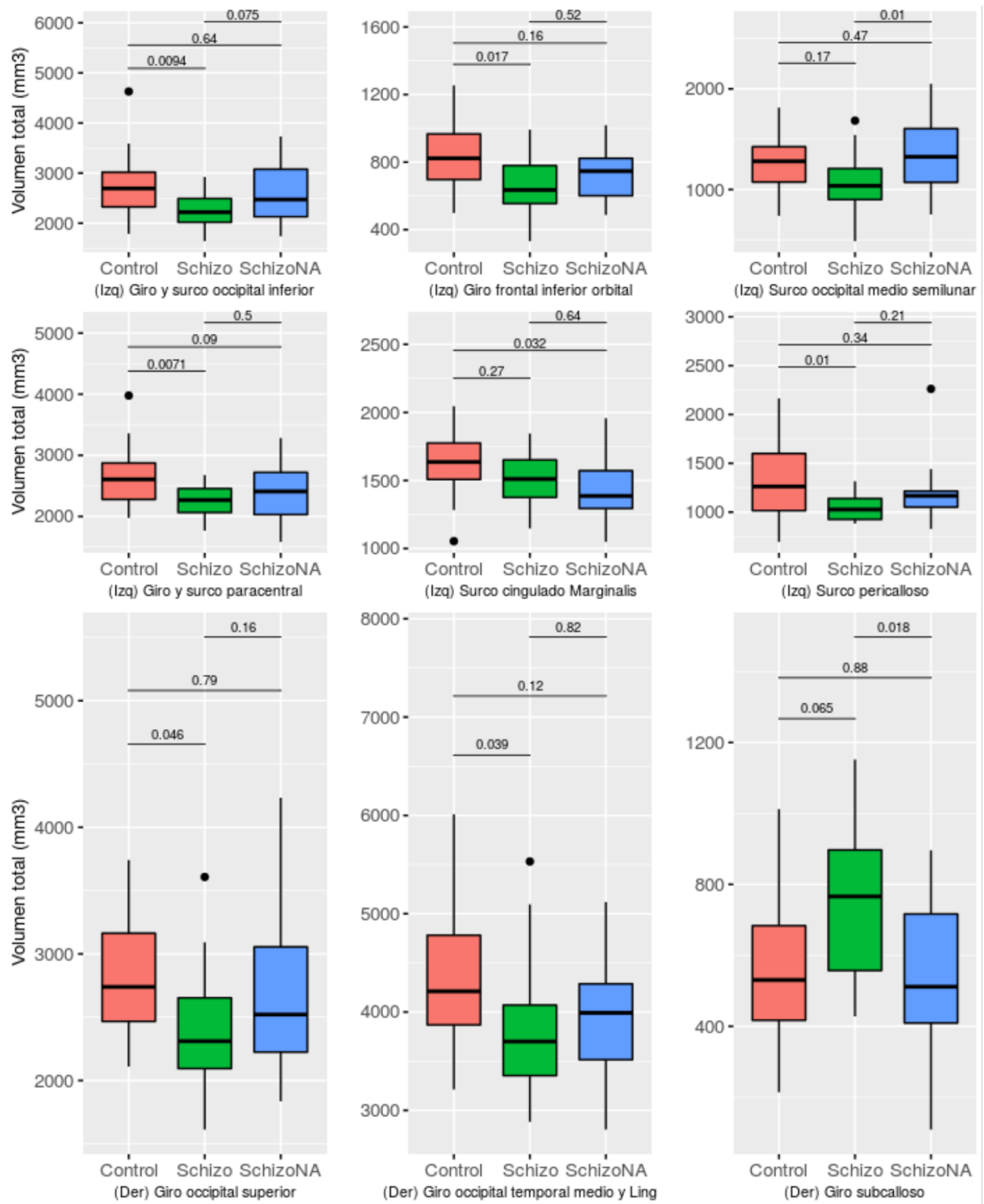


Figura 5.9: Boxplots del volumen en las estructuras corticales. Schizo: Esquizofrénicos con AVH, SchizoNA: Esquizofrénicos sin AVH y Controles.

Los resultados del análisis morfológico a nivel de volumetrías (tablas 5.5 y 5.6, figura 5.9), concluyen lo siguiente:

- **Esquizofrénicos con AVH:** Se observó atrofia a nivel del giro y surco occipital inferior izquierdo y el giro occipital superior derecho en el lóbulo occipital. Por otro lado, en el lóbulo frontal podemos encontrar una reducción del volumen en el giro frontal inferior orbital izquierdo. Por último, se encuentra una hipertrofia en el giro subcalloso derecho. Se observa atrofia en el surco pericalloso y el córtex cingulado izquierdo. En el lóbulo parietal se encontró una atrofia en el giro y surco paracentral izquierdo.
- **Esquizofrénicos sin AVH:** En el lóbulo parietal, como en el grupo de pacientes con AVH, existe una atrofia en el giro y surco paracentral izquierdo. A nivel del lóbulo límbico se encontró una atrofia en el surco cingulado Marginalis izquierdo.

5.3.4 Resultados de las estructuras subcorticales: Volumen mm^3

Amígdala izquierda	Df	Sum Sq	Media Sq	F valor	Pr(>F)
Grupo	2	851984.8	425992.41	5.898258	0.0044871
Residuales	63	4550076.2	72223.43		
Nucleo accumbens derecho	Df	Sum Sq	Media Sq	F valor	Pr(>F)
Grupo	2	218789.5	109394.74	3.318437	0.0426373
Residuales	63	2076841.4	32965.74		
CC medio posterior	Df	Sum Sq	Media Sq	F valor	Pr(>F)
Grupo	2	149066.2	74533.116	9.848452	0.0001898
Residuales	63	476784.2	7568.003		
CC central	Df	Sum Sq	Media Sq	F valor	Pr(>F)
Grupo	2	68637.52	34318.76	5.414453	0.0067623
Residuales	63	399316.76	6338.361		

Tabla 5.7: Resultados del análisis de ANOVA para los datos de volumen (mm^3) para las estructuras subcorticales.

Amígdala izquierda	estimador	conf.inferior	conf.superior	p valor ajustado
Schizo-Control	-276.1218	-475.4219	-76.8217107	0.0041559
SchizoNA-Control	-190.5318	-380.9337	-0.1299609	0.049807
SchizoNA-Schizo	85.59	-109.7157	280.8957122	0.5472639
Nucleo accumbens derecho	estimador	conf.inferior	conf.superior	p valor ajustado
Schizo-Control	-135.89955	-270.5475	-1.251557	0.0474266
SchizoNA-Control	-105.42121	-234.0575	23.215081	0.1288292
SchizoNA-Schizo	30.47833	-101.471	162.427691	0.8445816
CC medio posterior	estimador	conf.inferior	conf.superior	p valor ajustado
Schizo-Control	-99.627273	-164.14204	-35.11251	0.0012783
SchizoNA-Control	-101.773106	-163.40745	-40.13876	0.0005538
SchizoNA-Schizo	-2.145833	-65.36759	61.07592	0.9963476
CC central	estimador	conf.inferior	conf.superior	p valor ajustado
Schizo-Control	-62.857727	-121.89917	-3.816284	0.0343537
SchizoNA-Control	-72.168561	-128.57395	-15.76317	0.0087162
SchizoNA-Schizo	-9.310833	-67.16896	48.547295	0.9211538

Tabla 5.8: Resultados del análisis de comparaciones múltiples Tukey de los datos de volumen (mm^3) para las estructuras subcorticales, intervalo de confianza del 95%.

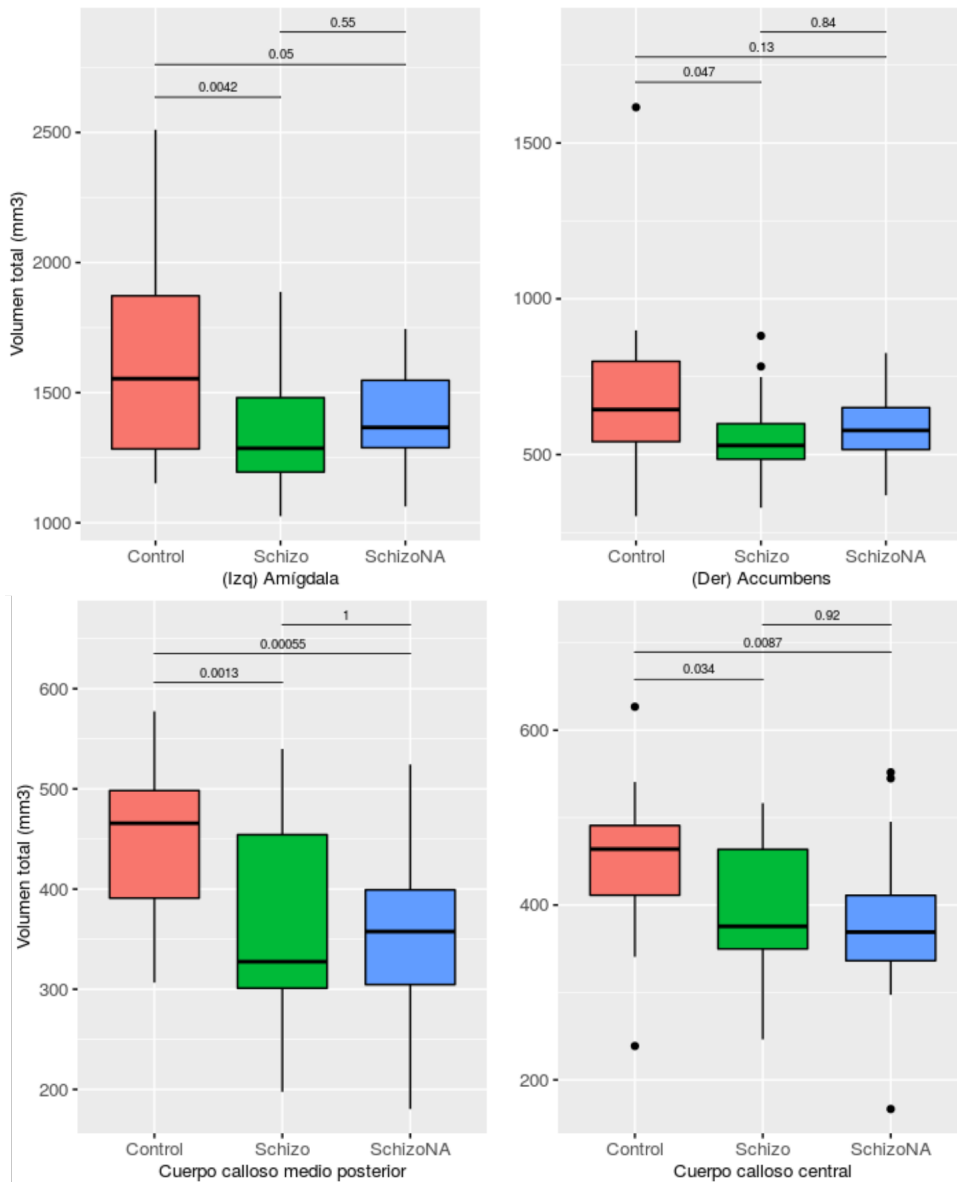


Figura 5.10: Boxplot del volumen en las estructuras subcorticales. Schizo: Esquizofrénicos con AVH, SchizoNA: Esquizofrénicos sin AVH y Controles.

