



**UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**APLICACIONES DE LA IMAGEN MÉDICA EN PSIQUIATRÍA: UN  
ESTUDIO TRANSVERSAL Y LONGITUDINAL EN PRIMEROS  
EPISODIOS PSICÓTICOS**

**Tesis Doctoral realizada por:**

**ROBERTO MIGUEL ROIZ SANTIÁÑEZ**

**Dirigida por:**

**Prof. BENEDICTO CRESPO FACORRO**

**Santander 2014**



*A TRINI Y JIMENA*



## **AGRADECIMIENTOS**

A Benedicto Crespo, por ofrecerme la oportunidad de formar parte de su grupo de investigación y por la confianza mostrada desde el primer día.

A todos los participantes en el estudio, especialmente a los pacientes de PAFIP. Espero que los continuos avances en las aplicaciones de la imagen médica logren serles de ayuda.

A los integrantes de PAFIP, los que están y los que estuvieron. De todos he aprendido y sigo aprendiendo. Especialmente a Diana Tordesillas. Ella puso los cimientos de este trabajo. A los miembros del equipo de Radiodiagnóstico y a los técnicos de resonancia magnética.

A los buenos amigos que me han acompañado hasta aquí. Espero seguir disfrutando de su compañía. También a los que, por desgracia, se quedaron en el camino.

A Luis y Pilar por su cariño en unos años difíciles e importantes. Nunca les estaré suficientemente agradecido.

A Dolores y Braulio, por hacerme sentir uno más desde el primer día.

A mis hermanos y hermanas, Luisito, Pili, Angel, Antonio, Jesús y Gema por estar siempre ahí. La vida no siempre fue fácil, y todos me han facilitado, muchas veces sin saberlo, las cosas para llegar aquí.

Mi más sincero agradecimiento a mis padres, Luis y Luisa. Ella, en su ausencia, siempre ha estado muy presente. Él, el mejor ejemplo de fuerza y superación que he podido tener. Espero haber aprendido algo. Ojalá pudierais leer estas líneas.

Finalmente, a las dos mujeres de mi vida. A Jimena, por llegar cuando más la necesitaba y llenar nuestras vidas de alegría. A Trini, por su compañía, apoyo y comprensión en estos últimos once años, y muy especialmente por su amor.

## **FINANCIACIÓN**

La realización de este trabajo no habría sido posible sin la financiación proporcionada por el CIBERSAM, el Instituto de Salud Carlos III (PI020499, PI050427, PI060507), la SENY Fundació Research Grant 2005-0308007 y la Fundación Marqués de Valdecilla (API07/011).

## Tabla de contenido

1. INTRODUCCIÓN .....	7
1.1. Fundamentos de la neuroimagen por resonancia magnética.....	12
1.2. Estudios de neuroimagen estructural en esquizofrenia.....	16
1.2.1. Estudios transversales de neuroimagen.....	16
1.2.2. Estudios longitudinales de neuroimagen.....	18
2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS .....	20
2.1. Objetivos.....	21
2.2. Hipótesis .....	21
3. SUJETOS Y MÉTODOS .....	23
3.1. Ámbito de estudio .....	24
3.2. Sujetos.....	24
3.3. Evaluación clínica.....	26
3.4. Variables sociodemográficas y premórbidas .....	27
3.5. Evaluación cognitiva.....	28
3.6. Adquisición de imágenes mediante resonancia magnética.....	29
3.7. Procesamiento de imágenes .....	29
3.8. Análisis estadístico .....	32
4. PUBLICACIONES .....	34
4.1. Anomalías estructurales cerebrales en primeros episodios de esquizofrenia. Un estudio comparativo con pacientes con trastorno esquizofreniforme, psicosis no esquizoafectiva, y voluntarios sanos.....	35
4.1.1. Resumen en castellano del artículo .....	35
4.1.2. Separata del artículo .....	39
4.1.3. Material suplementario del artículo.....	51
4.2. Reducción global y regional del grosor cortical en primeros episodios psicóticos: relaciones con variables clínicas y cognitivas .....	54
4.2.1. Resumen en castellano del artículo .....	54
4.2.2. Separata del artículo .....	58
4.2.3. Material suplementario del artículo.....	71

4.3.	Estudio longitudinal (3 años) de imagen por resonancia magnética en pacientes con un primer episodio de trastornos del espectro de esquizofrenia.....	72
4.3.1.	Resumen en castellano del artículo .....	72
4.3.2.	Separata del artículo .....	76
4.3.3.	Material suplementario del artículo.....	92
4.4.	Ausencia de progresión en las alteraciones de grosor cortical en pacientes con esquizofrenia: un estudio longitudinal de 3 años de imagen por resonancia magnética en primeros episodios .....	97
4.4.1.	Resumen en castellano del artículo .....	97
4.4.2.	Separata del artículo .....	101
4.4.3.	Material suplementario del artículo.....	115
5.	DISCUSIÓN.....	122
5.1.	Alteraciones morfométricas cerebrales en primeros episodios de trastornos del espectro de la esquizofrenia .....	123
5.2.	Especificidad de las alteraciones cerebrales en primeros episodios de trastornos del espectro de la esquizofrenia .....	126
5.3.	Progresión de las alteraciones morfométricas cerebrales en primeros episodios de trastornos del espectro de la esquizofrenia.....	128
5.4.	Factores de confusión, limitaciones, fortaleza y líneas de mejora.....	132
6.	CONCLUSIONES .....	136
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	140

## LISTADO DE ABREVIATURAS

BPRS:	Brief Psychiatric Rating Scale
CASH:	Comprehensive Assessment of Symptoms and History
DP:	Densidad protónica
DPP:	Duración del periodo prodrómico
DSM-IV:	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Cuarta edición
DUI:	Duración de la enfermedad sin tratar
DUP:	Duración de psicosis sin tratar
FOV:	Fiel of view
GE:	General Electric
GLM:	Modelo lineal general
HUMV:	Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
IC:	Intervalo de confianza
LCR:	Líquido cefalorraquídeo
LMM:	Modelo lineal mixto
NEX:	Número de excitaciones
PAFIP:	Programa de Atención de las Fases Iniciales de Psicosis
RM:	Resonancia Magnética
RMN:	Resonancia Magnética Nuclear
SANS:	Escala para la Valoración de los Síntomas Negativos
SAPS:	Escala para la Valoración de los Síntomas Positivos
SB:	Sustancia blanca
SG:	Sustancia gris
SPGR:	Spoiled GRadient echo
SPSS:	Software Estadístico para las Ciencias Sociales.
T1:	Tiempo de relajación longitudinal
T2:	Tiempo de relajación transversal
TE:	Tiempo de eco
TR:	Tiempo de repetición
WAIS-III:	Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-III





## **1. INTRODUCCIÓN**

La esquizofrenia es un síndrome complejo caracterizado por una alteración sustantiva del funcionamiento mental que ocasiona alteraciones cognitivas, afectivas y relacionales. Se manifiesta frecuentemente a través de alucinaciones auditivas, creencias delirantes, pensamiento o habla desorganizada y síntomas negativos.

Las tasas de incidencia anual de la enfermedad oscilan entre 0.2 y 0.4 por cada 1000 habitantes, con una prevalencia a lo largo de la vida de alrededor del 1%, no habiéndose identificado ninguna población o cultura en la que no esté presente (1). Las tasas de incidencia son similares entre hombres y mujeres, aunque en las mujeres el inicio es más tardío. La edad de presentación se sitúa entre los 15 y los 30 años, siendo infrecuente después de los 45 años (2). Las personas que pertenecen a minorías étnicas pueden tener una mayor probabilidad de desarrollar esquizofrenia que si vivieran en una comunidad donde representarían una parte de la población (3).

La esquizofrenia tiene un impacto económico considerable tanto sobre el paciente, como sobre su familia y la sociedad en general. Dado que la esquizofrenia suele aparecer en una fase temprana de la vida, y puede ser de carácter crónico, los costes que provoca son altos. Es la enfermedad mental más costosa y se estima que representa el 2,3% de los gastos sanitarios anuales en los países desarrollados y el 0.8% en los países en vías de desarrollo (2), siendo la novena causa de discapacidad en todo el mundo (4). Se calcula que, en Estados Unidos, los costes indirectos debidos a factores como la pérdida de productividad y la carga familiar fueron de unos 46.000 millones de dólares en el año 1990. Las tasas de desempleo pueden alcanzar un 70-80% y se calcula que el 10% de los pacientes que se encuentran en invalidez permanente son pacientes esquizofrénicos (5). En España, el coste directo e indirecto atribuibles de esta

enfermedad asciende a casi 2.000 millones de euros anuales, lo que supone un 2,7% del gasto sanitario global (6).

La esquizofrenia ha sido definida clásicamente como una enfermedad con una tendencia a la cronicidad, a las recaídas frecuentes, a la resistencia al tratamiento y la disfunción socio-laboral. Sin embargo, hay que destacar que todas estas variables presentan una gran variabilidad durante el curso de la enfermedad. Así, se ha descrito la presencia de remisiones completas (hasta un 12 - 32% de los pacientes con esquizofrenia), remisiones parciales sin afectación funcional (que junto con las remisiones completas podría comprender un 30 – 50% de los pacientes) o la presencia de un curso deteriorante y con ausencia de remisiones desde el inicio (un 25- 35% de los pacientes) (7). La investigación sobre el curso evolutivo de la esquizofrenia ha demostrado una gran variabilidad en las características de las muestras, en la propia definición de evolución y en las medidas utilizadas (8), dificultando la comparación entre estudios. Menezes y colaboradores (2006) (9) mostraron, en un meta-análisis de primeros episodios psicóticos, que el 42.2% de los casos tuvieron una buena evolución, indicando una evolución más favorable que la descrita clásicamente.

La idea de que la esquizofrenia es una enfermedad cerebral ha sido postulada y aceptada desde las primeras descripciones clínicas de la enfermedad (10). Aunque no se ha descubierto aún la causa de la esquizofrenia, la mayoría de los expertos están de acuerdo en que una serie de factores genético – biológico – psicológicos contribuyen al desarrollo de la enfermedad. Existen diversas teorías sobre el origen de la esquizofrenia, siendo las más extendidas la hipótesis neurodegenerativa y la hipótesis del neurodesarrollo. Debido a que la enfermedad comienza pronto y persiste durante la vida, una de las cuestiones principales en la investigación en esquizofrenia es si el

trastorno debiera ser conceptualizado como un trastorno del neurodesarrollo, como un trastorno neurodegenerativo o como una combinación de ambos.

El modelo del neurodesarrollo fue propuesto por Weinberger (1987) (11) y propone que en la formación del cerebro y sistema nervioso, tanto en el feto como posteriormente en el niño, se producen alteraciones en las vías neuronales, y algunos grupos de neuronas y sus vías de conexión evolucionan de forma anómala. Se trataría de una lesión silente hasta que el proceso natural de desarrollo conecta las estructuras cerebrales afectadas. Para tratar de dar cuenta a la complejidad genética, a la biología del desarrollo y a la aparición de la esquizofrenia en una adolescencia tardía o inicios de la edad adulta, se han ido desarrollando hipótesis como la de “doble impacto” (*two hits*) (Maynard et al., 2011). Según esta hipótesis, factores genéticos o ambientales alterarían, en un “primer impacto”, el desarrollo inicial del sistema nervioso central, produciendo una vulnerabilidad a largo plazo a un “segundo impacto” que daría lugar a la aparición de los síntomas de la enfermedad.

El modelo neurodegenerativo propone una progresiva pérdida neuronal. Señala la existencia de un proceso patológico activo asociado al curso de la enfermedad, y más concretamente a los periodos de exacerbación, por neurotoxicidad de la psicosis aguda, lo que explicaría el progresivo deterioro observado en algunos de estos pacientes, sobre todo en los primeros años después del inicio de la enfermedad. Esta teoría se apoya en estudios clínicos y, fundamentalmente, estudios longitudinales de neuroimagen (12).

La imagen por RM estructural ofrece la oportunidad de examinar estas cuestiones utilizando medidas cuantitativas del tejido cerebral. En los últimos años, un cúmulo de evidencias indicando la presencia de anomalías cerebrales en pacientes con

un primer episodio psicótico sugiere que la esquizofrenia es un trastorno del neurodesarrollo, o más exactamente un colección de trastornos del desarrollo (13). Diversas variaciones de esta hipótesis fueron ya sugeridas hace más de dos décadas (11, 14, 15).

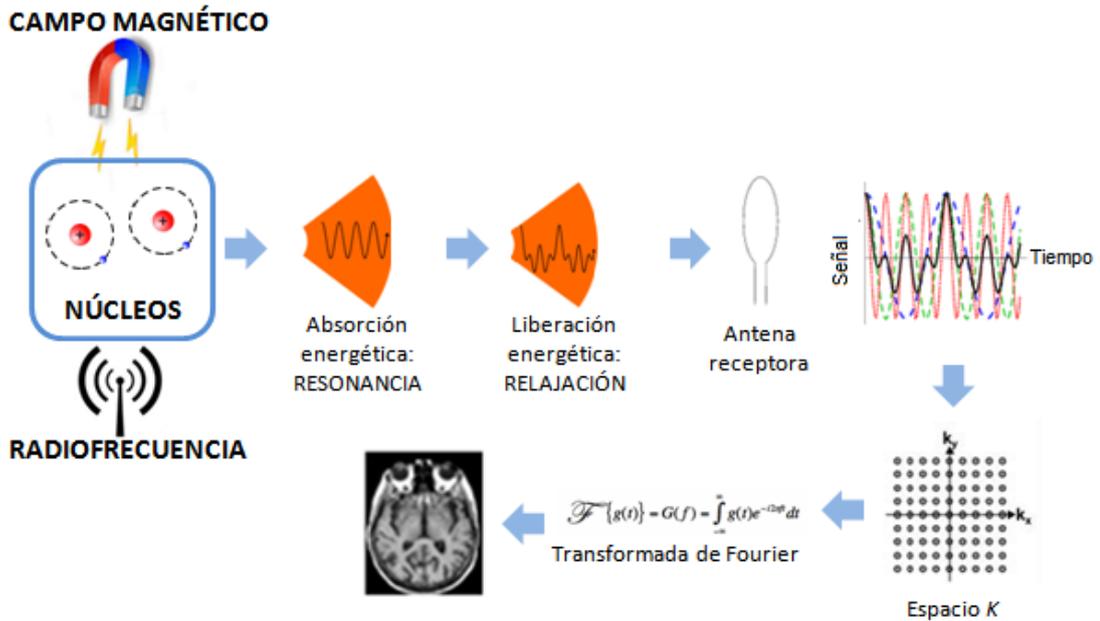
Una importante cuestión que permanece sin resolver acerca de la naturaleza de las anomalías cerebrales presentes en las primeras fases es su evolución durante el curso de la enfermedad. Varios estudios longitudinales de RM han mostrado cambios progresivos en distintas estructuras cerebrales (16), lo que pudiera sugerir un acercamiento a una hipótesis neurodegenerativa de la enfermedad y un regreso a las propuestas de Kraepelin durante el primer cuarto del siglo XX (17). La idea de que la esquizofrenia es, por naturaleza, una enfermedad deteriorante progresiva es central en el concepto de “*dementia praecox*” acuñado originalmente por Kraepelin (18). Aunque Kraepelin y sus contemporáneos creían que la esquizofrenia era una enfermedad del cerebro, no hubo una clara evidencia de ello hasta finales del siglo XX con la llegada de modernas técnicas de neuroimagen (19). Desde entonces, un gran cuerpo de evidencia científica ha demostrado que existen anomalías estructurales, metabólicas, bioquímicas y funcionales en el cerebro de pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, aún no está claro cuando aparecen exactamente estas anomalías ni tampoco si son progresan durante el curso de la enfermedad.

La idea de que la esquizofrenia es una enfermedad progresiva del cerebro, que conlleva cronicidad e incapacidad social (20, 21), ha sido reforzada por trabajos recientes de neuroimagen que han mostrado cambios progresivos en la estructura cerebral (22, 23). Sin embargo, la evidencia muestra que solamente un 25 % de los pacientes con esquizofrenia tienen una mala evolución a largo plazo, y pocos de éstos

pacientes muestran una progresiva pérdida en la funcionalidad propia de las enfermedades neurodegenerativas. De manera similar, aunque los pacientes con un primer episodio psicótico sufren un déficit cognitivo comparados con controles, las funciones cognitivas no parecen deteriorarse con el tiempo. Por último, aunque estudios de RM han mostrado sutiles anomalías cerebrales en las fases iniciales de la psicosis y una posterior pérdida progresiva de volumen cerebral, esta pérdida podría ser explicada por el efecto de la medicación antipsicótica, el abuso de sustancias tóxicas u otros factores secundarios (24). Todo esto contradeciría la idea de que la esquizofrenia es una enfermedad progresiva. La respuesta a estas cuestiones tiene importantes implicaciones para un mejor entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad y para el desarrollo de estrategias terapéuticas.

### **1.1. Fundamentos de la neuroimagen por resonancia magnética**

La resonancia magnética (RM) es un fenómeno físico por el cual ciertas partículas como los electrones, protones y los núcleos atómicos con un número impar de protones y/o un número impar de neutrones pueden absorber energía de radiofrecuencia de forma selectiva al ser expuestos a un potente campo magnético. Una vez los núcleos han absorbido la energía de radiofrecuencia (resonancia), devuelven el exceso energético mediante una liberación de ondas de radiofrecuencia (relajación). Esta liberación energética induce una señal eléctrica en una antena receptora con la que se puede obtener una imagen de resonancia magnética (Figura 1).



**Figura 1. Proceso esquematizado de resonancia magnética**

Los primeros experimentos de RMN fueron llevados a cabo en 1946 por dos grupos investigadores independientes en Estados Unidos, el de Edward Purcell (25) en la Universidad de Harvard y el de Ernst Bloch (26) en la Universidad de Stanford.

La composición de la materia del cuerpo humano está mayoritariamente formada por átomos de hidrógeno. Su núcleo está formado por un protón, que está continuamente girando y que cuenta con un vector momento magnético. Todos estos átomos, con sus respectivos momentos magnéticos, forman un campo magnético entre todos, que en reposo es nulo, ya que unos se anulan con los otros. Se puede considerar que en un tejido inmerso en un campo magnético  $\mathbf{B}$ , los protones se comportan como pequeños imanes. Estos imanes se alinean con el campo paralela o antiparalelamente, creando un campo magnético total denominado magnetización  $\mathbf{M}$ . Su magnitud depende de la densidad de protones. Cuando el vector magnetización tiene una dirección diferente a la del campo magnético, se ejerce un momento perpendicular tanto al campo magnético como a la magnetización, resultando en un movimiento de precesión según el

cual el vector  $\mathbf{M}$  rota alrededor del campo magnético aplicado  $\mathbf{B}_0$ . Los valores de  $\mathbf{B}_0$  más utilizados en imagen clínica van de 0.2T a 3T. El movimiento de precesión tiene una velocidad angular  $\omega_0$ , conocida como frecuencia de Larmor o de resonancia.

Para obtener una tomografía (corte) se divide el cuerpo en cubos con el menor volumen posible con el fin de mejorar la resolución. El vóxel es el elemento mínimo de volumen referido al cuerpo humano. El conjunto de átomos de un vóxel tiene un vector magnético ( $\mathbf{M}$ ), que es paralelo al campo magnético  $\mathbf{B}_0$  aplicado. Si se somete al vóxel a un pulso de radiofrecuencia  $\mathbf{RF}$ , a la misma frecuencia a la que está precesando, recogerá esa frecuencia y todos los núcleos pondrán en fase. Este es el *proceso de excitación*. Los protones, en un *proceso de relajación*, comienzan entonces a desfasarse emitiendo energía, y recolocando su momento magnético en el Eje Z. En este proceso se da la información necesaria para definir el valor del vóxel en la resonancia magnética:

- Densidad protónica. Que es proporcional al modulo alcanzado por M
- T1 es la constante de tiempo de relajación del eje  $M_z$
- T2 es la constante del tiempo de relajación del eje  $M_{xy}$

Para recoger la señal, se utiliza una bobina perpendicular al campo magnético  $\mathbf{B}_0$  que recibe la señal. El receptor del equipo de RM capta los cambios en la magnetización que se producen en los protones después de haber recibido la energía de los pulsos de radiofrecuencia. Es decir, capta la relajación longitudinal y transversal de los protones. La información obtenida directamente de la relajación de los protones se denomina matriz de datos crudos (raw data matrix) o espacio k, que no es más que una

reja de puntos que debe transformarse mediante la ecuación de Fourier para obtener una imagen interpretable.

El pulso de excitación excita a todos los átomos. Para seleccionar sólo aquellos átomos que se quieren ver, se aplica un gradiente de campo, es decir, se superpone al campo homogéneo principal una ligera variación que dependa de la posición.

Una secuencia en RM consta, generalmente, de varios pulsos de radiofrecuencia que además pueden ser diferentes entre sí. La diferencia entre unas secuencias y otras depende del tipo de pulsos de radiofrecuencia utilizados y del tiempo que hay entre ellos. Al combinar estas variables se obtienen secuencias cuyo resultado puede ser diferenciar sobre todo los tejidos según su T1 (imágenes potenciadas en T1) o según su T2 (imágenes potenciadas en T2). Por último, hay secuencias que potencian la imagen de tejidos con alta densidad de protones.

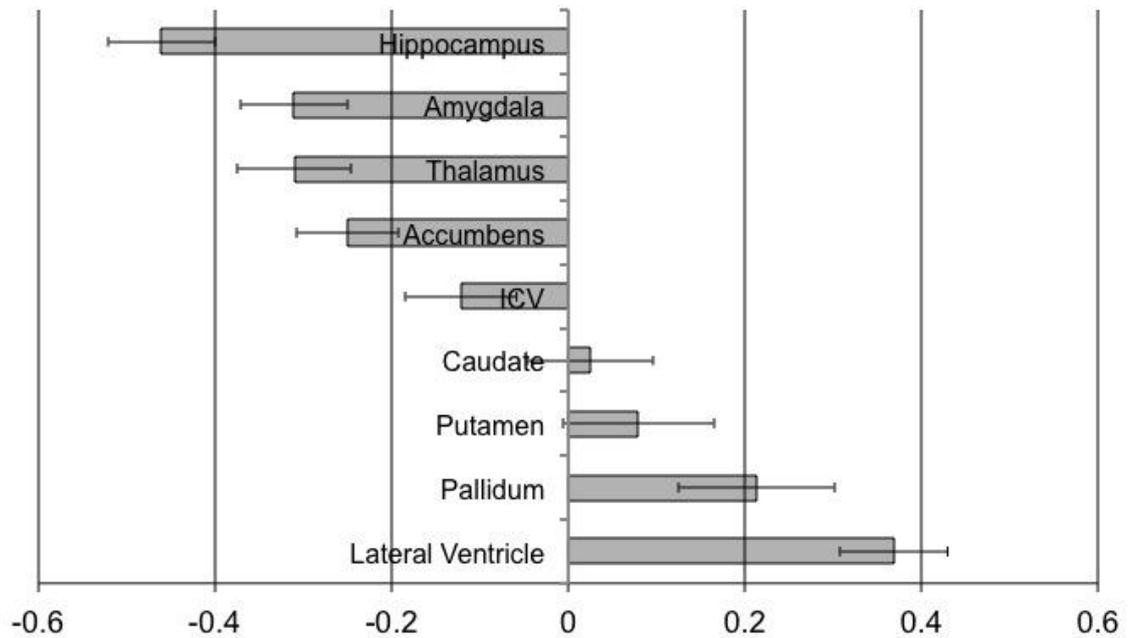
En RM, se conoce como secuencia una combinación ordenada temporalmente de pulsos de radiofrecuencia, aplicación de gradientes y señales de RM. Los principales parámetros que definen una secuencia son el tiempo de repetición (TR) y el tiempo de eco (TE). El tiempo de repetición es el tiempo que media entre la aplicación de dos pulsos de radiofrecuencia consecutivos. El TR determina la magnitud de la recuperación de la magnitud longitudinal (recuperación T1). El tiempo de eco es el tiempo desde la aplicación de un pulso de radio frecuencia y el pico de la señal de RM. El TE determina la magnitud del decrecimiento de la magnetización transversal (caída T2). El hecho que la imagen exprese un contraste (T1, DP o T2) depende del TR y el TE de la secuencia.

## **1.2. Estudios de neuroimagen estructural en esquizofrenia**

Hoy en día, las técnicas de neuroimagen permiten el estudio de las características macroscópicas del cerebro in vivo y han propiciado el desarrollo de nuevos planteamientos teóricos y de nuevas líneas de investigación que intentan evidenciar la existencia de alteraciones cerebrales en los pacientes que padecen esquizofrenia y que ayudan a entender algunos de los aspectos de la enfermedad. El análisis e interpretación de los resultados de dichos estudios permite plantear nuevas hipótesis sobre las áreas cerebrales y los mecanismos etiopatogénicos implicados en la aparición de la enfermedad.

### **1.2.1. Estudios transversales de neuroimagen**

Numerosos estudios han encontrado anomalías estructurales cerebrales en pacientes con esquizofrenia. Estas alteraciones cerebrales parecen estar presentes en las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad (27). Un aumento del volumen del LCR y de los ventrículos laterales (28, 29) y una reducción del volumen total cerebral y de la sustancia gris cortical y subcortical (30) han sido frecuentemente observados en primeros episodios psicóticos. Un reciente meta-análisis en estudios volumétricos cerebrales en esquizofrenia (31) incluyendo 18000 pacientes mostró que los mayores tamaños del efecto se encontraron en las estructuras de sustancias gris y los ventrículos laterales. Las mayores diferencias se encontraron sustancia gris total ( $d = -0.49$ ), los ventrículos laterales ( $d = 0.45$ ), el tercer ventrículo ( $d = 0.60$ ), la sustancia gris del lóbulo frontal ( $d = -0.49$ ) y temporal ( $d = -0.43$ ), del hipocampo ( $d = -0.52$ ) y de la ínsula ( $d = -0.44$ ). El único meta-análisis prospectivo que se ha realizado en esquizofrenia (32) comparando estructuras subcorticales entre pacientes y controles ha



**Figure 2. Obtenida de van Erp et al. (32). Tamaño del efecto (expresado como d de Cohen) y error estándar para diferencias volumétricas cerebrales entre pacientes con esquizofrenia y controles sanos.**

mostrado una reducción del hipocampo ( $d = -0.46$ ), amígdala ( $d = -0.31$ ), tálamo ( $d = -0.31$ ), núcleo acuminado ( $d = -0.25$ ) y volumen intracraneal ( $d = -0.12$ ) y un aumento del núcleo pálido ( $d = 0.21$ ) y de los ventrículos laterales ( $d = 0.37$ ) (Figura 2). Actualmente, no se conoce cuando ocurren estas alteraciones ni cómo se desarrollan en el tiempo.