Por último, en las estructuras subcorticales, encontramos una atrofia en ambos grupos de esquizofrénicos en la amígdala izquierda, en el cuerpo caloso medio posterior y en el cuerpo caloso central. Mientras que se encuentran diferencias significativas en el área de Accumbens derecha en el grupo de esquizofrénicos AVH en comparación con el grupo control.

5.4 Resultados fMRI.

A continuación se muestran los resultados obtenidos en el análisis de fMRI en ambas sesiones.

5.4.1 Sesión emocional

Hemisferio	Tamaño (mm^3)	X	Y	Z	Estructura (Atlas aparC)
Izquierdo	3580.6	-58.1	-20.2	0.9	Temporal superior
Izquierdo	966.77	-44.9	25	13.9	Pars ocularis
Izquierdo	324.3	-36.3	2.2	34.2	Caudal medio frontal
Derecho	3554.21	64.2	-14.8	-0.7	Temporal superior
Derecho	706.15	42.3	17.5	19.7	Pars opercularis
Derecho	339.18	40	29.7	3.4	pars triangularis
Derecho	275.59	44.7	0.4	40.2	Precentral

Tabla 5.9: Datos sobre los clústeres en el grupo de esquizofrénicos con AVH. Sesión emocional.

En el grupo de pacientes con esquizofrenia con AVH (figura 5.11), se ha observado una activación del córtex temporal superior y lateral (Lóbulo temporal). Por otro lado también se ha registrado actividad cerebral en el surco derecho frontal inferior, ubicado en el lóbulo frontal. Por último, se puede observar una activación en la ínsula, concretamente, en el surco insular superior e inferior en ambos hemisferios.

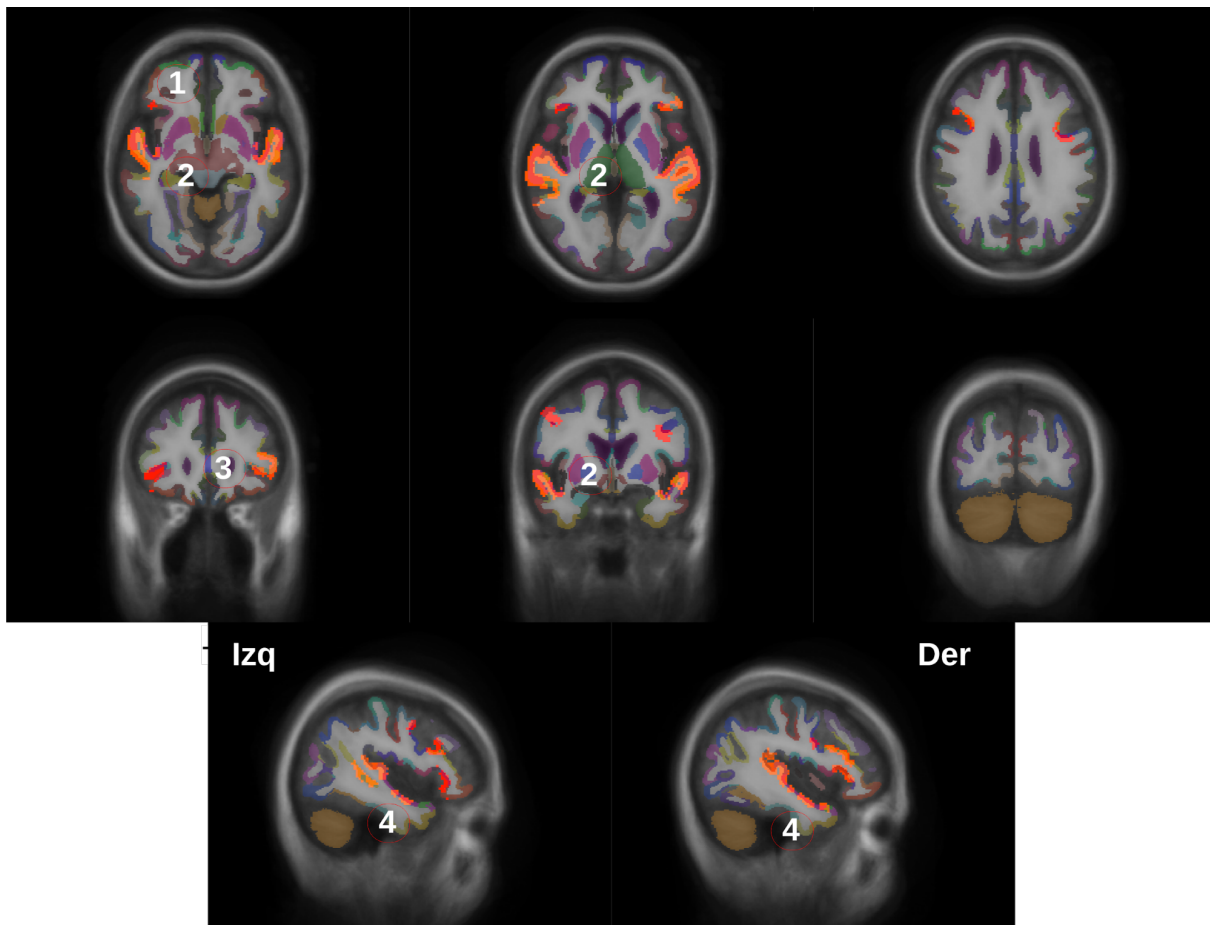


Figura 5.11: Resultado del análisis fMRI en el grupo de esquizofrénicos con AVH. (1) Surco temporal inferior. (2 y 3) córtex temporal superior y lateral. (3) Surco insular superior. (5) Surco insular inferior. Clústeres con un p valor ajustado < 0.001

Hemisferio	Tamaño(mm^3)	X	Y	Z	Estructura (Atlas aparc)
Izquierdo	5627.05	-61.2	-30.5	7.1	Temporal superior
Izquierdo	1072.06	-52.2	17.6	20.3	Pars opercularis
Izquierdo	380.51	-48	1	46.4	Precentral
Izquierdo	238.84	-6.9	50.1	35.3	Frontal superior
Izquierdo	238.25	-60.3	-12.9	13.6	postcentral
Izquierdo	187.04	-10.5	15	49.8	Frontal superior
Derecho	4925.59	57.9	-31.4	1.9	Temporal superior
Derecho	1349.1	45.7	24.7	20.1	Pars opercularis
Derecho	430.82	8.6	25.7	48.7	Frontal superior
Derecho	376.74	48.9	-3	48.4	Frontal central
Derecho	6.90905	-79	-27	6.90905	Córtex izquierdo cerebral

Tabla 5.10: Datos sobre los clústeres en el grupo de esquizofrénicos sin AVH. Sesión emocional.