La mayoría de los estudios de morfometría cerebral en esquizofrenia están basados en medidas volumétricas. El volumen cortical es el producto del grosor y del área cortical, cada uno de los cuáles puede estar afectado por una variedad de influencias genéticas y ambientales (33). La mayoría de la sustancia gris se encuentra en la corteza cerebral, por lo que parece plausible pensar que una reducción del grosor pueda explicar parte del descenso en el volumen de sustancia gris. Desde finales de los

años 90, avances en el análisis de datos de neuroimagen han permitido obtener independientemente medidas de volumen, grosor y área cortical (34, 35). Esto hace posible evaluar cada una de estas medidas por separado, lo que da una información más precisa acerca de los mecanismos involucrados en la enfermedad.

El grosor y el área cortical ofrecen una importante información acerca de los procesos de desarrollo cerebral (36, 37) y estructura cortical (38). En esquizofrenia, se ha encontrado un descenso del grosor cortical en regiones frontales, temporales y parietales (39-44) en pacientes con un primer episodio comparados con controles. También se ha descrito un patrón de simetría de grosor cortical distinto en primeros episodios y controles (45). Reducciones globales y regionales del grosor cortical han sido también descritas en pacientes crónicos (46-48).

A pesar de las distintas investigaciones efectuadas, aún no está clara la especificidad de las anomalías encontradas en primeros episodios psicóticos, si dichas anomalías están relacionadas con el efecto de la enfermedad, el diagnóstico, el sexo, la edad, la lateralidad, o con características tanto clínicas como cognitivas.

### **1.2.2. Estudios longitudinales de neuroimagen**

Los estudios longitudinales de RM ofrecen la oportunidad de estudiar la posible progresión de las anomalías cerebrales después de las primeras manifestaciones clínicas. Aunque hay clara evidencia que la esquizofrenia está asociada con alteraciones estructurales cerebrales ya presentes en las primeras fases de la enfermedad (31), existe controversia sobre si las alteraciones observadas al inicio de la enfermedad permanecen estáticas o cambian durante el curso de la enfermedad. Algunos estudios longitudinales de RM han mostrado una pérdida progresiva de tejido cerebral después

de un primer episodio psicótico tanto en pacientes adolescentes (49, 50) como adultos (23, 51, 52). Sin embargo, otros estudios no encontraron dicha reducción volumétrica progresiva (53-57). Olabi y colaboradores (2011) (16) ofrecen un exhaustivo meta-análisis de estudios longitudinales volumétricos de RM en esquizofrenia. Los pocos estudios que han evaluado longitudinalmente los cambios en el grosor cortical en esquizofrenia (58-60) han ofrecido también resultados inconclusos.

Se podría esperar que una pérdida progresiva de volumen cerebral estuviera asociada a un empeoramiento clínico y funcional durante los primeros años de psicosis. Sin embargo, estudios longitudinales en esquizofrenia han observado que la enfermedad no sigue un curso degenerativo en un porcentaje significativo de pacientes (61, 62). El hecho de que el 55-60% de los pacientes que sufren un primer episodio psicótico presenten una discapacidad funcional a largo plazo (9, 63), ofrece dudas acerca de que la enfermedad tenga un carácter progresivo en todos los pacientes. En línea con esta idea, déficits cognitivos que son características fundamentales de la enfermedad y están asociados a medidas de estructuras cerebrales no empeoran durante el curso de la enfermedad.

## **2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

## **2.1. Objetivos**

Los objetivos de la presente tesis doctoral se detallan a continuación:

- 1) Investigar la existencia de anomalías morfométricas estructurales en pacientes con un primer episodio de trastornos del espectro de la esquizofrenia.
- 2) Comprobar la especificidad diagnóstica de las alteraciones morfométricas encontradas.
- 3) Estudiar la asociación entre las anomalías morfométricas estructurales y las características tanto clínicas como cognitivas.
- 4) Investigar la posible progresión de las anomalías morfométricas estructurales después de un primer episodio de trastornos del espectro de la esquizofrenia.
- 5) Investigar la asociación entre la progresión de las anomalías morfométricas estructurales y evolución clínica y cognitiva

## **2.2. Hipótesis**

Las hipótesis planteadas, cuya respuesta dará cuenta al cumplimiento de los objetivos planteados anteriormente, son:

- 1) Los pacientes con un primer episodio de trastornos del espectro de la esquizofrenia tendrían un incremento en el volumen del LCR cortical y de los ventrículos laterales, así como un descenso de los volúmenes corticales y subcorticales y del grosor cortical.
- 2) Los pacientes diagnosticados con trastorno esquizofreniforme mostrarían unas anomalías similares a aquellos diagnosticados con esquizofrenia.

- 3) Déficits neuropsicológicos estarían asociados a mayores anomalías morfométricas cerebrales.
  
- 4) Los pacientes con un primer episodio de trastornos del espectro de la esquizofrenia tendrían, comparado a los controles, un mayor descenso progresivo del volumen cerebral total, de la sustancia gris total y del lóbulo frontal, y de la sustancia blanca de los lóbulos frontal, parietal y temporal, así como un mayor aumento en el volumen de los ventrículos laterales. Del mismo modo, los pacientes también mostrarían un mayor descenso del grosor cortical.
  
- 5) Los descensos progresivos de volumen y grosor cortical estarían relacionados con una peor evolución de los síntomas tanto clínicos como cognitivos.



### **3. SUJETOS Y MÉTODOS**

### **3.1. Ámbito de estudio**

Los estudios presentados en esta tesis han sido realizados dentro del Programa de Atención a las Fases Iniciales de Psicosis (PAFIP), llevado a cabo en el servicio de psiquiatría del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, en Santander (64).

Los objetivos del programa PAFIP son tanto de tipo asistencial como investigador. Desde un punto de vista asistencial el objetivo fundamental es dar asistencia intensiva y multidisciplinar a todas las personas de Cantabria que debuten con un primer episodio de psicosis, durante el periodo crítico de la enfermedad, es decir, en los tres primeros años de la enfermedad. Para ello, el programa consta de un protocolo de seguimiento farmacológico con optimización de dosis y fomento de adherencia terapéutica, intervenciones psicoterapéuticas individuales, psicoeducación individual, grupal y de familias e intervenciones psicosociales. Los objetivos específicos asistenciales son la recuperación temprana y la prevención de recaídas en este periodo crítico. Desde un punto de vista investigador, el PAFIP es un programa prospectivo y naturalístico que pretende mejorar el conocimiento sobre las fases iniciales de la esquizofrenia y otras psicosis, desde una perspectiva clínica, neurocognitiva, neuroanatómica, inmunológica y genética. En concreto, tres aspectos han sido de esenciales en este programa, el desarrollo de una unidad de análisis de neuroimagen en psiquiatría, a creación de un laboratorio de neuropsicología y el estudio de marcadores biológicos en esquizofrenia.

### **3.2. Sujetos**

Entre Febrero de 2001 y Diciembre de 2007 todos pacientes referidos a PAFIP fueron examinados para conocer si cumplían criterios para ser incluidos en el estudio. Dichos criterios eran: 1) edad comprendida entre 15 y 60 años. 2) Cumplir criterios para

diagnósticos de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno psicótico breve, trastorno esquizotípico de la personalidad y psicosis no especificada. 3) Que habitualmente viviesen en la región de referencia. 4) No haber recibido, previamente a la inclusión en el programa, tratamientos con medicación antipsicótica que superasen un máximo de 6 semanas. 5) La presencia de síntomas psicóticos de gravedad entre moderada y severa en el momento de inclusión, según al menos uno de los cinco ítems de la escala de Andreasen (1984) (65) para la valoración de los síntomas positivos.

Aquellos pacientes que reuniendo criterios presentaron retraso mental (según criterios DSM-IV) o dependencia de sustancias diferentes de la nicotina, aunque fueron inicialmente tratados hasta la remisión de la sintomatología aguda, se derivaron a sus correspondientes centros de salud mental y no fueron incluidos en el programa.

Un total de 248 pacientes incluidos en PAFIP fueron invitados a realizar un estudio de RM. De estos 248, 75 sujetos rehusaron realizar el estudio RM, 17 no pudieron completar el estudio de RM y de 14 se obtuvieron imágenes de poca calidad para el posterior procesamiento. Por lo tanto, 142 pacientes con una RM basal de suficiente calidad fueron incluidos en los estudios transversales. En los estudios longitudinales se incluyeron aquellos pacientes (N = 109) con al menos dos pruebas de RM con suficiente calidad para el procesamiento de las imágenes.

Los pacientes y sus familiares dieron su consentimiento escrito para participar en las áreas de investigación del programa. Este estudio se realizó de acuerdo a los estándares internacionales de ética en investigación y fueron aprobados por el comité de ética del Hospital Marqués de Valdecilla.

Un grupo de 83 sujetos sanos fueron reclutados como grupo control través de anuncios en la comunidad. En los estudios longitudinales se incluyeron aquellos sujetos (N = 76) con al menos dos pruebas de RM con suficiente calidad para el procesamiento de las imágenes. Ninguno tenía historia de enfermedad psiquiátrica o neurológica incluyendo dependencia de sustancias y traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia. Esta información se obtuvo mediante una versión abreviada de la escala CASH (66). La ausencia de familiares de primer grado con psicosis fue confirmada. Todos los sujetos, después de haber sido debidamente informados, firmaron consentimiento informado antes de la participación en el estudio de acuerdo con el comité ético del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

### **3.3.Evaluación clínica**

La evaluación clínica se realizó mediante la escala breve de evaluación psiquiátrica (BPRS) (67), la escala para la valoración de síntomas negativos (SANS) (68) y la escala para la valoración de síntomas positivos (SAPS) (65).

La escala BPRS hace una evaluación de las características de los principales síntomas psiquiátricos. La versión utilizada consta de 24 ítems, cada uno de los cuales se puntúan en una escala de 1 a 7 donde uno es equivalente a “ausencia del síntoma”, 2 “muy leve”, 3 “leve”, 4 “moderado”, 5 “moderadamente severo”, 6 “severo” y 7 “extremadamente severo”.

La presencia de síntomas negativos y positivos se evaluó mediante la escala para la valoración de síntomas negativos (SANS) y la escala para la valoración de síntomas positivos (SAPS). Cada una de las escalas consta de 5 ítems. Los ítems de la escala SANS están relacionados con alogia, apatía, asociabilidad, aplanamiento

afectivo y atención. En el caso de la escala SAPS, están relacionados con delirios, alucinaciones, conducta extravagante, trastornos formales del pensamiento y afecto inapropiado. En los trabajos presentados en esta tesis se utilizaron tanto las puntuaciones totales SAPS y SANS como las dimensiones extraídas de las agrupaciones de ítems. Estudios previos han mostrado la existencia de tres dimensiones, una psicótica (delirios y alucinaciones), una negativa (alogia, apatía, asociabilidad y aplanamiento afectivo) y una desorganizada (conducta extravagante, trastornos formales del pensamiento y afecto inapropiado) (69).

Estas escalas fueron aplicadas y puntuadas por un psiquiatra experto, mediante entrevistas semiestructuradas, en el momento del primer contacto con los pacientes así como al año y a los tres años de evolución.

Tras un diagnóstico inicial de presunción, se realizó un diagnóstico de confirmación a los 6 meses tras la inclusión en el programa. El diagnóstico se efectuó con la entrevista clínica estructurada para trastornos del Eje I del DSM-IV (SCID-I, del inglés: The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders), llevada a cabo por un psiquiatra.

### **3.4. Variables sociodemográficas y premórbidas**

La información sociodemográfica y premórbida se recogió tanto de los pacientes como de sus familiares a través de diferentes entrevistas realizadas por el equipo médico del programa PAFIP. La edad, el sexo y los años de educación, procedencia del medio urbano o rural, así como los datos de convivencia, apoyo familiar, y antecedentes familiares de psicosis se recogieron en el momento de la admisión al programa.

La duración de psicosis sin tratar (DUP) se definió como la duración en meses desde la aparición del primer síntoma psicótico que se mantuvo de forma continuada y el establecimiento de un tratamiento adecuado. La duración de la enfermedad sin tratar (DUI) se definió como la duración en meses desde la aparición del primer síntoma inespecífico relacionado con psicosis a partir del cual el paciente no ha vuelto al nivel de funcionamiento previo y el inicio del tratamiento adecuado. La duración del periodo prodrómico (DPP) se definió como el periodo en meses desde el primer síntoma inespecífico relacionado con psicosis y el primer síntoma psicótico que se mantuvo de forma continuada.

### **3.5. Evaluación cognitiva**

Los datos cognitivos de los pacientes se obtuvieron después de la estabilización de los síntomas psicóticos para maximizar la colaboración del paciente y evitar los efectos del estado psicótico. Diez semanas y media es el tiempo que se estima para la estabilización de los síntomas psicóticos y para llevar a cabo la evaluación neuropsicológica (70). La batería neuropsicológica fue llevada a cabo por psicólogos expertos y debidamente entrenados en la aplicación de estas pruebas. La batería estuvo dividida en 2 sesiones (unos 120 minutos de duración) y las pruebas se llevaron a cabo siempre en el mismo orden. La función cognitiva se evaluó de nuevo a los seis meses, al año y a los tres años.

En los trabajos presentados en esta tesis, del total de 17 pruebas que componen la batería neuropsicológica diseñada para el estudio PAFIP, se seleccionó un conjunto de ellas para evaluar memoria verbal, memoria visual, funciones ejecutivas, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y atención. Para la memoria verbal se utilizó el

Test de Aprendizaje Verbal de Rey; para la memoria visual se utilizó la Figura Compleja de Rey; para las funciones ejecutivas se utilizaron el Trail Making Test B y el test de fluidez verbal FAS; para la memoria de trabajo se utilizó el subtest Dígitos Inversos del WAIS-III; para la velocidad de procesamiento se utilizó el subtest Clave de Números del WAIS-III; para la atención se utilizó el Continuous Performance Test. La inteligencia premórbida se obtuvo del subtest Vocabulario del WAIS-III.

### **3.6. Adquisición de imágenes mediante resonancia magnética**

Las imágenes de RM fueron adquiridas mediante un escáner 1.5 Tesla General Electric SIGNA System (GE Medical System, Milwaukee, WI) en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Se obtuvieron imágenes T1 tridimensionales adquiridas, usando una secuencia SPGR, en el plano coronal con los siguientes parámetros: TE= 5ms, TR=24ms, NEX=2, ángulo de rotación= 45 grados, FOV= 26x24x18.8 cm, y matriz de 256x192x124. También se obtuvieron secuencias bidimensionales PD y T2, con los siguientes parámetros: 3.0 o 4.0 mm de grosor de los cortes coronales, TR= 3000ms, TE= 36 ms (para PD) y 96ms (para T2), NEX=1, FOV=26x26 cm, matriz=256x192.

### **3.7. Procesamiento de imágenes**

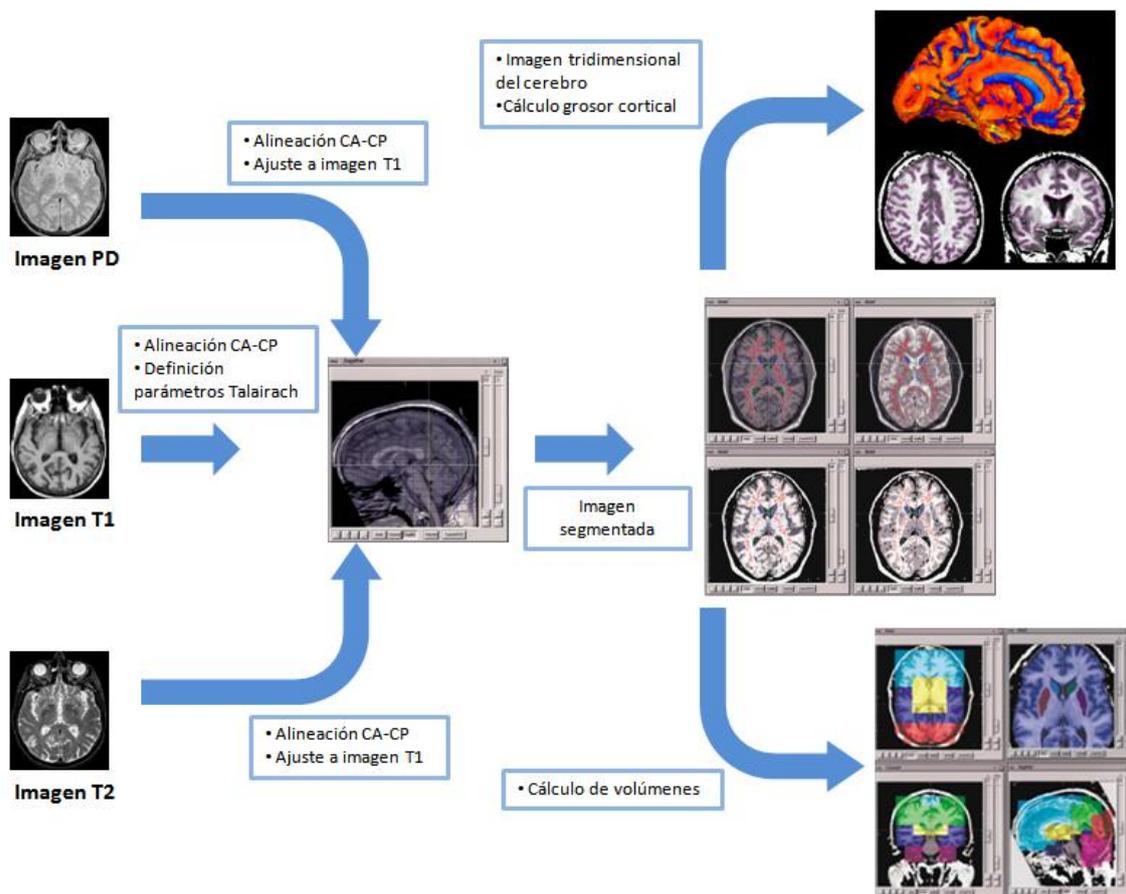
Las imágenes de RM fueron procesadas utilizando el software BRAINS2 (71, 72). Este programa ha sido desarrollado en la Universidad de Iowa durante los últimos 20 años.

El análisis de las imágenes está compuesto, principalmente, de cuatro pasos:

- 1) Alinear y co-registrar todas las secuencias a la misma orientación y resolución.
- 2) Realizar una clasificación del tejido cerebral
- 3) Definir los bordes del cerebro y parcelarlo en subregiones y estructuras
- 4) Realizar mediciones del volumen y grosor cortical.

A modo de resumen (ver Figura), las imágenes T1 fueron espacialmente normalizadas y recolocadas en voxels de 1 mm. De esta forma el eje cerebral antero-posterior es realineado paralelo a la línea que pasa por la comisura anterior y por la comisura posterior (ACPC), y la línea interhemisférica es alineada en relación con los otros dos ejes. Las imágenes PD y T2 fueron superpuestas a la imagen T1 espacialmente normalizada utilizando un programa automático de registro. Estas imágenes fueron sujetas normalización espacial en el espacio de Talairach que permite generar medidas automáticas de los lóbulos frontal, parietal, temporal y occipital. Posteriormente se creó una imagen única segmentada, utilizando las imágenes T1, PD y T2, mediante un análisis discriminante en la cual cada punto de la imagen es clasificado como sustancia gris (SG), sustancia blanca (SB) o líquido cefalorraquídeo (LCR). A cada vóxel se le asigna un número de 8 bits indicando el contenido de tejido en el volumen parcial (10-70 para LCR, 70-190 para SG y 190-250 para SB). De esta forma, a cada vóxel se le asigna un valor que refleja la combinación relativa de SG, SB o LCR y que nos permite una corrección óptima del volumen parcial. Una imagen tridimensional cerebral fue generada a partir de estas imágenes bidimensionales segmentadas. Esta imagen clasificada atendiendo al tipo de tejido, SG, SB o LCR, es entonces utilizada para generar una superficie triangulada cortical que es el reflejo del centro paramétrico de la SG, 130, y que representará el contorno exterior del cerebro.

La superficie triangulada permite la reconstrucción tridimensional del cerebro, de gran ayuda para la visualización general del recorrido de los surcos y de la morfología de los giros corticales. Esta superficie servirá como base para el cálculo del grosor cortical de SG y la superficie cortical de cada región. El grosor de la capa cortical se calcula como la mínima distancia entre el 100% de la superficie del triángulo de materia gris y el cociente entre el 50% de materia gris superficial y el 50% de materia blanca.



**Figura 3. Flujo de trabajo en la reconstrucción cortical y subcortical del cerebro utilizando BRAINS2**

### 3.8. Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos fueron realizados mediante el paquete estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS Inc, Chicago, Illinois). La descripción del análisis estadístico de cada estudio se puede encontrar de forma detallada en la sección correspondiente de métodos de cada uno de ellos.

A modo de resumen, se realizaron tres tipos de análisis: análisis de varianza de medidas repetidas, análisis con modelos lineales mixtos y análisis de correlación de Pearson.

Para examinar diferencias entre pacientes y controles en las regiones estudiadas en los estudios transversales, se realizaron análisis de covarianza de medidas repetidas, con hemisferio (izquierdo o derecho) como factor intrasujeto y grupo (paciente, control) como factor intersujeto. Al buscar diferencias entre diagnósticos clínicos, el diagnóstico fue introducido como factor intersujeto.

Para examinar la diferencia en los cambios de las variables morfométricas estudiadas entre pacientes y controles durante los tres intervalos de tiempo, se utilizó un modelo lineal mixto (LMM). La variable sujeto fue tratada como efecto aleatorio para tener en cuenta las correlaciones intra-sujeto en los volúmenes cerebrales. El tiempo de evaluación (basal, 1 año, 3 años) de la RM fue incluido como medida repetida. Las variables diagnóstico (paciente, control), sexo, edad al realizar la primera RM, volumen intracraneal (cuando fue necesario), y la interacción entre diagnóstico y tiempo de evaluación fueron utilizadas como variables independientes o predictoras de la variable morfométrica. Un modelo similar fue utilizado para examinar si los cambios en los volúmenes cerebrales pudieran estar mediados por la funcionalidad.

La relación entre las variables clínicas y cognitivas y las variables morfométricas cerebrales fue estudiada utilizando coeficientes de correlación de Pearson.



#### **4. PUBLICACIONES**

#### **4.1. Anomalías estructurales cerebrales en primeros episodios de esquizofrenia. Un estudio comparativo con pacientes con trastorno esquizofreniforme, psicosis no esquizoafectiva, y voluntarios sanos.**

##### **4.1.1. Resumen en castellano del artículo**

### **INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS**

Existe evidencia de una asociación entre la esquizofrenia y anomalías estructurales del cerebro, estando éstas ya presentes en las fases tempranas de la enfermedad. Un aumento en el volumen ventricular y líquido cefalorraquídeo y una disminución del volumen de la materia gris cortical y subcortical son las alteraciones cerebrales que parecen estar presentes en las fases iniciales de la esquizofrenia. Estas alteraciones morfométricas cerebrales parecen cumplir el criterio para ser considerados endofenotipos en esquizofrenia. Sin embargo, la especificidad para la esquizofrenia de estas anomalías es incierta.

Los sistemas de clasificación diagnóstica mantienen distinciones categóricas entre varios trastornos psicóticos que comparten características clínicas. La identificación de límites naturales entre trastornos psicóticos, aunque difícil hasta el momento, es necesaria para un abordaje de la psicosis como un eje continuo. Pacientes con un trastorno esquizotípico de la personalidad, genéticamente relacionado a la esquizofrenia, presentan anomalías cerebrales similares a ésta. De la misma manera, la esquizofrenia y el trastorno bipolar psicótico comparten algunas anomalías neurobiológicas y tienen una gran correlación genética, lo que sugiere un patrón común

de anomalías estructurales cerebrales que podrían ser la base de síntomas psicóticos y estar asociados a genes susceptibles de ambas enfermedades.

Los objetivos del presente estudio fueron: 1. Comparar características morfométricas cerebrales en tres grupos de pacientes con un trastorno psicótico no afectivo: esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme y otros trastornos psicóticos (trastorno psicótico no especificado, trastorno psicótico breve, trastorno esquizoafectivo), 2. Investigar posibles relaciones entre anomalías morfométricas cerebrales y variables clínicas y cognitivas en esquizofrenia.

## **MÉTODO**

Los datos fueron obtenidos de los pacientes evaluados e incluidos en el programa PAFIP que se sometieron a un estudio de resonancia magnética, desde febrero de 2001 a diciembre de 2007. Sólo los pacientes con una resonancia magnética con una calidad suficiente para el análisis fueron incluidos en el estudio. Un grupo de 83 sujetos sanos (control) fue reclutado a través de anuncios en la comunidad.

Los pacientes fueron evaluados al inicio de la inclusión, antes del inicio de tratamiento, con las escalas SAPS y SANS calculando a partir de ellas las dimensiones psicótica, desorganizada y negativa. Se evaluó la edad de inicio y la Duración de Psicosis sin Tratar (DUP) mediante una entrevista semiestructurada.

Los datos cognitivos de los pacientes se obtuvieron después de la estabilización de los síntomas psicóticos para maximizar la colaboración del paciente y evitar los efectos del estado psicótico. Para este estudio se seleccionaron dos dominios cognitivos: funciones ejecutivas y atención.

Todas las RM fueron adquiridas mediante un escáner de 1.5 Tesla Signa GE (Milwaukee, WI) en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Las imágenes fueron procesadas utilizando el software BRAINS2. En este estudio fueron examinados los volúmenes de tejido cerebral (sustancia gris + sustancia blanca), de sustancia gris cerebral, de sustancia blanca cerebral, los volúmenes de materia gris de los lóbulos cerebrales y de regiones subcorticales (tálamo, caudado y putamen).

Para examinar diferencias en las regiones estudiadas se realizaron análisis de covarianza de medidas repetidas, con hemisferio (izquierdo o derecho) como factor intra-sujeto y grupo (esquizofrenia, esquizofreniforme, otras psicosis, control) como factor entre-sujeto. Volúmenes relativos ( $100 \times (\text{volumen absoluto}) / (\text{volumen intracraneal})$ ) de las regiones estudiadas fueron incluidos como variable dependiente. La variable edad fue incluida como covariable. Coeficientes de correlación de Pearson fueron utilizados para examinar la relación entre las variables morfométricas y las variables clínicas y cognitivas. Las variables edad y sexo fueron incluidas como covariables en estos análisis.

## **RESULTADOS**

El análisis de medidas repetidas mostró un efecto significativo de la variable grupo en el volumen relativo del líquido cefalorraquídeo ( $F(3,218) = 4.27$ ;  $p = 0.006$ ), de los ventrículos laterales ( $F(3,218) = 3.54$ ;  $p = 0.015$ ), del tejido cerebral ( $F(3,218) = 4.62$ ;  $p = 0.004$ ), y del núcleo talámico ( $F(3,218) = 2.84$ ;  $p = 0.039$ ). Comparado con los controles, los pacientes diagnosticados con esquizofrenia (95% CI: 0.02, 0.40;  $d = 0.50$ ;  $p = 0.017$ ) y los pacientes diagnosticados con trastorno esquizofreniforme (95% CI: 0.02, 0.50;  $d = 0.53$ ;  $p = 0.023$ ) mostraron un incremento del volumen

cefalorraquídeo cortical. Los pacientes con esquizofrenia mostraron un marcado aumento del volumen ventricular (95% CI: 0.01, 0.33;  $d = 0.48$ ;  $p = 0.026$ ) comparados con los controles. Los pacientes con esquizofrenia (95% CI:  $-0.86$ ,  $-0.10$ ,  $d = -0.64$ ;  $p = 0.006$ ) y trastorno esquizofreniforme (95% CI:  $-0.99$ ,  $-0.02$ ;  $d = -0.52$ ;  $p = 0.038$ ) mostraron un descenso significativo en el volumen del tejido cerebral. Finalmente, los pacientes con esquizofrenia, comparados con los controles, mostraron un descenso en el volumen del tálamo (95% CI:  $-0.03$ ,  $0.00$ ;  $d = -0.51$ ;  $p = 0.040$ ). No se encontraron relaciones estadísticamente significativas entre las variables clínicas y cognitivas y las variables morfométricas.