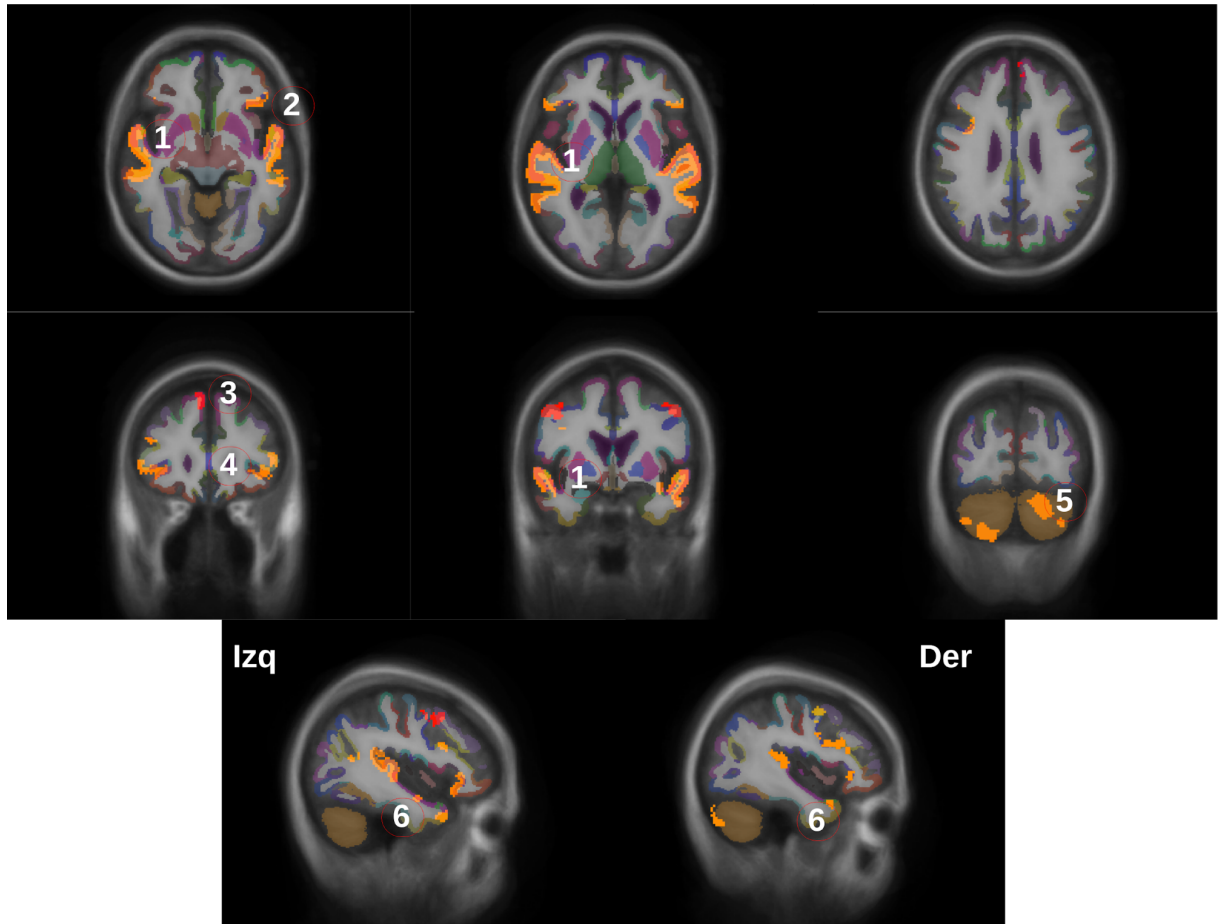


Figura 5.12: Resultado del análisis de fMRI en los esquizofrénicos sin AVH. (1) Activación del córtex temporal superior y superior lateral. (2) Giro inferior triangular frontal izquierdo, lóbulo frontal. (3) Giro frontal superior, lóbulo frontal. (4) Giro orbital, lóbulo frontal. (5) Lóbulos cerebral izquierdo y derecho. (6) Surco insular inferior. Clústeres con un p valor ajustado < 0.001 .

En los esquizofrénicos sin AVH (figura 5.12), se ha observado una activación durante la sesión emocional del córtex temporal lateral y superior, zonas que corresponden al lóbulo temporal. Por otro lado, en el córtex frontal se ha detectado actividad cerebral en el giro inferior triangular frontal en el hemisferio derecho, en el giro frontal superior y en el giro orbital en ambos hemisferios. En las estructuras subcorticales, hay actividad en el cerebelo. Por último, solo se ha registrado una actividad menor en el surco circular insular inferior derecho.

Hemisferio	Tamaño(mm^3)	X	Y	Z	Estructura (Atlas aparC)
Izquierdo	5567.47	-54.7	-14.8	3.3	Temporal transversal
Izquierdo	1969.25	-50.8	18.1	20.4	Pars opercularis
Derecho	4833.15	59.8	-20	-1.3	Temporal superior
Derecho	1084.36	47.8	25.8	5.4	Pars triangularis
Derecho	736.29	41.1	1.9	41.6	Caudal medio frontal
Derecho	528.97	6.6	-91.5	-9.4	lingual
Subcortical	-24	-83	-33	6.95797	Córtex izquierdo cerebral
Subcortical	-26	-11	-19	6.04093	Amígdala izquierda

Tabla 5.11: Datos sobre los clústeres en el grupo control. Sesión emocional.

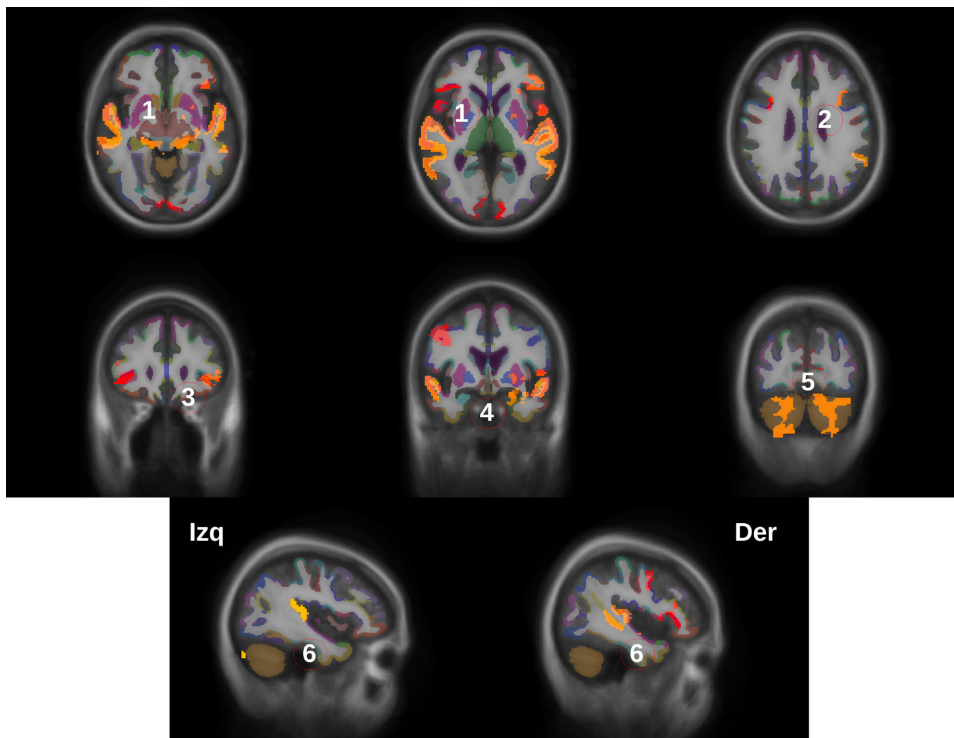


Figura 5.13: Resultados del grupo control durante la sesión emocional. (1) córtex temporal lateral y superior, lóbulo temporal. (2) Giro inferior triangular frontal derecho, lóbulo frontal. (3) Giro frontal superior, lóbulo frontal. (4,5) Se detectó actividad cerebral en estructuras subcorticales, en la amígdala izquierda y en el cerebelo. (6) Surco insular inferior. Clústeres con un p valor ajustado < 0.001 .

Por último, en el caso del grupo control, se registró actividad cerebral en el córtex temporal superior, lateral, en el lóbulo temporal. En el caso del lóbulo frontal, hubo actividad en el giro frontal superior. En las estructuras subcorticales se detectó actividad en el cerebelo y en la amígdala izquierda. Por último, no se detectó actividad en las ínsulas.

5.4.2 Sesión no emocional

Hemisferio	Tamaño(mm^3)	X	Y	Z	Estructura (Atlas aparC)
Izquierdo	2460.02	-57.2	-18.6	1.4	Temporal superior
Derecho	1567.28	64.2	-14.8	-0.7	Temporal superior

Tabla 5.12: Datos sobre los clústeres en el grupo de esquizofrénicos con AVH. Sesión emocional

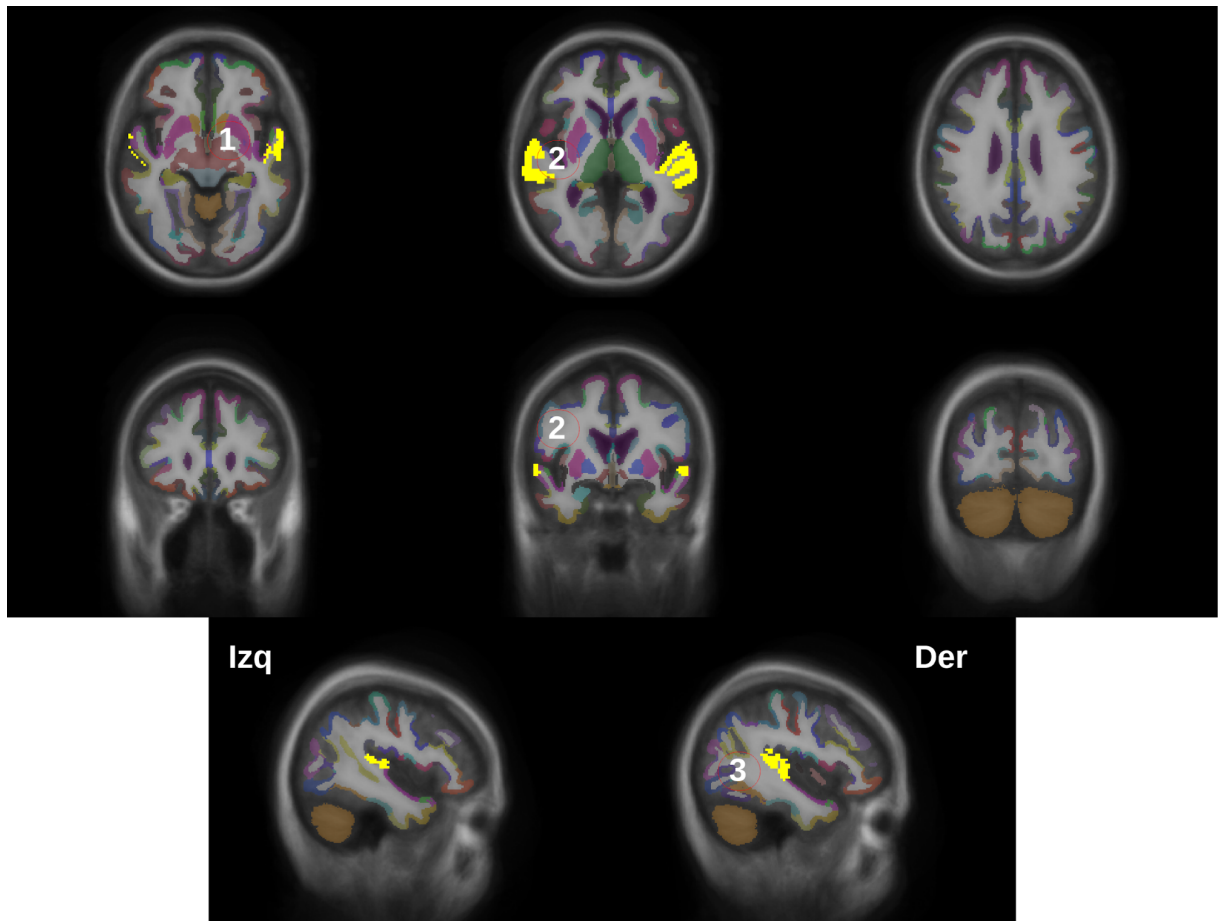


Figura 5.14: Resultados en el grupo de esquizofrénicos con AVH. (1,2) córtex temporal lateral y superior. (3) No se detecta activación en la corteza insular. Clusters con un p valor ajustado < 0.001 .

En comparación con los resultados obtenidos en la sesión emocional, se ha detectado una menor actividad cerebral, sólo ha sido registrada a nivel del córtex temporal medio y superior en el lóbulo temporal en el caso de los esquizofrénicos con AVH (figura 5.14).

Hemisferio	Tamaño(mm^3)	X	Y	Z	Estructura (Atlas aparc)
Izquierdo	4849.4	-48	-29.6	2	Temporal superior
Izquierdo	246.5	-31	-66.4	41.3	Parietal inferior
Derecho	4059.85	64.9	-18.6	4	Temporal superior
Subcortical	11496	-12	-85	-33	Córtex izquierdo cerebral
Subcortical	4592	16	-87	-41	Córtex derecho cerebral

Tabla 5.13: Datos sobre los clústeres en el grupo de esquizofrénicos sin AVH. Sesión no emocional.

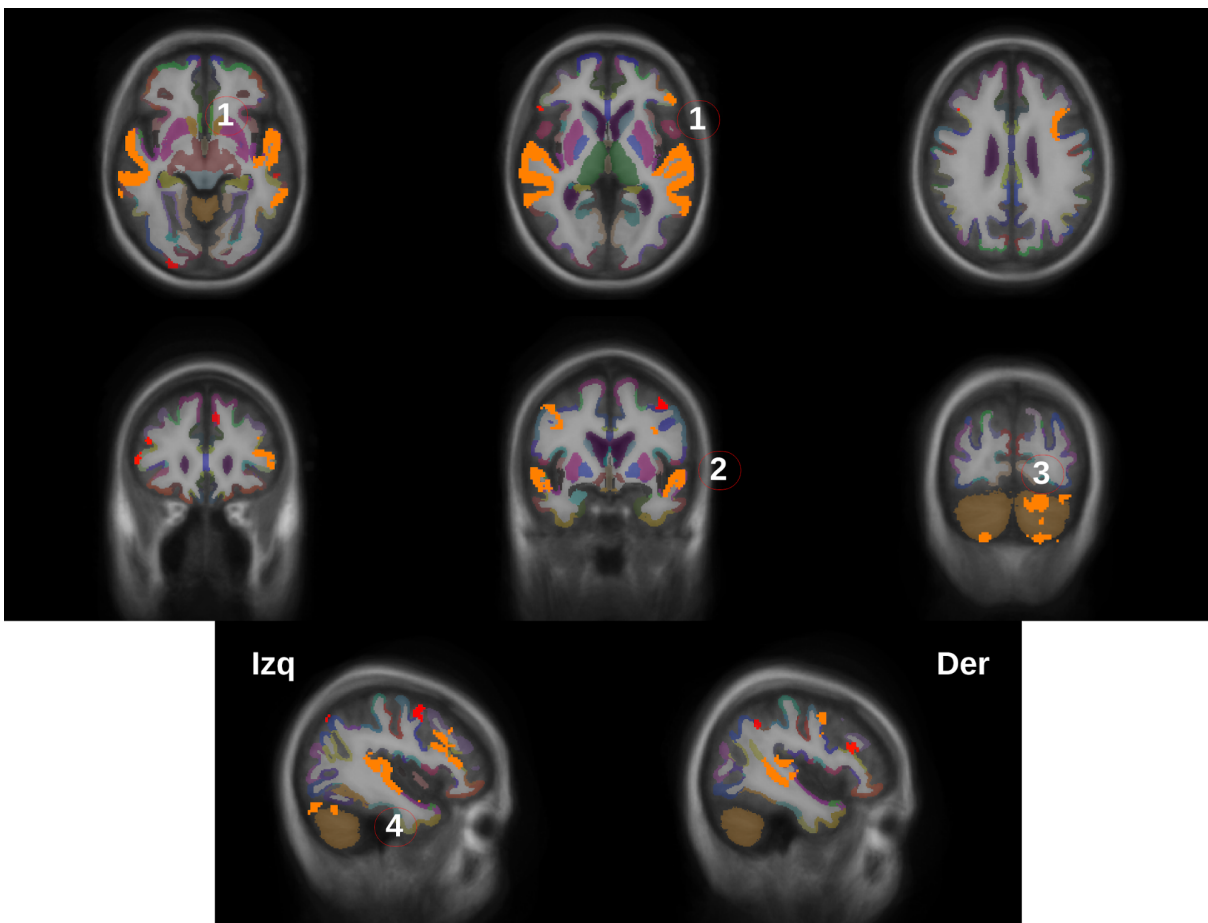


Figura 5.15: Resultados en el grupo de esquizofrénicos sin AVH. (1,2) córtex temporal superior y lateral. (3) Cerebelo. (4) No se detecta actividad en la ínsula pero sí en la córtex frontal superior, lóbulo frontal. Clusters con un p valor ajustado < 0.001 .

En el grupo de esquizofrénicos sin AVH (figura 5.15) también se detectó una actividad cerebral menor en comparación con la sesión emocional. Se ha registrado actividad en el córtex temporal superior y lateral, ubicado en el lóbulo temporal. Por otro lado también se ha registrado actividad en los lóbulos del cerebelo y en el córtex frontal superior.

Hemisferio	Tamaño(mm^3)	X	Y	Z	Estructura (Atlas aparC)
Izquierdo	3078.97	-62.8	-18.3	-1.1	Temporal superior
Izquierdo	115.89	-40	11.6	23	Pars opercularis
Derecho	2927.81	58.7	-21.1	-1.5	Temporal superior
Derecho	129.52	32.6	7.4	29.4	Caudal medio frontal

Tabla 5.14: Datos sobre los clústeres en el grupo control. Sesión no emocional.

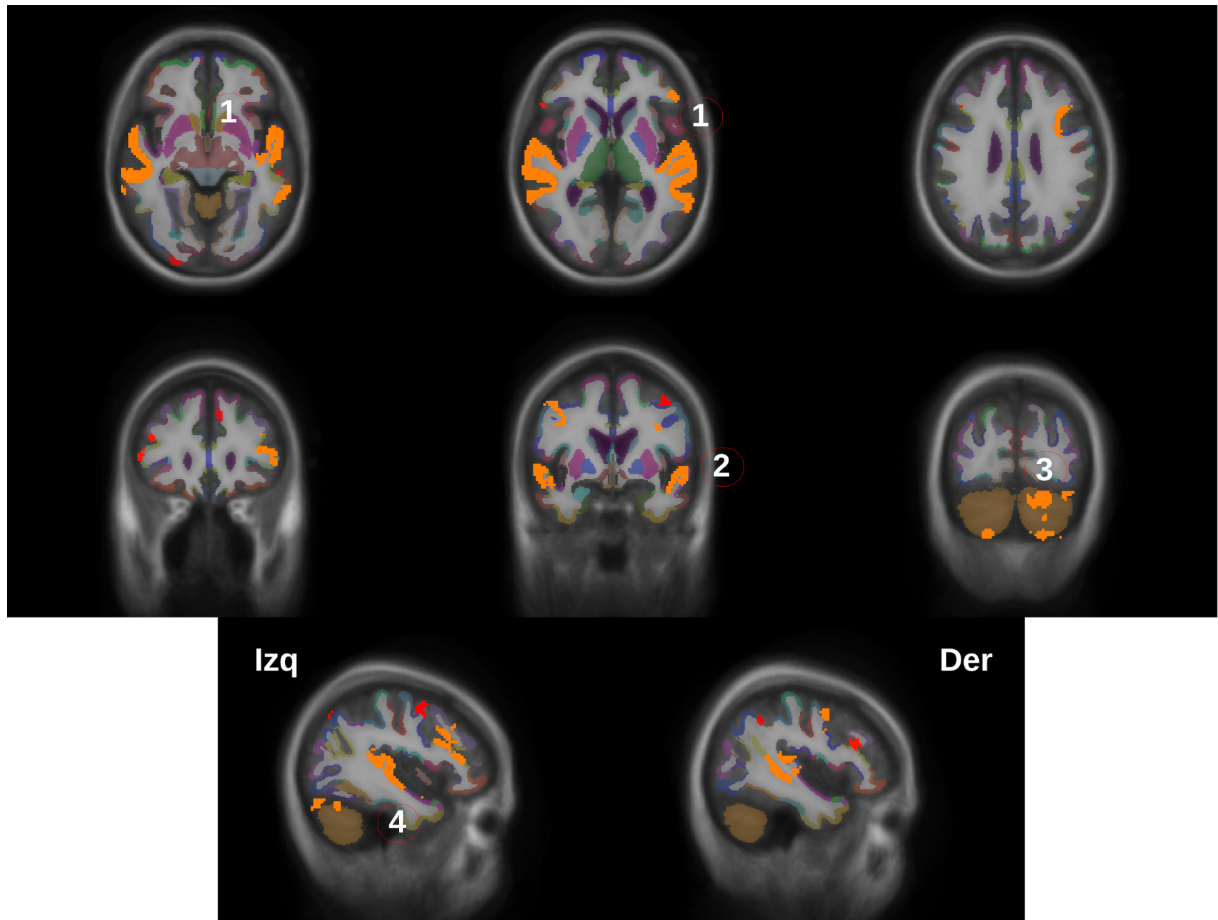


Figura 5.16: Resultados en el grupo control en la sesión no emocional. (1,2) Córtex temporal lateral y superior. Lóbulo temporal (3) No se detecta actividad en los círculos insulares. Clusters con un p valor ajustado < 0.001 .