## **CONCLUSIÓN**

Las alteraciones estructurales cerebrales en pacientes con un primer episodio de trastornos del espectro de la esquizofrenia son: (1) un incremento del volumen ventricular y del líquido cefalorraquídeo cortical; y (2) un descenso del tejido cerebral y del volumen de sustancia gris del tálamo. Estas anomalías cerebrales están robustamente asociadas a los diagnósticos de esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme, y son independientes de variables intervinientes relevantes. Por lo tanto, se puede concluir que estas anomalías cerebrales pudieran ser consideradas marcadores biológicos de la enfermedad y que, por lo tanto, su valor como endofenotipos debiera ser evaluado.

---

**4.1.2. Separata del artículo**



Contents lists available at ScienceDirect

## Schizophrenia Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/schres](http://www.elsevier.com/locate/schres)

## Specific brain structural abnormalities in first-episode schizophrenia. A comparative study with patients with schizophreniform disorder, non-schizophrenic non-affective psychoses and healthy volunteers.

Benedicto Crespo-Facorro<sup>a,\*</sup>, Roberto Roiz-Santiáñez<sup>a,1</sup>, Rocío Pérez-Iglesias<sup>a</sup>, Diana Tordesillas-Gutiérrez<sup>a</sup>, Ignacio Mata<sup>a</sup>, José Manuel Rodríguez-Sánchez<sup>a</sup>, Enrique Marco de Lucas<sup>b</sup>, José Luis Vázquez-Barquero<sup>a</sup>

<sup>a</sup> University Hospital Marqués de Valdecilla, CIBERSAM, Department of Psychiatry, School of Medicine, University of Cantabria, Santander, Spain

<sup>b</sup> University Hospital Marqués de Valdecilla, Department of Neuroradiology, Santander, Spain

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 15 June 2009

Received in revised form 26 August 2009

Accepted 7 September 2009

Available online 30 September 2009

## Keywords:

Lateral ventricle

Thalamus

Cerebral cortex

MRI

Endophenotype

Gray matter

## ABSTRACT

Evidence so far indicates the consistent association between brain structural abnormalities and schizophrenia already present at the early phases of the illness. This study investigates the specificity of brain structural abnormalities in schizophrenia by using region-of-interest method of volumetric analysis in a heterogeneous sample of schizophrenia spectrum patients at their first break of the illness. 225 subjects, comprising 82 schizophrenia patients, 36 schizophreniform disorder patients and 24 patients with non-schizophrenic non-affective psychoses, and 83 healthy individuals underwent a magnetic resonance imaging brain scan. Quantitative brain morphometric variables were assessed: cortical CSF, lateral ventricle, total brain tissue, white matter and cortical and subcortical gray matter volumes. The contribution of sociodemographic, cognitive and clinical characteristics was controlled. Compared with controls, schizophrenia ( $P=0.017$ ) and schizophreniform disorder ( $P=0.023$ ) patients showed an increase in cortical CSF volume. Schizophrenia patients had also markedly enlarged lateral ventricle volume compared to controls ( $P=0.026$ ). The patients with non-schizophrenic non-affective psychoses did not significantly differ in lateral ventricle and cortical CSF volumes from controls. Compared with controls, schizophrenia and schizophreniform disorder patients demonstrated a significant decrease in total brain tissue ( $-1.30\%$  and  $-1.12\%$  respectively). Thalamic volume was reduced ( $-3.84\%$ ) in schizophrenia patients compared to controls ( $P=0.040$ ). Clinical and cognitive variables were not significantly related with morphological changes. The brain changes found in patients with a first episode of schizophrenia spectrum disorders are robustly associated with the diagnoses of schizophrenia and schizophreniform disorder and are independent of relevant intervening variables.

© 2009 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

Schizophrenia is a common brain disorder with a complex genetic basis and phenotype. Evidence so far indicates the consistent association between brain structural abnormalities and schizophrenia (Wright et al., 2000). These structural brain alterations are already present at the early phases of the illness and therefore are primary to the development of schizophrenia (Steen et al., 2006). Cortical cerebral surface fluid (CSF) and lateral ventricular enlargements are robust

\* Corresponding author. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Department of Psychiatry, Planta 2a, Edificio 2 de Noviembre, Avda. Valdecilla s/n, 39008, Santander, Spain. Tel.: +34 942 202537; fax: +34 942 203447.

E-mail address: [bcfacorro@humv.es](mailto:bcfacorro@humv.es) (B. Crespo-Facorro).

<sup>1</sup> These authors contributed equally to this project and should be considered co-first authors.

findings in structural imaging research observed in first episode and chronic schizophrenia (Shenton et al., 2001; Vita et al., 2006; Wright et al., 2000). Total brain volume reduction and cortical and subcortical (encompassing specifically thalamus and caudate nucleus) gray matter abnormalities have been frequently observed in first-episode schizophrenia (Ellison-Wright et al., 2008; Steen et al., 2006). A reciprocal relationship between a decrease in brain tissue volume and an increase in CSF has been postulated in schizophrenia, although certainty as to the causes of increases in CSF is yet to be elucidated.

These brain morphometric alterations appear to meet the criteria for endophenotypes in psychotic disorders (Gottesman and Gould, 2003; Prasad and Keshavan, 2008). However, the specificity for schizophrenia of these reported brain anomalies is uncertain. The lateral ventricular enlargement has been anticipated to represent a potential morphometric endophenotype of schizophrenia (McDonald et al., 2006), but also enlarged lateral ventricles have been associated with bipolar disorder (Johnstone et al., 1989; Swayze et al., 1990) and with psychotic bipolar disorder (Strasser et al., 2005). Nonetheless, some other investigations have failed to demonstrate lateral ventricle anomalies in psychotic bipolar disorder (McDonald et al., 2006). Cortical CSF has also been proposed as an endophenotypic marker of schizophrenia (Cannon et al., 1998), but first-episode affective psychosis patients also seem to have larger cortical CSF (Nakamura et al., 2007). Indeed, robust diagnostic specificity of brain anomalies found in schizophrenia and other non-schizophrenia psychotic disorders, mainly bipolar psychosis, is often lacking (McDonald et al., 2004; Wright et al., 2000).

The major diagnostic classification systems retain categorical distinctions between several psychotic disorders that share substantial clinical features. The identification of nature boundaries between psychotic disorders has so far proved difficult (Murray et al., 2004) and it has been argued for a continuum approach to psychosis (Crow, 1990). Thus, patients with schizotypal personality disorder (SPD) genetically related to schizophrenia showed somewhat similar structural brain anomalies between SPD and schizophrenia (Dickey et al., 2002; Koo et al., 2006). Consistently, schizophrenia and psychotic bipolar disorder show an overlap in neurobiological abnormalities and genetic liability (McDonald et al., 2005, 2006; Schulze et al., 2007; Strasser et al., 2005) suggesting a common pattern of morphological brain abnormalities that underlies the psychotic symptoms (hallucinations and/or delusions) and is likely to represent more direct effects of the action of susceptibility genes (Gottesman and Gould, 2003). We sought to further explore this hypothesis by comparing brain morphological characteristics in three groups of non-affective psychotic disorders: schizophrenia, schizophreniform disorder and non-schizophrenic non-affective (NSNA) psychosis. We also aimed to investigate the relationships between brain structural abnormalities and clinical and cognitive variables in schizophrenia. To address these questions, we explored a large sample of patients with a first-episode of schizophrenia spectrum disorders who are representative of an epidemiological catchment area with both MRI data and detailed information on clinical and cognitive characteristics. To our knowledge, no systematic research exists investigating the similarities and disparities in brain

structure between different psychotic disorders under the umbrella of “schizophrenia spectrum” disorders.

Our specific hypotheses included the following:

1. Patients with schizophrenia would have increased lateral ventricular and cortical CSF volume in relation to healthy control subjects. Decreases in cortical and subcortical volumes may account for CSF enlargements. These brain abnormalities would characterize schizophrenia but not NSNA psychosis.
2. Patients with schizophreniform disorder would have similar brain anomalies to schizophrenia patients.
3. The three groups of patients would show an overlap in morphological abnormalities suggesting a common neurobiological pattern that might be shared by non-affective psychotic illness.

## 2. Methods

### 2.1. Study setting and financial support

The data for these analyses were taken from patients of a large epidemiological and longitudinal intervention program of first-episode psychosis (PAFIP), carried out at the University Hospital Marques de Valdecilla, Cantabria, Spain (Crespo-Facorro et al., 2006). Cantabria has an Autonomous Public Health System administered by the autonomous government with free and universal coverage for the whole population. The Mental Health Services of Cantabria provided funding for implementing the program. None pharmaceutical company supplied any financial support to it. The University Hospital “Marqués de Valdecilla” provides both inpatient and outpatient (five outpatient mental health clinics) mental health services throughout the entire region of Cantabria. An information campaign within all mental health outpatient units in Cantabria (5 outpatient clinics) and family physicians was thoroughly carried out during a period of three months prior to starting the program. Referrals to the PAFIP came from the inpatient unit, emergency unit, and outpatient mental health units. The age-corrected (15–50) incidence rate for schizophrenia spectrum disorder was of 1.38 per 10,000.

The study was designed and directed by B C-F and J L V-B. It conformed to the international standards for research ethics and was approved by the local institutional review board.

### 2.2. Subjects

From February 2001 to December 2007 all referrals to PAFIP were screened for patients who met the following criteria: 1) age 15–60 years; 2) living in the catchment area; 3) experiencing their first episode of psychosis; 4) no prior treatment with antipsychotic medication or, if previously treated, a total life time of adequate antipsychotic treatment of less than 6 weeks; and 5) meeting DSM-IV criteria for schizophrenia, schizophreniform disorder, brief psychotic disorder, or schizoaffective disorder. Patients were excluded for any of the following reasons: 1) meeting DSM-IV criteria for drug dependence (except nicotine dependence), 2) meeting DSM-IV criteria for mental retardation, and 3) having a history of neurological disease or head injury. The diagnoses

were confirmed using the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I) (First et al., 2001) by an independent psychiatrist after 6 months of the initial contact.

A total of 248 patients who were included in PAFIP were invited to undergo an MRI scan. Of those 248, 75 individuals refused to participate, 17 individuals were unable to complete the scan and 14 obtained poor quality images. Therefore, a final set of 142 patients with a high quality baseline MRI scan were analyzed in this study. Previous studies from our group (Crespo-Facorro et al., 2007a,b) have used part of this sample for the analysis. No differences in main sociodemographic and clinical characteristics were found when patients with and without MRI were compared (data not shown).

At six months after enrolment in the study, their Axis I diagnoses were: schizophrenia ( $N=82$ ; 57.7%), schizophreniform disorder ( $N=36$ ; 25.4%), schizoaffective disorder ( $N=3$ ; 2.1%), brief psychotic disorder ( $N=13$ ; 9.2%), not otherwise specified psychosis ( $N=7$ ; 4.9%) and delusional disorder ( $N=1$ , 0.7%).

A group of 83 healthy volunteers were recruited from the community through advertisements. They had no current or past history of psychiatric, mental retardation, neurological or general medical illnesses, including substance dependence and significant loss of consciousness, as determined by using an abbreviated version of the Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH) (Andreasen et al., 1992b). They were selected in order for the patients to have a similar distribution in age, gender, laterality index, drug history and years of education. The absence of psychosis in first-degree relatives was also confirmed by clinical records and family interview. After a detailed description of the study, each subject gave written informed consent to participate.

### 2.3. Clinical assessment

Clinical symptoms were rated using the Brief Psychiatric Rating Scale total (BPRS) (Overall and Gorham, 1962), the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) (Andreasen, 1983) and the Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) (Andreasen, 1984). The same trained psychiatrist (BC-F) completed the clinical evaluation of patients. Handedness was assessed by the Edinburgh Inventory (Oldfield, 1971).

Duration of untreated illness (DUI) defined as the time from the first unspecific symptoms related to psychosis (for such symptom to be considered, there should be no return to previous stable level of functioning) to the date of initiation of an adequate dose of antipsychotic drug taken regularly. Duration of untreated psychosis (DUP) defined as the time from the first continuous (present most of the time) psychotic symptom to initiation of adequate antipsychotic drug treatment. Duration of prodromic period (DPP) was defined as the period from the first unspecific symptoms related to psychosis (as defined above) to the first continuous (present most of the time) psychotic symptom. Age of onset of psychosis was defined as the age when the first continuous (present most of the time) psychotic symptom emerged.

### 2.4. Medication assessment

Patients went through a pharmacological protocol and were randomly assigned to treatment with risperidone ( $N=24$ ),

olanzapine ( $N=24$ ), quetiapine ( $N=25$ ), ziprasidone ( $N=26$ ), aripiprazole ( $N=21$ ) or haloperidol ( $N=22$ ). Only three patients had been minimally treated prior to randomizing to antipsychotic treatments. Patients had a baseline structural MRI as soon as they could tolerate the procedure following the initiation of treatment (4.42 weeks).

### 2.5. Neurocognitive assessment

All study subjects were invited to complete a comprehensive cognitive battery. In order to maximize collaboration and avoid the effects of states of acute psychosis, cognitive battery was applied following clinical stabilization of acute psychotic symptoms, with a mean of 14.10 (SD=5.38) weeks after treatment initiation. For this investigation, we have selected three cognitive tests that comprise 3 cognitive domains, with outcome measures in parenthesis: 1 – Executive functions: *Trail Making Test B (TMT-B)* (time to complete); 2 – FAS fluency test (number of words in time limit); 3 – Attention: Continuous Performance Test Degraded-Stimulus (CPT-DS) (total number of correct responses). The WAIS III subtest of Vocabulary (number of words generated) was used as a covariate to control the effect of premorbid IQ.

### 2.6. MRI acquisition and image processing

All multi-modal MRI scans were obtained at the University Hospital of Cantabria using a 1.5 T General Electric SIGNA System (GE Medical Systems, Milwaukee, WI). Images were processed using the software BRAINS2 (Andreasen et al., 1992a; Magnotta et al., 2002). The MRI acquisition and image processing are described by Crespo-Facorro et al. (2007a,b) and in the Supplementary material.

In this study we examined the volumes of whole brain (WB), whole brain gray matter (WBGm), whole brain white matter (WBWM), cortical CSF and lateral ventricles (LV), gray matter volumes of cortical (occipital, parietal, temporal and frontal lobes) and subcortical (caudate nucleus, thalamus and putamen) regions.

### 2.7. Statistical analysis

All statistical analyses were performed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS). Differences in distribution of gender and tobacco, alcohol and cannabis consumption were assessed with the Chi-square test. Differences in age and height were evaluated with the analysis of variance (ANOVA). Because of the skewed distribution of DUP, and DUI a logarithmic transformation was conducted to convert data to normal distribution.

To examine group differences in ROIs, a repeated-measure ANCOVA was performed, with side (left or right) as the within-subjects factor and group (schizophrenia, schizophreniform, other psychosis, and control) as the between-subjects (adding gender did not change the findings, so we report analyses without it). Relative (%) volumes [ $100 \times (\text{absolute volume}/\text{ICC})$ ] were used as the dependent variable. Groups did not differ significantly in ICC. In addition, the statistical conclusions remained the same using absolute volumes as the dependent variable and ICC and age as covariates (see Supplemental material). All the outliers (defined as 3 SD

above or below the mean) were excluded from the analyses. Because of the skewed distribution of the lateral ventricles and cortical CSF volumes, a logarithmic transformation was conducted to convert data to normal distribution. As age is known to affect brain volumes, it was included as a covariate. Cohen's *d* is provided to estimate the magnitude of group differences.

Pearson's product moment correlation coefficient with age and gender as covariates was calculated to examine the relationships between ROIs volume and clinical symptom. Throughout, a two-tailed alpha-level of 0.05 was used for statistical testing. The Bonferroni correction was used for adjusting the significance level of multiple comparisons.

**3. Results**

**3.1. Subject characteristics**

There were no statistically significant differences in relevant sociodemographic characteristics between the three groups of patients and healthy volunteers (all *Ps*>0.09) (Table 1). All were Caucasian. The three groups of patients had a similar severity of psychopathology (all *Ps*>0.17) and there were no differences in cognitive scores at baseline (all *Ps*>0.16). There were significant differences between groups of patients in DUP, DUI and DPP. Bonferroni post hoc analyses revealed that schizophrenia patients had significantly longer DUP, DUI and DPP than schizophreniform disorder and NSNA psychoses patients (see Table 1).

**3.2. Regional morphometry findings**

Relative means of brain structure volumes for each group and the results of the ANCOVA are given in Table 2. There was a significant main effect of group on relative cortical CSF ( $F=4.27$ ;  $df=3, 218$ ;  $P=0.006$ ), relative LV ( $F=3.54$ ;  $df=3, 218$ ;  $P=0.015$ ), relative brain tissue ( $F=4.62$ ;  $df=3, 218$ ;  $P=0.004$ ) and relative thalamic volume ( $F=2.84$ ;  $df=3, 218$ ;  $P=0.039$ ). Notably, group  $\times$  side interactions were weak and failed to reach significance in all structural variables analyzed (all *Ps*>0.09), except for caudate volume ( $F=2.86$ ;  $df=3, 218$ ;  $P=0.038$ ). Post hoc analysis showed a leftward asymmetry (a greater left than right caudate) in the four diagnostic groups. There were no significant differences between antipsychotic treatments for these variables. Results remained similar when the three individuals diagnosed with schizoaffective disorder were excluded from the final analyses. When we controlled by laterality and alcohol, cannabis and tobacco consumption, the results remained unchanged.

**3.2.1. Cortical CSF volume**

Fig. 1 shows the mean cortical CSF and lateral ventricle volumes in each group. Compared with controls, patients with schizophrenia (95% CI: 0.02, 0.40;  $d=0.50$ ;  $P=0.017$ ) and patients with schizophreniform disorder (95% CI: 0.02, 0.50;  $d=0.53$ ;  $P=0.023$ ) demonstrated a significant increase in relative cortical CSF volume. The relative cortical CSF did not differ between schizophrenia and schizophreniform disorder groups. NSNA patients had a relative cortical CSF

**Table 1**  
Demographic and clinical characteristics of patients and healthy volunteers.

	Schizophrenia (N=82)	Schizofreniform (N=36)	Other psychosis (N=24)	Healthy controls (N=83)	Statistics
Males, N, (%)	50 (60.98)	22 (61.11)	16 (66.67)	52 (62.65)	$X=0.28$ ; $P=0.96$
Age at MRI, mean, (SD), years	30.70 (9.03)	28.46 (9.22)	28.35 (6.32)	27.57 (7.57)	$F=2.06$ ; $P=0.11$
Height, mean (SD), cm	168.53 (9.10)	169.13 (10.46)	170.65 (8.54)	171.29 (8.70)	$F=1.38$ ; $P=0.25$
Right-handed, N, (%) <sup>a</sup>	68 (83.95)	34 (97.14)	23 (95.83)	75 (91.46)	$X=6.43$ ; $P=0.09$
Age at onset, mean, (SD), years	29.14 (8.77)	27.76 (9.00)	27.75 (5.55)	-	$F=1.47$ ; $P=0.23$
Intracranial volume, mean (SD), ml	1371.11 (132.23)	1394.09 (156.91)	1373.51 (123.91)	1384.83 (124.81)	$F=0.31$ ; $P=0.82$
Parental socioeconomic status, mean (SD) <sup>b</sup>	3.67 (0.88)	3.58 (0.97)	3.63 (0.92)	3.51 (0.75)	$F=0.45$ ; $P=0.72$
Low academic level, N, (%)	44 (53.65)	19 (52.77)	9 (37.50)	32 (39.51)	$X=0.46$ ; $P=0.20$
Alcohol users, N, (%) <sup>c</sup>	51 (62.20)	21 (58.33)	16 (66.67)	50 (63.29)	$X=0.47$ ; $P=0.93$
Cannabis users, N, (%) <sup>c</sup>	38 (46.34)	16 (44.44)	15 (62.50)	30 (37.50)	$X=4.85$ ; $P=0.18$
Tobacco users, N, (%) <sup>c</sup>	49 (59.76)	18 (50.00)	14 (58.33)	47 (58.75)	$X=1.06$ ; $P=0.79$
DUP, mean, (SD), months	17.60 (35.40)	4.85 (7.08)	6.40 (19.64)	-	$F=14.32$ ; $P<0.01$
DUI, mean, (SD), months <sup>d</sup>	40.48 (58.35)	12.01 (15.29)	12.28 (24.20)	-	$F=10.52$ ; $P<0.01$
DPP, mean, (SD), months <sup>d</sup>	22.88 (47.04)	7.08 (11.29)	5.87 (13.69)	-	$F=4.70$ ; $P=0.01$
Symptomatology (total scores)					
SANS	6.67 (5.46)	6.17 (4.71)	5.29 (4.53)	-	$F=0.69$ ; $P=0.50$
SAPS	14.15 (4.32)	13.08 (4.35)	12.71 (4.25)	-	$F=1.42$ ; $P=0.24$
Psychotic dimension	7.77 (2.28)	7.19 (2.45)	6.83 (2.33)	-	$F=1.82$ ; $P=0.17$
Disorganized dimension	6.38 (3.47)	5.89 (3.58)	5.88 (3.01)	-	$F=0.36$ ; $P=0.70$
Negative dimension	4.94 (5.15)	4.03 (4.71)	3.50 (3.86)	-	$F=1.01$ ; $P=0.36$

Abbreviations: DUP, duration of untreated psychosis; DUI, duration of untreated illness; DPP, duration of premorbid period. DUI is defined as the time from the first unspecific symptoms related to psychosis (for such a symptom to be considered, there should be no return to a previous stable level of functioning) to the date of initiation of an adequate dose of antipsychotic drug taken regularly. DUP is defined as the time from the first continuous (present most of the time) psychotic symptom to initiation of adequate antipsychotic drug treatment. DPP is defined as the period from the first unspecific symptoms related to psychosis (as defined above) to the first continuous (present most of the time) psychotic symptom. Age of onset of psychosis was defined as the age when the first continuous (present most of the time) psychotic symptom emerged.

<sup>a</sup> Based data from 81 schizophrenia, 35 schizophreniform, 23 NSNA and 82 HC.  
<sup>b</sup> Based data from 81 schizophrenia, 36 schizophreniform, 24 NSNA and 80 HC.  
<sup>c</sup> Based data from 82 schizophrenia, 36 schizophreniform, 24 NSNA and 80 HC.  
<sup>d</sup> Based data from 82 schizophrenia, 35 schizophreniform, 24 NSNA.

**Table 2**  
Relative (%) volumes in patients and healthy volunteers.

	Schizophrenia										Schizophreniform										Other psychosis										Control										Statistics			
	Schizophrenia					Schizophreniform					Other psychosis					Control					Group		Group × side																					
	N	Mean	SD	% dif <sup>a</sup>	d Cohen <sup>b</sup>	N	Mean	SD	% dif <sup>a</sup>	d Cohen <sup>b</sup>	N	Mean	SD	% dif <sup>a</sup>	d Cohen <sup>b</sup>	N	Mean	SD	% dif <sup>a</sup>	d Cohen <sup>b</sup>	N	Mean	SD	F	P	F	P																	
WBGM	81	56.38	2.51	-1.75	-0.43	36	57.16	2.64	-0.40	-0.09	24	56.44	1.84	-1.65	-0.47	83	57.39	2.21	1.72	0.164	0.87	0.458																						
WBWM	82	37.30	2.59	-0.39	-0.06	36	36.26	2.05	-3.18	-0.54	24	37.44	2.46	-0.03	0.00	83	37.45	2.37	2.55	0.057	0.72	0.540																						
WB	82	93.60	1.86	-1.30	-0.64	34	93.78	2.11	-1.12	-0.52	23	94.20	1.73	-0.67	-0.34	83	94.84	2.02	4.62	0.004	1.12	0.341																						
CCSF	82	3.60	1.50	26.30	0.50	35	3.73	1.79	30.62	0.53	23	3.24	1.35	13.42	0.27	83	2.85	1.50	4.27	0.006	0.30	0.826																						
OIGM	82	4.76	0.64	-3.37	-0.26	36	4.76	0.49	-3.41	-0.30	24	4.58	0.52	-7.00	-0.60	83	4.92	0.62	2.26	0.083	0.73	0.537																						
PLGM	80	10.06	0.72	-2.05	-0.30	36	10.07	0.80	-1.95	-0.27	24	10.06	0.58	-2.01	-0.33	83	10.27	0.68	0.92	0.433	0.45	0.715																						
TLCM	82	11.17	0.90	-0.99	-0.14	36	11.39	0.77	1.02	0.15	24	11.12	0.80	-1.38	-0.20	83	11.28	0.72	0.66	0.579	1.02	0.383																						
FLGM	82	18.88	1.14	-1.22	-0.20	36	19.22	1.27	0.56	0.09	24	18.78	0.96	-1.76	-0.31	83	19.12	1.20	1.32	0.268	1.32	0.268																						
CN	82	0.40	0.05	-1.10	-0.09	36	0.39	0.05	-2.43	-0.19	24	0.41	0.06	1.31	0.10	83	0.40	0.05	0.43	0.728	2.86	0.038																						
PN	81	0.62	0.08	-1.72	-0.13	34	0.61	0.10	-2.79	-0.18	24	0.63	0.08	0.61	0.04	80	0.63	0.09	0.46	0.708	2.23	0.086																						
THL	82	0.87	0.07	-3.84	-0.51	36	0.88	0.07	-3.12	-0.40	24	0.89	0.05	-2.07	-0.31	83	0.91	0.07	2.84	0.039	0.57	0.635																						
LV	81	1.05	0.42	21.00	0.48	36	1.06	0.42	22.00	0.50	23	0.97	0.42	11.42	0.26	81	0.87	0.34	3.54	0.015	1.35	0.259																						

Abbreviations: CCSF, cortical cerebrospinal fluid; CN, caudate nucleus; Dif, difference; FLGM, frontal lobe gray matter; LV, lateral ventricle; OIGM, occipital lobe gray matter; WBWM, whole brain white matter; PLGM, parietal lobe gray matter; PN, putamen; THL, thalamus; TLCM, temporal lobe gray matter; WB, whole brain; WBGM, whole brain gray matter.  
<sup>a</sup> % Difference calculated with respect to controls.  
<sup>b</sup> Cohen's d calculated with respect to controls.

volume that did not differ from the healthy comparison group.