Por último, como en los casos anteriores, en el grupo control también se ha detectado una actividad cerebral inferior en comparación con la sesión emocional. Se registró actividad en el córtex temporal superior medio y lateral, además de ausencia de actividad en el círculo insular tanto superior e inferior.

6 Discusión

En el área de la salud mental es importante tener en cuenta las dimensiones tanto estructural como funcional. La dimensión estructural nos muestra cómo está el cerebro a nivel físico o morfológico, esto es importante a la hora de estudiar aquellas partes del cerebro que se encuentran atrofiadas; ya sea por una reducción del área o pérdida de volumen o atrofia de la sustancia gris. Sin embargo esta información es insuficiente, ya que aunque actualmente se conoce anatómicamente cada una de las áreas del cerebro y la función que desempeña a nivel de procesamiento de la información y las respuestas generadas, no explica cómo las diferentes áreas del córtex cerebral y las estructuras subcorticales interaccionan entre ellas para dar lugar a las funciones cognitivas superiores o cómo reacciona el cerebro cuando está expuesto a un estímulo determinado. Para ello hay que utilizar los experimentos de fMRI; ya que nos da la información necesaria de cómo las distintas áreas del cerebro se activan o responden cuando están expuestas a un estímulo determinado (Owen et al., 2016).

En vista del análisis exploratorio, los datos morfológicos, estos mismos son capaces de separar a la mayoría de los controles de los grupos de esquizofrénicos (figuras 5.2 y 5.3). Esto no se observa en el caso de ambos grupos de pacientes, donde ambos análisis de datos no supervisados no discriminan claramente los grupos, mostrándose entremezclados. Esto es debido a que la única aunque no insustancial diferencia entre ambos grupos experimentales es la presencia de las alucinaciones, por lo que presentan alteraciones morfológicas en las estructuras corticales y subcorticales en común debido al trastorno. Por otro lado, esto significa que es posible encontrar áreas o estructuras que están atrofiadas en sólo uno de los grupos experimentales que puedan explicar las AVH.

En el análisis de LDA (figuras 5.4, 5.5, 5.6) se obtuvo como resultado que el mejor atlas para discriminar los grupos es el *aparc.2009*, uno de los motivos es que este atlas anatómico cortical contiene 152 áreas, a diferencia del *aparc* que solo contiene 70, el *DKTatlas40* con 64 y el *BA* con 32. Por tanto, al tener una “resolución” mayor de las distintas estructuras corticales posibilita realizar una mejor separación entre los distintos grupos experimentales en el análisis supervisado. Por último, al tener una mayor cantidad de partes anatómicas nos permite estudiar mejor las diferencias morfológicas entre los grupos experimentales en el análisis estadístico.

6.1 Análisis estructural MRI

Se comentarán las diferencias morfológicas entre los grupos experimentales por lóbulos cerebrales.

6.1.1 Diferencias en el lóbulo temporal

El lóbulo temporal está encargado del procesamiento de los estímulos auditivos, sobre todo del procesamiento inicial de la señal y del procesamiento e interpretación del lenguaje (Snell, 2009). Por parte de los esquizofrénicos con AVH, se ha detectado un área cortical atrofiada, el giro temporal superior lateral derecho. Este área del lóbulo temporal está encargada de la percepción del lenguaje y su procesamiento, el área izquierda incluye el córtex de asociación auditiva y el derecho, el procesamiento de la audición y del lenguaje. Ambas áreas han sido correlacionadas con las AVH en esquizofrenia (Modinos et al., 2013a). La relación entre el estado morfológico y los síntomas positivos en la esquizofrenia han sido correlacionados de manera negativa, y conforme se va reduciendo el grosor de la sustancia gris o el volumen total del área en el córtex temporal superior, peor pronóstico tienen los síntomas positivos en la esquizofrenia. Este fenómeno ha sido confirmado por un reciente estudio, donde se han analizado 1987 pacientes, a los que se les ha tomado imágenes T1 estructurales (Walton et al., 2017). Esto concuerda con los resultados obtenidos en nuestro trabajo, ya que los pacientes con esquizofrenia con AVH presentan una atrofia en el giro superior temporal en comparación con el grupo control, esta atrofia no es observada en el grupo de esquizofrénicos no alucinadores (figura 5.8). Por otro lado, en ninguno de los grupos de pacientes se observaron diferencias significativas respecto al control en el giro temporal medio derecho. Aunque este está relacionado con numerosas funciones cognitivas, como el procesamiento de la memoria semántica, integración multimodal sensorial y en la percepción visual. Las atrofiaciones en estas áreas han sido correlacionadas con el trastorno de la esquizofrenia y con el deterioro cognitivo (Onitsuka et al., 2004).

Por último, la ínsula se presenta atrofiada en ambos grupos experimentales, a nivel de pérdida de la sustancia gris en el surco circular insular inferior derecho en el grupo de alucinadores, y a nivel del área en el grupo de los esquizofrénicos sin AVH en el surco circular insular superior derecho. La ínsula juega un papel clave en el procesamiento emocional y sensorial; está relacionada intrínsecamente con la interocepción, es decir, en la conciencia del estado interno del cuerpo. Esta conciencia subyace tanto a la respuesta emocional del individuo a los estímulos internos o externos y en diferenciar entre los estímulos generados por la propia persona y estímulos sensoriales generados por una fuente externa (Owen et al., 2016; Wylie and J., 2010).

En cuanto a la anatomía patológica de la ínsula en la esquizofrenia, hay resultados contradictorios en la bibliografía, algunos autores correlacionan la atrofia de la ínsula derecha a nivel de pérdida de grosor de la sustancia gris con los síntomas positivos y las AVH (Wylie and J., 2010; Emami et al., 2016). Por otro lado, en un estudio con esquizofrénicos crónicos con AVH no encontraron diferencias significativas en la ínsula (Chen X, 2016). Aunque las investigaciones y los resultados encontrados apuntan que la ínsula juega un papel importante en la esquizofrenia, en la severidad de los síntomas positivos y las AVH, es necesario llevar a

cabo más investigaciones anatómicas y morfológicas, sobre todo estudios longitudinales con grupos experimentales más grandes con el objetivo de terminar de esclarecer el papel de la ínsula en la esquizofrenia.

6.1.2 Diferencias en el lóbulo occipital

El lóbulo occipital está asociado principalmente con el sentido de la visión y en el procesamiento de las imágenes y percepción social (Snell, 2009). De manera global, se han encontrado en ambos grupos reducción de volumen y de sustancia gris en el lóbulo occipital. Por desgracia, las implicaciones del lóbulo occipital en la esquizofrenia no han sido profundamente examinadas y los pocos estudios existentes no realizan una segmentación tan en profundidad, como la realizada en el presente TFM, haciendo difícil la comparación y discusión de resultados. Los últimos estudios anatómicos (Crespo-Facorro et al., 2010; Chen X, 2016; Yu et al., 2018). de MRI describen una reducción la sustancia gris y de volumen en ambos hemisferios, especialmente en los estadios crónicos de la enfermedad, esta atrofia ha sido correlacionada con las alucinaciones visuales, además de un peor procesamiento o rendimiento cognitivo en tareas relacionadas con el reconocimiento facial de la emoción. Además, esta atrofia esta correlacionada negativamente con la discinesia tardía (movimientos repetitivos involuntarios de músculos de la cara o de las extremidades). (Yu et al., 2018).

6.1.3 Diferencias en el córtex cingulado anterior

El córtex cingulado anterior está situado debajo del córtex frontal y temporal, se considera que forma parte del sistema límbico. Está dividido en 3 partes según su funcionalidad: dorsal, rostral y subcalloso. La parte subcallosa está conectada a la amígdala, al núcleo accumbens, al hipotálamo y la ínsula. Sus funciones cognitivas principales son la prominencia sensorial (la capacidad de discernir la importancia de las cosas) y regulación de la emoción y del sistema nervioso vegetativo (Snell, 2009).

Un metaanálisis (Baiano et al., 2007) sobre estudios volumétricos y morfológicos del córtex cingulado anterior en pacientes con esquizofrenia crónica, dio como resultado que este se encontraba con un volumen menor en comparación a pacientes sanos, como punto negativo a este metanálisis, no se tenía en consideración las diferentes estructuras que forman el cingulado sino que se consideraba todo en su conjunto.

Por otro lado, en estudios más recientes (Fornito et al., 2008; Szendi et al., 2017) con pacientes crónicos que sufren esquizofrenia y donde se segmentan el córtex cingulado anterior en sus unidades morfológicas, existe una reducción a nivel de la sustancia gris en el giro subcalloso. En el caso de los resultados encontrados, se presenta una diferencia significativa

en ambos grupos experimentales, describiendo una atrofia a nivel del área de la estructura y una pérdida de la sustancia gris en el caso del grupo de esquizofrénicos con AVH. A nivel de volumen se puede observar una hipertrofia en el caso de los esquizofrénicos con AVH, esto es debido a que al estar en tratamiento farmacológico durante un largo periodo de tiempo, se pueden producir cambios morfológicos en la estructura del cíngulo anterior generando un aumento de volumen debido a una expansión de la sustancia blanca, este aumento del volumen está relacionado con una mejoría en los síntomas psicóticos (depresión, ansiedad, etc..) (Szendi et al., 2017). Las irregularidades anatómicas en ambos grupos de esquizofrénicos explican las dificultades cognitivas de integración emocional que sufren los pacientes con AVH, ya que el grupo de esquizofrénicos sin AVH no presentan esas atrofas.

6.1.4 Áreas subcorticales

En ambos grupos de pacientes se observa una reducción del volumen en el cuerpo calloso medio, central y en la amígdala izquierda.

El cuerpo calloso está dividido en 5 partes: anterior, medio anterior, central, medio posterior y posterior. Es el mayor clúster de fibras de sustancia blanca en el cerebro y conecta a las áreas homólogas en los dos hemisferios. Por tanto cualquier atrofia presente en esta estructura puede ser fatal para la comunicación entre hemisferios y las distintas áreas del cerebro (Snell, 2009). Las atrofas están estrechamente relacionadas con la psicopatología de la enfermedad, ya que la desincronización neuronal causada por la atrofia de las redes axonales presentes en el cuerpo calloso, es uno de los mecanismos que participan en el desarrollo de la esquizofrenia y en el deterioro cognitivo (Whitford et al., 2010). Un metaanálisis (Arnone et al., 2008) determinó que el cuerpo calloso pierde volumen a lo largo de la enfermedad y sobre todo en el primer episodio psicótico, después la pérdida de volumen se reduce e incluso remite cuando los pacientes han sido sometidos a tratamiento con fármacos antipsicóticos. En el caso del presente estudio, aunque los grupos experimentales estuvieran tratados con fármacos antipsicóticos, se observa la pérdida de volumen en las estructuras del cuerpo calloso, esto se puede explicar por la variabilidad individual intrínseca a la respuesta farmacológica, o a un tratamiento determinado (Veijola et al., 2014). Por último en un estudio del 2014 donde se segmenta el cuerpo calloso con esquizofrénicos crónicos, también se observó diferencias significativas en el cuerpo calloso central y medio posterior respecto al grupo control (Collinson et al., 2014).

La amígdala está localizada en la profundidad de los lóbulos temporales, está altamente conectada con numerosas regiones del córtex, como el córtex prefrontal en el lóbulo frontal, el córtex cíngulo, con el hipocampo y el tronco cerebral. Además de estar implicada en el procesamiento de la respuesta emocional y en la memoria de eventos emocionales (Snell, 2009). Dos metaanálisis (Okada et al., 2016; van Erp et al., 2015) han llegado a un mismo resultado, el volumen de la amígdala se reduce en los pacientes crónicos de esquizofrenia. La atrofia

observada en la amígdala izquierda está intrínsecamente correlacionada con el funcionamiento cognitivo y social del paciente, presentando peores resultados en los tests *Full-Scale IQ*, este test resume el funcionamiento cognitivo global de una persona, y *Digit Symbol Coding* determina el deterioro cognitivo relacionado con la velocidad del procesamiento y funcionamiento ejecutivo en la esquizofrenia. Por tanto, la pérdida de volumen en las estructuras subcorticales como la amígdala y cuerpo calloso, están intrínsecamente relacionadas con un peor pronóstico de los síntomas cognitivos del trastorno y con la esquizofrenia (Koshiyama et al., 2018).

6.2 Análisis fMRI

La estructura con más actividad cerebral y con un mayor clúster, está presente en el lóbulo temporal, específicamente en el córtex temporal superior y medio en ambos hemisferios, en ambas sesiones (figura 6.1). Esto es debido a que el córtex temporal superior y lateral están encargados del procesamiento auditivo primario y de la monitorización del impulsos sensoriales provenientes de fuentes auditivas externas. Otra área que se encuentra activada es el giro frontal inferior pars triangularis en ambos hemisferios y está encargada del procesamiento del lenguaje y su comprensión emocional (Zevin, 2009). En la sesión no emocional este área no se encuentra activa en el grupo de los alucinadores.

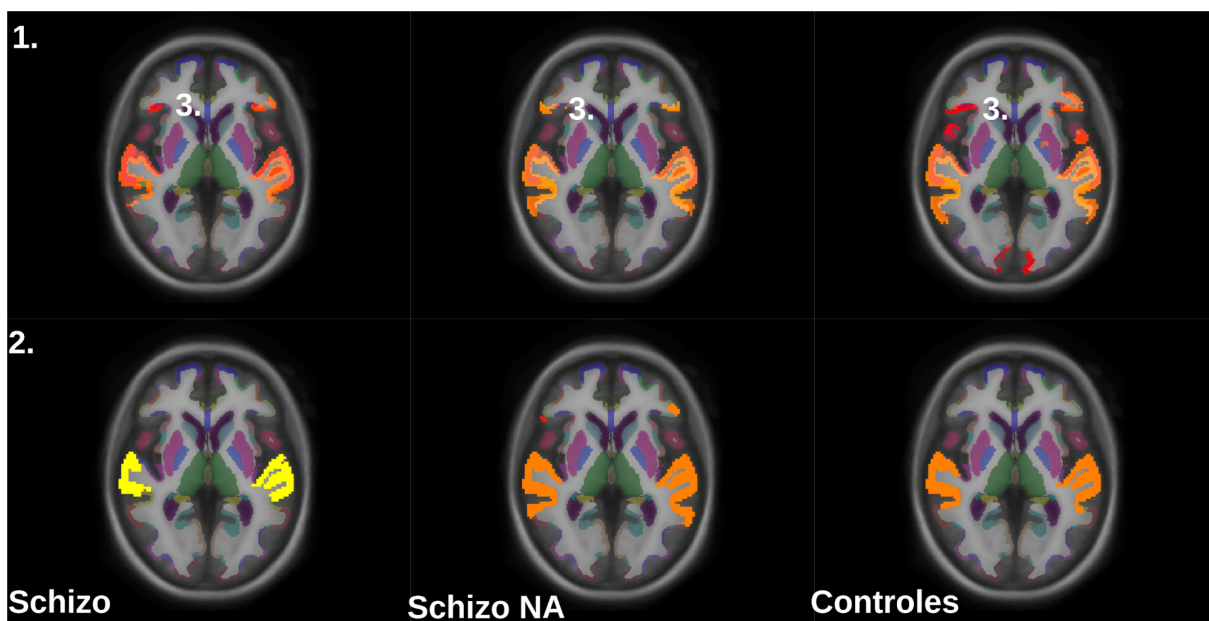


Figura 6.1: Corte axial, sesión emocional y no emocional. (1) Sesión emocional. (2) Sesión no emocional. (3) Giro frontal pars triangularis.

Por otro lado, si observamos el estado de la activación del círculo insular inferior, podemos ver que solo se activa en el grupo de los esquizofrénicos con AVH (figura 6.2), esta actividad no se registra en el caso de los grupos control y esquizofrénicos no alucinadores. Este resultado es muy interesante ya que existe una correlación entre las zonas activadas con las atrofiadas a nivel morfológico en el caso del grupo de esquizofrénicos con AVH. La activación anómala de la ínsula durante un estímulo sensorial auditivo con carga emocional, unido a las atrofiadas presentes en áreas relacionadas con el procesamiento de la audición y emoción (el córtex temporal superior, círculo insulares y el córtex subcaloso) puede explicar la etiología de este tipo de alucinaciones. Las anomalías presentes en el procesamiento sensorial-afectivo pueden inducir las AVH. La activación de la ínsula no se registra en la sesión no emocional. En la bibliografía (Beaucousin et al., 2006; Martí-Bonmatí et al., 2007), se han observado resultados similares, estudios que han utilizado un paradigma experimental parecido al presente estudio (palabras con carga emocional y con carga neutral), en donde se detectaron la activación del círculo insular inferior. Por último, en el grupo control se observa la activación de la amígdala izquierda en la sesión emocional, la activación de la amígdala durante un estímulo externo auditorio con carga emocional y también ha sido observado en otro estudio (Hamann and H., 2002), ya que la amígdala está relacionada con el procesamiento de las emociones negativas. Esto no se observa en los grupos de esquizofrénicos y puede ser debido a las anomalías morfológicas y funcionales intrínsecas de la patología.

Por último, se observa la activación del cerebelo (figuras 5.11, 5.12 y 5.13) en la sesión emocional en el grupo de esquizofrénicos no alucinadores y en el control, esto no ocurre en el caso de los esquizofrénicos con AVH. Un estudio reciente (Cierpka et al., 2017) centrado la estructura del cerebelo, realizando una segmentación de cada uno de sus lóbulos y usando dos grupos experimentales (pacientes con y sin AVH), encontraron anomalías en el volumen de los lóbulos relacionados con el procesamiento de la emoción y la coordinación en el grupo de esquizofrénicos con AVH. Aunque en nuestro estudio no se encontraron anomalías estructurales en el cerebelo, parece indicar que este juega un papel importante en el procesamiento emocional (Beaucousin et al., 2006). Además que el cerebelo forma parte de la "red saliente", esta red está también formada por la ínsula y el córtex cingulado anterior, la función principal de la red es la encargada de la detección y filtrado de estímulos externos para su integración en la respuesta emocional (Peters et al., 2016), por lo que una anomalía en esta red puede contribuir a la patofisiología de las AVH donde el fallo en el procesamiento de la emoción juega un papel importante.