The relative cortical CSF volume was moderately larger (11.1%) in the schizophrenia group (encompassing both schizophrenia and schizophreniform disorder) than in NSNA psychotic patients, but this difference never became a significant one (95% CI: -0.11, 0.27;  $F = 0.68$   $P = 0.41$ ).

We found regionally specific CSF differences in the temporal ( $P = 0.001$ ) and frontal ( $P = 0.006$ ) regions between the groups. Compared with controls, patients with schizophrenia ( $P = 0.003$ ) and patients with schizophreniform disorder ( $P = 0.016$ ) demonstrated a significant increase in relative cortical CSF volume in the temporal lobe. Similarly, patients with schizophrenia ( $P = 0.027$ ) and patients with schizophreniform disorder ( $P = 0.015$ ) demonstrated a significant increase in relative cortical CSF volume in the frontal lobe compared with controls.

3.2.2. Lateral ventricular volume

The patients with schizophrenia had significantly enlarged (21%) relative LV volume in relation with the healthy control group (95% CI: 0.01, 0.33;  $d = 0.48$ ;  $P = 0.026$ ). The patients with schizophreniform disorder showed a trend-level increase (22%) compared with healthy controls (95% CI: 0.01, 0.39;  $d = 0.50$ ;  $P = 0.073$ ). The relative lateral ventricle volume did not differ between schizophrenia and schizophreniform disorder groups. The patients with NSNA psychoses have larger relative LV (11.42%) but they did not significantly differ from healthy volunteers.

When they were directly compared, the patients within the schizophrenia group (encompassing both schizophrenia and schizophreniform disorder) had moderately larger (8.15%) relative LV volume than the NSNA psychotic patients, but this difference did not achieve significance (95% CI: -0.08, 0.26;  $F = 1.00$ ,  $P = 0.310$ ).

3.2.3. Total brain tissue

Compared with controls, patients with schizophrenia (95% CI: -0.86, -0.10,  $d = -0.64$ ;  $P = 0.006$ ) and patients with schizophreniform disorder (95% CI: -0.99, -0.02;  $d = -0.52$ ;  $P = 0.038$ ) demonstrated a significant decrease in relative brain tissue (-1.30% and -1.12% respectively). The relative brain tissue volume did not differ between the schizophrenia and schizophreniform disorder. NSNA patients had total brain tissue volumes that did not differ from the comparison group. Fig. 1 illustrates the mean total brain tissue thalamic volumes.

The relative brain tissue volume was moderately smaller (-0.59%) in the schizophrenia group (encompassing both schizophrenia and schizophreniform disorder) than in NSNA psychotic patients, but this difference never became a significant one (95% CI: -0.59, 0.19;  $F = 1.03$ ,  $P = 0.312$ ).

3.2.4. Thalamic gray matter volume

The relative thalamic volume was significantly decreased (-3.84%) in patients with schizophrenia in relation with the healthy control group (95% CI: -0.03, 0.00;  $d = -0.51$ ;  $P = 0.040$ ). No other group differed significantly from the healthy comparison individuals. The relative thalamic volume did not differ between the schizophrenia and schizophreniform disorder groups.

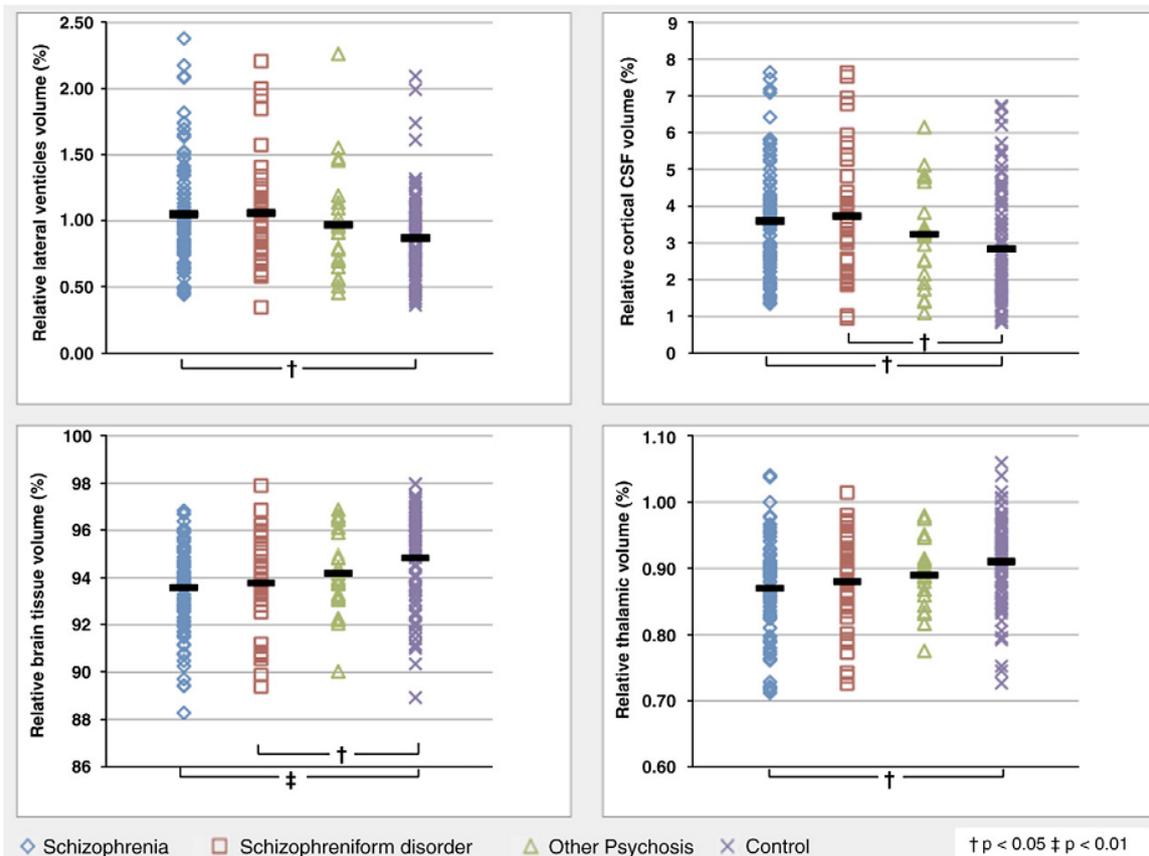


Fig. 1. Relative volumes of abnormal morphometric brain regions.

There were no significant differences between the patients within the schizophrenia group (encompassing both schizophrenia and schizophreniform disorder) and the patients with NSNA psychosis (95% CI:  $-0.59, 0.19$ ;  $F = 1.03, P = 0.312$ ).

### 3.3. Correlations between abnormal morphometric brain regions

The results of the analyses of correlations between abnormal morphological brain regions within each group are shown in Table 3. In schizophrenia patients, after correction for multiple comparisons, we found a significant inverse relationship between white matter and total brain tissue volumes and cortical CSF ( $r = -0.50, P < 0.001$  and  $r = -0.91, P < 0.001$ , respectively) and between LV volume and total brain tissue and thalamic volumes ( $r = -0.33, P < 0.001$  and  $r = -0.39, P < 0.001$ , respectively). In control subjects, we found a similar pattern of associations between regions of interest. In patients with NSNA psychosis we found a significant inverse relationship between white matter and total brain tissue volumes and cortical CSF ( $r = -0.72, P < 0.001$  and  $r = -0.90, P < 0.001$ , respectively). Association between other brain regions did not remain significant after correction for multiple comparisons.

### 3.4. Correlations between regional morphometry findings and clinical and cognitive measures

Given the above mentioned findings, we sought to determine the relationship between structural anomalies and clinical and cognitive features. In these analyses, we merged the schizophrenia and the schizophreniform groups into a single FES group (given the dearth of differential structural differences). Within each group, we explored only the relationship between those four structural brain variables that had previously been seen to be altered (cortical CSF, LV, total brain tissue, and thalamic volumes) and psychopathological severity (SANS, SAPS, negative, positive and disorganized dimensions and cognitive functioning (TMT-B, FAS and CPT scores)).

The FES group showed a significant correlation between the relative thalamic volume and the severity of disorganized symptoms ( $r = -0.24; df = 114; P = 0.009$ ) and between the relative lateral ventricle volumes and the SAPS total score ( $r = 0.21; df = 113; P = 0.026$ ). However, none of these correlations achieved significance after Bonferroni corrections were made.

No significant associations were found in the group of patients between cognitive and structural variables. Only the control group showed a significant correlation between the

**Table 3**  
Correlations between abnormal morphometric brain regions.

	FES				NSNA				Controls			
	LV		CCSF		LV		CCSF		LV		CCSF	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
WBGM	-.05	.607	-.27	.003	-.18	.423	-.15	.510	-.11	.337	-.24	.030
WBWM	-.23	.013	-.50	<.001	-.42	.050	-.72	<.001	-.22	.053	-.59	<.001
WB	-.33	<.001	-.91	<.001	-.60	.003	-.90	<.001	-.36	.001	-.94	<.001
THL	-.39	<.001	-.23	.012	-.47	.026	-.19	.400	-.48	<.001	-.11	.331

Abbreviations: CCSF, cortical cerebrospinal fluid; LV, lateral ventricles; THL, thalamus; WB, whole brain; WBGM, whole brain gray matter; WBWM, whole brain white matter.

relative lateral ventricle volumes and the CPT score ( $r = -0.391$ ;  $df = 40$   $P = 0.01$ ). However, this correlation failed to retain significance after correction for multiple comparisons.

3.5. Intervening variables

We next examined whether these brain anomalies were mediated by gender. Within each group there were no significant group-by-gender interactions for any of the brain structures analyzed (all  $P_s > 0.07$ ). Similarly, there was no effect involving side for any of the brain structures analyzed. When we controlled for age, there were no significant correlations between DUP, DUI or DPP and any of the volumetric measurements within each of the patient groups ( $r < 0.31$ ;  $P > 0.15$  for all). All these correlational analyses are available from the first author on request.

4. Discussion

In a representative sample of patients with a first episode of schizophrenia spectrum disorders, we found that: 1 – patients with schizophrenia showed a significant increase in lateral ventricle and cortical CSF volumes and a significant decrease in total brain tissue and thalamic gray matter volumes compared to healthy volunteers; 2 – patients with schizophreniform disorder showed a similar pattern of brain abnormalities than patients with schizophrenia; 3 – no significant differences were found in morphological variables in subjects with NSNA disorder compared with controls and schizophrenia; and 4 – clinical and cognitive variables do not seem to be significantly related with morphological changes in the schizophrenia group (encompassing both schizophrenia and schizophreniform).

We found significant cortical (28.5%) and lateral ventricle (21.5%) CSF increases in patients with schizophrenia and schizophreniform disorder at the early phases of the illness. CSF enlargements, including cortical and lateral ventricular volumes, are among the most widely structural anomalies observed in first-episode schizophrenia (Shenton et al., 2001; Steen et al., 2006; Vita et al., 2006). However, some other studies failed to observe significant ventricular or cortical CSF enlargements at the first break of the illness (DeLisi et al., 1995; Ho et al., 2003). The finding of regionally specific CSF enlargements in temporal and frontal cortical regions is consistent with previous investigations describing pronounced cortical CSF increases in temporal/perisylvian and anterior frontal regions in chronic and early schizophrenia (Cannon et al., 1998; Narr et al., 2006; Zipursky et al., 1994).

It has been postulated that increases in cortical CSF in schizophrenia may reflect an aberrant process of gray matter loss, although certainty as to the causes of CSF increases is lacking. A reciprocal relationship between gray matter decreases and CSF increases have been demonstrated in healthy subjects during normal aging (Courchesne et al., 2000). Our results showed a significant decrease in total brain tissue, but no specific reductions in white and gray matter volumes (Table 2). Moreover, the correlational analysis revealed a similar pattern of associations between CSF and brain tissue volumes in schizophrenia patients and controls (see Table 3). Cortical CSF and lateral ventricle increased volumes are associated with overall brain tissue volume reductions, with a remarkably strong inverse correlations with total brain tissue ( $r = -0.91$ ) and white matter ( $r = -0.50$ ) volumes. Previous investigations have also failed to demonstrate any significant association between cortical CSF or lateral ventricle volumes and GM brain volume (Ho et al., 2003; Narr et al., 2003, 2006). Our results, taken together with previous investigations, seem to indicate that CSF volume increases in schizophrenia appear not entirely at the expense of the gray matter loss. Therefore, new hypotheses would have to be postulated to further clarify the neurobiological mechanism underlying the reported CSF increase. Malformation of cerebral cortex development could lead to cortical CSF increases (Barkovich, 1996). The presence of alterations in the sulci and gyri pattern due to regional cortical dysgenesis with cortex buckles inward away from the brain surface might result in a prominent CSF space. In keeping with this hypothesis, gyrification abnormalities have been described in first-episode schizophrenia suggesting cortical folding disturbances during normal neurodevelopmental processes (Narr et al., 2004; White et al., 2003). Another possible explanation might be that specific anomalies in the process of white matter volume increase during normal aging may account for a reduction in total brain tissue and consequently for CSF increases in schizophrenia. The white matter changes are present in schizophrenia and may contribute to the neurobiology of the illness (Davis et al., 2003).

Similarly, the increase of lateral ventricular volume has been postulated as reflecting disturbances of neurodevelopment processes affecting contiguous brain structures. Our results here showed a significant inverse association between total brain tissue and thalamic volume and lateral ventricle volumes (see Table 3).