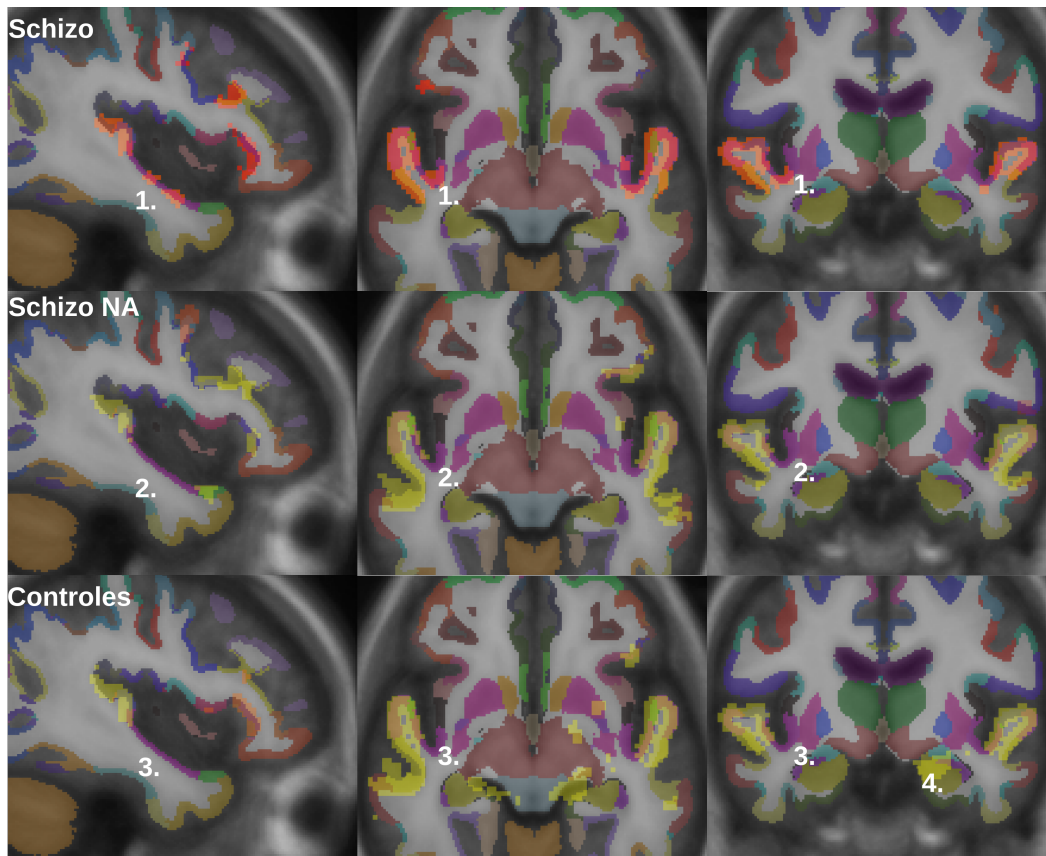


Figura 6.2: Ampliación de la actividad en el lóbulo temporal en la sesión emocional. (1) Activación del círculo insular inferior izquierdo en el grupo de esquizofrénicos con AVH. (2,3) No se registra actividad en el círculo insular en el caso de los esquizofrénicos sin AVH y controles. (4) Actividad en la amígdala izquierda en los controles.

En resumen, el estudio de las anomalías morfológicas en esquizofrénicos con y sin AVH mediante el uso de técnicas de análisis de imagen no invasivo como la MRI y fMRI, arroja información relevante sobre las áreas comunes afectadas en ambos grupos de pacientes, como las áreas subcorticales (amígdala y cuerpo calloso), algunas áreas del lóbulo occipital y partes de la ínsula. Por otra parte, se detectan otras específicas de grupo como en el córtex temporal superior, en el lóbulo temporal, en el caso del grupo de los esquizofrénicos alucinadores, mientras que en el fMRI se muestra una activación del círculo insular inferior en ambos hemisferios en el grupo de esquizofrénicos con AVH o la activación del cerebelo en el grupo no alucinador y control. Las zonas afectadas están relacionadas con el procesamiento auditivo primario y la relación sensorial-afectiva, por lo que el origen de las AVH podría ser una combinación de atrofiás estructurales en zonas claves del procesamiento sensorial-emocional y una activación cerebral anómala ante un estímulo auditivo con carga emocional.

7 Conclusiones

A continuación se detallan las principales conclusiones del trabajo desarrollado.

1. El doble abordaje del uso de técnicas no invasivas como la MRI y fMRI resultan de gran utilidad para tratar de explicar las diferencias a nivel morfológico y funcional en un trastorno tan complejo como es la esquizofrenia.
2. Las técnicas de análisis no supervisado y supervisado permiten abordar conjunto de datos complejos. Las técnicas supervisadas, como la LDA, se presenta como prometedoras a la hora de realizar clasificaciones en una enfermedad tan compleja y multivariante como la esquizofrenia.
3. Se han detectado diferencias significativas a nivel morfológico en ambos grupos de pacientes respecto el grupo control en áreas subcorticales, lóbulo occipital y partes de la ínsula. Además, en el grupo de esquizofrénicos alucinadores se encontraron diferencias específicas respecto a los no alucinadores, en el córtex temporal superior y en el surco circular insular derecho.
4. En el análisis de fMRI, se detectó una activación anómala de los círculos insulares en el grupo de los alucinadores respecto a al grupo no alucinador y control, además de una ausencia de activación del cerebelo en la sesión emocional.
5. Las atrofias estructurales junto a la anomalía en la activación de las áreas que pertenecen a la red saliente ante un estímulo emocional auditivo pueden ser unos de los factores etiológicos de las AVH en la esquizofrenia.

Bibliografía

- Aguilar, E. (2008). Left orbitofrontal and superior temporal gyrus structural changes associated to suicidal behavior in patients with schizophrenia. *progress in neuro-psychopharmacology and biological Psychiatry*, 32(7):1673–1676.
- Algarabel, S. (1996). Indices de interés psicolingüístico de 1.917 palabras castellanas psycholinguistic indexes of 1,917 spanish words. *Cognitiva*, 8:43–88.
- Arnone, D., McIntosh, A., Tan, G. E., and K. (2008). Meta-analysis of magnetic resonance imaging studies of the corpus callosum in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 101(1-3):124–132.
- Bach, D., Grandjean, D., Sander, D., Herdener, M., Strik, W. S., and E. (2008). The effect of appraisal level on processing of emotional prosody in meaningless speech. *NeuroImage*, 42(2):919–927.
- Baiano, M., David, A., Versace, A., Churchill, R., Balestrieri, M. B., and P. (2007). Anterior cingulate volumes in schizophrenia: A systematic review and a meta-analysis of mri studies. *Schizophrenia Research*, 93(1-3):1–12.
- Beaucousin, V., Lacheret, A., Turbelin, M., Morel, M., Mazoyer, B. T.-M., and N. (2006). Fmri study of emotional speech comprehension. *Cerebral*, 17(2):339–352.
- Birnbaum, R., Jaffe, A., Chen, Q., Hyde, T., Kleinman, J. W., and D. (2015). Investigation of the prenatal expression patterns of 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Biological Psychiatry*, 77(11):43–51.
- Black, D. G. and J. (2014). *DSM-5 TM guidebook*. American Psychiatric Publishing, Washington, DC.
- Castillejos, M., Martín-Pérez, C. M.-K., and B. (2018). A systematic review and meta-analysis of the incidence of psychotic disorders: the distribution of rates and the influence of gender, urbanicity, immigration and socio-economic level. *Psychological Medicine*, 48(13):2101–2115.
- Chen X, Duan M, H. H. Y. M. K.-B. B. X. H. L. Y. L. C. Y. D. (2016). Functional abnormalities of the right posterior insula are related to the altered self-experience in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 256:26–32.
- Cierpka, M., Wolf, N., Kubera, K., Schmitgen, M., Vasic, N., Frasch, K. W., and R. (2017). Cerebellar contributions to persistent auditory verbal hallucinations in patients with schizophrenia. *The Cerebellum*, 16(5-6):964–972.

- Collinson, S., Gan, S., Woon, P., Kuswanto, C., Sum, M., Yang, G., Lui, J., Sitoh, Y., Nowinski, W. S., and K. (2014). Corpus callosum morphology in first-episode and chronic schizophrenia: combined magnetic resonance and diffusion tensor imaging study of chinese singaporean patients. *British Journal of Psychiatry*, 204(1):55–60.
- Crespo-Facorro, B., Roiz-Santiáñez, R., Quintero, C., Pérez-Iglesias, R., Tordesillas-Gutiérrez, D., Mata, I., Rodríguez-Sánchez, J., Gutiérrez, A. V.-B., and J. (2010). Insular córtex morphometry in first-episode schizophrenia-spectrum patients: Diagnostic specificity and clinical correlations. *Journal of Psychiatric Research*, 44(5):314–320.
- de la Iglesia Vayá, M. (2011). *Técnicas de conectividad cerebral y transferencia de información aplicadas al estudio de la esquizofrenia. Tesis doctoral.* Universitat Politècnica de València.
- Desikan, R., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B., Dickerson, B., Blacker, D., Buckner, R., Dale, A., Maguire, R., Hyman, B., Albert, M. K., and R. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral córtex on mri scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, 31(3):968–980.
- Destrieux, C., Fischl, B., Dale, A. H., and E. (2010). Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *NeuroImage*, 53(1):1–15.
- Dietsche, B., Kircher, T. F., and I. (2017). Structural brain changes in schizophrenia at different stages of the illness: A selective review of longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 51(5):500–508.
- Drake, R. (2017). Employment and schizophrenia: Three innovative research approaches. *Schizophrenia Bulletin*, 44(1):20–21.
- Emami, S., Guimond, S., Mallar Chakravarty, M. L., and M. (2016). Cortical thickness and low insight into symptoms in enduring schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 170(1):66–72.
- Eyles, D., Trzaskowski, M., Vinkhuyzen, A., Mattheisen, M., Meier, S., Gooch, H., Anggono, V., Cui, X., Tan, M., Burne, T., Jang, S., Kvaskoff, D., Hougaard, D., Nørgaard-Pedersen, B., Cohen, A., Agerbo, E., Pedersen, C., Børglum, A., Mors, O., Sah, P., Wray, N., Mortensen, P. M., and J. (2018). The association between neonatal vitamin d status and risk of schizophrenia. *Scientific Reports*, 8(1).
- Filler, A. F. and A. (2009). *The History, Development and Impact of Computed Imaging in Neurological Diagnosis and Neurosurgery: CT, MRI, and DTI.* Nature Precedings.
- Fischl, B. (2004). Automatically parcellating the human cerebral córtex. *Cerebral*, 14(1):11–22.
- Fischl, B. (2012). Freesurfer. *NeuroImage*, 62(2):774–781.
- Fornito, A., Yucel, M., Dean, B., Wood, S. P., and C. (2008). Anatomical abnormalities of the anterior cingulate córtex in schizophrenia: Bridging the gap between neuroimaging and neuropathology. *Schizophrenia Bulletin*, 35(5):973–993.
-

- Gregory, D. (2015). Inner speech, imagined speech, and auditory verbal hallucinations. *Review of Philosophy and Psychology*, 7(3):653–673.
- Hamann, S. M. and H. (2002). Positive and negative emotional verbal stimuli elicit activity in the left amygdala. *Neuroreport*, 13(1):15–19.
- Haukvik, U., Hartberg, C. A., and I. (2013). Schizophrenia – what does structural mri show?. *tidsskrift for den norske legeförening*.
- Hugdahl, K. (2015). Auditory hallucinations: A review of the erc “voice” project. *World Journal of Psychiatry*, 5(2):193.
- Jaaro-Peled, H., Hayashi-Takagi, A., Seshadri, S., Kamiya, A., Brandon, N. S., and A. (2009). Neurodevelopmental mechanisms of schizophrenia: understanding disturbed postnatal brain maturation. In *through neuregulin-1–ErbB4 and DISC1. Trends in Neurosciences*, volume 32, page 485–495.
- James, J., Rajesh, P., Kesavadas, C. C., and A. (2014). fmri paradigm designing and post-processing tools. *Indian Journal of Radiology and Imaging*, 24(1):13.
- Joyce, E. R. and J. (2007). Cognitive heterogeneity in schizophrenia. In *Current Opinion in Psychiatry*, volume 20, page 268–272.
- Kahn, R., Sommer, I., Murray, R., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D., Cannon, T., O’Donovan, M., Correll, C., Kane, J., van Os, J. I., and T. (2015). Schizophrenia. *nature reviews disease primers*.
- King, S., St-Hilaire, A. H., and D. (2010). Prenatal factors in schizophrenia. *Current Directions in Psychological Science*, 19(4):209–213.
- Klein, A. T. and J. (2012). 101 labeled brain images and a consistent human cortical labeling protocol. In *Frontiers in Neuroscience*, 6.
- Koshiyama, D., Fukunaga, M., Okada, N., Yamashita, F., Yamamori, H., Yasuda, Y., Fujimoto, M., Ohi, K., Fujino, H., Watanabe, Y., Kasai, K. H., and R. (2018). Role of subcortical structures on cognitive and social function in schizophrenia. *Scientific Reports*, 8(1).
- Labbé Atenas, T., Ciampi Díaz, E., Cruz Quiroga, J., Uribe Arancibia, S. C. R., and C. (2018). Resonancia magnética funcional: principios básicos y aplicaciones en neurociencias. *Radiología*, 60(5):368–377.
- Malaspina, D., Corcoran, C., Kleinhaus, K., Perrin, M., Fennig, S., Nahon, D., Friedlander, Y. H., and S. (2008). Acute maternal stress in pregnancy and schizophrenia in offspring: A cohort prospective study. *BMC Psychiatry*, 8(1).
- Malhotra, D. S. and J. (2012). Cnvs: Harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics. *Cell*, 148(6):1223–1241.
-

- Martí-Bonmatí, L., Lull, J., García-Martí, G., Aguilar, E., Moratal-Pérez, D., Poyatos, C., Robles, M. S., and J. (2007). Chronic auditory hallucinations in schizophrenic patients: Mr analysis of the coincidence between functional and morphologic abnormalities. *Radiology*, 244(2):549–556.
- McCormick, L., Decker, L., Nopoulos, P., Ho, B. A., and N. (2005). Effects of atypical and typical neuroleptics. In *on anterior cingulate volume in schizophrenia. Schizophrenia Research*, volume 80, page 73–84.
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D. W., and J. (2008). Schizophrenia: A concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic Reviews*, 30(1):67–76.
- Modinos, G., Costafreda, S., van Tol, M., McGuire, P., Aleman, A. A., and P. (2013a). Neuroanatomy of auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A quantitative meta-analysis of voxel-based morphometry studies.
- Modinos, G., Costafreda, S., van Tol, M., McGuire, P., Aleman, A. A., and P. (2013b). Neuroanatomy of auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A quantitative meta-analysis of voxel-based morphometry studies.
- Okada, N., Fukunaga, M., Yamashita, F., Koshiyama, D., Yamamori, H., Ohi, K., Yasuda, Y., Fujimoto, M., Watanabe, Y., Yahata, N., Nemoto, K., Hibar, D., van Erp, T., and Fujino, H. (2016). Isobe. In M., I., S., N., T., N., H., H., N., M., J., K., S., T., T., Y., H., M., K., O., T., I., T., K., Y., Y., R., W., Y., S., M., T., J., T., M., T., P., O., N., K., , Hashimoto, K., and R., editors, *subcortical brain volume in schizophrenia. Molecular Psychiatry*, volume 21, page 1460–1466.
- Onitsuka, T., McCarley, R., Kuroki, N., Dickey, C., Kubicki, M., Demeo, S., Frumin, M., Kikinis, R., Jolesz, F. S., and M. (2007). Occipital lobe gray matter volume in male patients with chronic schizophrenia: A quantitative mri study. *Schizophrenia Research*, 92(1-3):197–206.
- Onitsuka, T., Shenton, M., Salisbury, D., Dickey, C., Kasai, K., Toner, S., Frumin, M., Kikinis, R., Jolesz, F. M., and R. (2004). Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in chronic schizophrenia: An. *MRI Study. American Journal of Psychiatry*, 161(9):1603–1611.
- Owen, M., Sawa, A. M., and P. (2016). Schizophrenia. *The Lancet*, 388(10039):86–97.
- Peters, S., Dunlop, K. D., and J. (2016). Cortico-striatal-thalamic loop circuits of the salience network: A central pathway. In *Psychiatric Disease and Treatment. Frontiers in Systems Neuroscience*, 10.
- Rodrigues-Amorim, D., Rivera-Baltanás, T., López, M., Spuch, C., Olivares, J. A.-B., and R. (2017). Schizophrenia: A review of potential biomarkers. *Journal of Psychiatric Research*, 93:37–49.
-

- Sanjuán, J. (2005). Emotional auditory paradigm in neuroimaging: a base for the study of psychosis. *Psiquiatría*, 33(6):383–389.
- Smyth, M., Lawrie, A., and S. (2013). *The Neuroimmunology of Schizophrenia*. Clin Psychopharmacol Neuroscience.
- Snell, R. (2009). *Neuroanatomía clínica*. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires.
- Szendi, I., Szabó, N., Domján, N., Kincses, Z., Palkó, A., Vécsei, L. R., and M. (2017). A new division of schizophrenia revealed expanded bilateral brain structural abnormalities of the association cortices. In *Frontiers in Psychiatry*, 8.
- van Erp, T., Hibar, D., Rasmussen, J., Glahn, D., Pearlson, G., Andreassen, O., Agartz, I., Westlye, L., Haukvik, U., Dale, A., Melle, I., Hartberg, C., Gruber, O., Kraemer, B., Zilles, D., Donohoe, G., Kelly, S., McDonald, C., Morris, D., Cannon, D., Corvin, A., Machielsen, M., Koenders, L., de Haan, L., Veltman, D., and Satterthwaite, T. (2015). individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the enigma consortium. *Molecular Psychiatry*, 21(4):585–585.
- Veijola, J., Guo, J., Moilanen, J., Jääskeläinen, E., Miettunen, J., Kyllönen, M., Haapea, M., Huhtaniska, S., Alaräisänen, A., Mäki, P., Kiviniemi, V., Nikkinen, J., Starck, T., Remes, J., Tanskanen, P., Tervonen, O., Wink, A., Kehagia, A., Suckling, J., Kobayashi, H., Barnett, J., Barnes, A., Koponen, H., Jones, P., Isohanni, M. M., and G. (2014). Longitudinal changes. In *Total Brain Volume in Schizophrenia: Relation to Symptom Severity, Cognition and Antipsychotic Medication*. PLoS ONE, volume 9, page 101689.
- Walter, A., Studerus, E., Smieskova, R., Kuster, P., Aston, J., Lang, U., Radue, E., Riecher-Rössler, A. B., and S. (2012). Hippocampal volume in subjects at high risk of psychosis: A longitudinal mri study. *Schizophrenia Research*, 142(1-3):217–222.
- Walton, E., Hibar, D., van Erp, T., Potkin, S., Roiz-Santiañez, R., Crespo-Facorro, B., Suarez-Pinilla, P., Van Haren, N., de Zwarte, S., Kahn, R., Cahn, W., Doan, N., Jørgensen, K., Gurholt, T., Agartz, I., Andreassen, O., Westlye, L., Melle, I., Berg, A., Mørch-Johnsen, L., Faerden, A., Flyckt, L., Fatouros-Bergman, H., Jönsson, E., Hashimoto, R., Yamamori, H., Fukunaga, M., Preda, A., and De Rossi, P. (2017). Piras. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135(5):439–447.
- Whitford, T., Kubicki, M., Schneiderman, J., O'Donnell, L., King, R., Alvarado, J., Khan, U., Markant, D., Nestor, P., Niznikiewicz, M., McCarley, R., Westin, C. S., and M. (2010). Corpus callosum abnormalities and their association with psychotic symptoms in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 68(1):70–77.
- Wylie, K. T. and J. (2010). The role of the insula in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 123(2-3):93–104.
-

-
- Yu, T., Li, Y., Fan, F., Cao, H., Luo, X., Tan, S., Yang, F., Zhang, X., Shugart, Y., Hong, L., Li, C. T., and Y. (2018). Decreased gray matter volume of cuneus and lingual gyrus in schizophrenia patients with tardive dyskinesia is associated with abnormal involuntary movement. *Scientific Reports*, 8(1).
- Zevin, J. (2009). Word recognition. encyclopedia of neuroscience.
- Ziermans, T., Schothorst, P., Schnack, H., Koolschijn, P., Kahn, R., van Engeland, H. D., and S. (2010). Progressive structural brain changes during development of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 38(3):519–530.
- Zipursky, R., Reilly, T. M., and R. (2012). The myth of schizophrenia as a progressive brain disease. *Schizophrenia Bulletin*, 39(6):1363–1372.
-