Inconsistencies remain as to whether there exists a pattern of diffuse or regional cortical abnormalities. The present

results showed that schizophrenia patients had a significant reduction of total brain tissue (1.30%) compared to healthy volunteers. Volume reduction of total brain volume in first-episode schizophrenia has been consistently reported in systematic reviews and meta-analysis of MRI investigations (Steen et al., 2006; Vita et al., 2006; Wright et al., 2000). However, we failed to demonstrate neither significant deficit in total cortical gray matter or in total white matter volumes nor any difference in the pattern of lobar cortical gray matter. Although cortical gray matter abnormalities were initially described in patients experiencing first-episode non-affective psychosis (Lim et al., 1996; Gur et al., 1999; Zipursky et al., 1998) or at their first hospitalization (Nakamura et al., 2007), these results are somewhat less consistent (Steen et al., 2006; Vita et al., 2006; Wright et al., 2000). More recent voxel-based morphometric (VBM) studies have demonstrated changes in gray matter density in several circumscribed cortical regions in schizophrenia; especially in the gray matter of frontal and temporolimbic regions (Honea et al., 2005). Cannon et al. (1998) have suggested cortical gray matter anomalies might be a valuable intermediate phenotype for schizophrenia, however recent investigations do not seem to support this notion (Honea et al., 2008). A small effect size for global or lobar cortical gray matter volume reduction has been described (Lawrie and Abukmeil, 1998; Ward et al., 1996). Small sample sizes, lack of representativeness of their samples, differences in gender distribution, methodological differences in image acquisition and analysis, and the effect of confounding factors such as alcohol, tobacco and cannabis consumption may account for discrepancies between investigations. Our results here based on a large and representative sample of FES patients and after controlling for potential confounding variables, did not reveal significant cortical gray matter reductions. A valid and reliable map of structural cerebral cortex anomalies in schizophrenia based on the findings of the region-of-interest (ROI) and the VBM studies is still elusive.

A further implication of this study is that thalamic volume is reduced in first-episode schizophrenia. These thalamic volume differences remained significant after alcohol, tobacco and cannabis consumption was controlled and were not affected by gender, DUP, DUI and DPP. Our findings are in keeping with several other studies exploring thalamic morphometry in first episode and chronic patients. Previous investigations (Crespo-Facorro et al., 2007b; Gilbert et al., 2001; Lawrie et al., 2001; Salgado-Pineda et al., 2003), but not all (Cahn et al., 2002; Preuss et al., 2005), have reported smaller thalamic volume in first-episode schizophrenia compared to healthy volunteers. Due to small-to-moderate significant effect size for thalamic size reduction in schizophrenia (Konick and Friedman, 2001), we might imply that only those investigations exploring large samples might be able to uncover the thalamic volume reduction present in schizophrenia. Reduced thalamic volume seems to be to a significant extent genetically mediated (Ettinger et al., 2007). The thalamus serves as a crucial relay station of the brain (Jones and Yang, 1985) and thalamic abnormalities have been traditionally involved in neural models of schizophrenia (Andreasen et al., 1994).

No evidence of significant anomalies in caudate nucleus volume was found at early phases of non-affective psychosis.

Several previous investigations, but not all (Keshavan et al., 1998; Corson et al., 1999), have failed to demonstrate changes in caudate nucleus volume in never (Gur et al., 1998; Gunduz et al., 2002; Tauscher-Wisniewski et al., 2005) or minimally medicated patients (DeLisi et al., 1991; Chakos et al., 1994; Lang et al., 2001; Crespo-Facorro et al., 2007a). Gender does not seem to influence to caudate nucleus size differences at early stages of the illness (Crespo-Facorro et al., 2007a). Interestingly, we found that there is a significant leftward asymmetry in the caudate volume in all the diagnostic groups.

We found no evidence of a significant association between DUP, DUI and DPP and brain volumetric measurements. These findings are consistent with previous studies that have examined the relation between DUP and structural brain morphology (Ho et al., 2003, 2005; Hoff et al., 2000), which have also been mostly negative. Changes in brain morphometry in first-episode schizophrenia are independent of the time-span of the prodromic and psychotic symptoms. Likewise, we explored the likelihood that alcohol, tobacco and cannabis consumption might cause the described changes in brain morphometry (Gallinat et al., 2006; Jernigan et al., 1991; Yucel et al., 2008). Across all groups, substance consumption history variables were not significantly associated with brain morphological changes after age, gender and ICV were controlled. Noteworthy is the fact that none of the group differences varied significantly by gender or hemisphere.

The study confirmed our second hypothesis in that it provided a similar pattern of morphological anomalies in schizophrenia and schizophreniform disorder, when compared with healthy controls, and suggests that distinctions between the two diagnostic categories are not clearly demarcated by structural imaging findings. It is of note that only schizophrenia individuals showed a significant volume reduction of the thalamus when compared to healthy volunteers. However the direct comparison between schizophrenia and schizophreniform disorder did not reveal significant differences in thalamic volume and moreover the effect sizes when compared with healthy volunteers ( $d = -0.51$  and  $d = -0.40$ , respectively) were quite similar (Table 2). The shared structural anomalies, encompassing increased CSF volume and decreased total brain and thalamic volumes, seem to be unrelated to the duration of the psychotic symptomatology (DUP of 17.6 months in schizophrenia vs. 4.8 months in schizophreniform disorder). Schizophrenia and schizophreniform disorder would share a common brain morphological endophenotypic marker. On the other hand, the post hoc analysis revealed that subjects with NANS psychosis did not significantly differ from schizophrenia patients and healthy volunteers with morphometric values ranged between schizophrenia patients and controls. These are unexpected findings since we had hypothesized the existence of a common pattern of morphological brain abnormalities underlying the psychotic symptoms (hallucinations and/or delusions).

There were a few limitations to this study. Firstly, the modest size of the NANS group may limit the statistical power to detect significant effects. Therefore, we might fail to observe "medium" effects when they do actually exist. Further investigations with larger sample sizes of NANS patients are required to confirm our findings. It is also of note the diagnostic

heterogeneity of this group. So, we have repeated all the statistical analysis leaving out the three patients with schizoaffective disorder and the results were similar. Secondly, the use of ROI analysis may preclude detecting more specific anomalies in circumscribed cortical regions. Finally, despite that our sample have been treated for a short time (mean of 4.42 weeks) before scanning with low doses of antipsychotics, the cumulative time of exposure to antipsychotics may have produced volumetric alterations in the lateral ventricle and caudate nucleus volumes (Crespo-Facorro et al., 2008). The large epidemiological sample and the heterogeneity of diagnoses add strength to the conclusions drawn from this study.

In conclusion, the brain structural alterations in patients with a first episode of schizophrenia spectrum disorders are: (1) increased LV and cortical CSF volumes; and (2) decreased total brain tissue and thalamic gray matter volume. These brain changes are robustly associated with the diagnoses of schizophrenia and schizophreniform disorder and are clearly independent of relevant intervening variables. Therefore, we may conclude that these morphometric abnormalities are biological markers of the illness and that, in turn, their value as endophenotypes should be evaluated.

#### Role of funding source

The present study was performed at the Hospital Marqués de Valdecilla, University of Cantabria, Santander, Spain, under the following grant support: Instituto de Salud Carlos III PI020499, PI050427, PI060507, Plan Nacional de Drogas Research Grant 2005–Orden sco/3246/2004, SENY Fundació Research Grant CI 2005–0308007 and Fundación Marqués de Valdecilla API07/011.

No pharmaceutical company supplied any financial support towards it. The study, designed and directed by B C-F and J-L V-B, conformed to international standards for research ethics and was approved by the local institutional review board.

#### Contributors

All the authors have participated and have made substantial contributions to this paper:

Benedicto Crespo-Facorro: design, interpretations of data and, drafting of the article.

Roberto Roiz-Santiañez: collection and statistical analysis of data and, revision of the article.

Rocío Perez-Iglesias, Diana Tordesillas-Gutiérrez, Ignacio Mata, José Manuel Rodríguez-Sánchez: collection, interpretation of data and revision.

Enrique Marco de Lucas: collection of MRI data.

Jose Luis Vazquez-Barquero: conception, design and revision.

They have read and approved the final version of the article.

#### Conflict of interest

Prof. Vazquez-Barquero and Prof. Crespo-Facorro have received unrestricted research funding from AstraZeneca, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, and Johnson & Johnson which was deposited into research accounts at the University of Cantabria.

Prof. Vazquez-Barquero has received honoraria for his participation as a speaker at educational events from Johnson & Johnson.

Prof. Crespo-Facorro has received honoraria for his participation as a speaker at educational events from Pfizer, Bristol-Myers Squibb, and Johnson & Johnson and consultant fees from Pfizer.

Dr. Mata has received honoraria for his participation as a speaker at educational events from Johnson & Johnson.

Dr. Perez-Iglesias has received honoraria for his participation as a speaker at educational events from Bristol-Myers Squibb-Otsuka.

The remaining authors report no competing interests.

#### Acknowledgements

We wish to thank the PAFIP researchers who helped with data collection and especially acknowledge Obdulia Martínez and Mrs. Gema Pardo for data collection and Victor Ortiz and David Torrellas for their assistance in imaging analysis. We thank Professor Javier Llorca (Department of Department of

Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, University of Cantabria, Santander, Spain) for his contribution to the statistical analysis. In addition, we acknowledge the participants and their families for enrolling in this study.

#### Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.schres.2009.09.007.

#### References

- Andreasen, N.C., 1983. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). University of Iowa, Iowa City.
- Andreasen, N.C., 1984. The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). University of Iowa, Iowa City.
- Andreasen, N.C., Cohen, G., Harris, G., Cizadlo, T., Parkkinen, J., Rezaei, K., Swayze II, V.W., 1992a. Image processing for the study of brain structure and function: problems and programs. *J. Neurophysiol. Clin. Neurosci.* 4 (2), 125–133.
- Andreasen, N.C., Flaum, M., Arndt, S., 1992b. The Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH). An instrument for assessing diagnosis and psychopathology. *Arch. Gen. Psychiatry* 49 (8), 615–623.
- Andreasen, N.C., Arndt, S., Swayze II, V., Cizadlo, T., Flaum, M., O'Leary, D., Ehrhardt, J.C., Yuh, W.T., 1994. Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging. *Science* 266 (5183), 294–298.
- Barkovich, A.J., 1996. Malformations of neocortical development: magnetic resonance imaging correlates. *Curr. Opin. Neurol.* 9 (2), 118–121.
- Cahn, W., Hulshoff Pol, H.E., Bongers, M., Schnack, H.G., Mandl, R.C., Van Haren, N.E., Durston, S., Koning, H., Van Der Linden, J.A., Kahn, R.S., 2002. Brain morphology in antipsychotic-naïve schizophrenia: a study of multiple brain structures. *Br. J. Psychiatry Suppl.* 43, s66–s72.
- Cannon, T.D., van Erp, T.G., Huttunen, M., Lonnqvist, J., Salonen, O., Valanne, L., Poutanen, V.P., Standertskjold-Nordenstam, C.G., Gur, R.E., Yan, M., 1998. Regional gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid distributions in schizophrenic patients, their siblings, and controls. *Arch. Gen. Psychiatry* 55 (12), 1084–1091.
- Chakos, M.H., Lieberman, J.A., Bilder, R.M., Borenstein, M., Lerner, G., Bogerts, B., Wu, H., Kinon, B., Ashtari, M., 1994. Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *Am. J. Psychiatry* 151 (10), 1430–1436.
- Corson, P.W., Nopoulos, P., Andreasen, N.C., Heckel, D., Arndt, S., 1999. Caudate size in first-episode neuroleptic-naïve schizophrenic patients measured using an artificial neural network. *Biol. Psychiatry* 46 (5), 712–720.
- Courchesne, E., Chisum, H.J., Townsend, J., Cowles, A., Covington, J., Egaas, B., Harwood, M., Hinds, S., Press, G.A., 2000. Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers. *Radiology* 216 (3), 672–682.
- Crespo-Facorro, B., Perez-Iglesias, R., Ramirez-Bonilla, M., Martinez-Garcia, O., Llorca, J., Luis Vazquez-Barquero, J., 2006. A practical clinical trial comparing haloperidol, risperidone, and olanzapine for the acute treatment of first-episode nonaffective psychosis. *J. Clin. Psychiatry* 67 (10), 1511–1521.
- Crespo-Facorro, B., Roiz-Santianez, R., Pelayo-Teran, J.M., Gonzalez-Blanch, C., Perez-Iglesias, R., Gutierrez, A., de Lucas, E.M., Tordesillas, D., Vazquez-Barquero, J.L., 2007a. Caudate nucleus volume and its clinical and cognitive correlations in first episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 91 (1–3), 87–96.
- Crespo-Facorro, B., Roiz-Santianez, R., Pelayo-Teran, J.M., Rodriguez-Sanchez, J.M., Perez-Iglesias, R., Gonzalez-Blanch, C., Tordesillas-Gutiérrez, D., Gonzalez-Mandly, A., Diez, C., Magnotta, V.A., Andreasen, N.C., Vazquez-Barquero, J.L., 2007b. Reduced thalamic volume in first-episode non-affective psychosis: correlations with clinical variables, symptomatology and cognitive functioning. *NeuroImage* 35 (4), 1613–1623.
- Crespo-Facorro, B., Roiz-Santianez, R., Perez-Iglesias, R., Pelayo-Teran, J.M., Rodriguez-Sanchez, J.M., Tordesillas-Gutiérrez, D., Ramirez, M., Martinez, O., Gutierrez, A., de Lucas, E.M., Vazquez-Barquero, J.L., 2008. Effect of antipsychotic drugs on brain morphometry. A randomized controlled one-year follow-up study of haloperidol, risperidone and olanzapine. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 32 (8), 1936–1943.
- Crow, T.J., 1990. Nature of the genetic contribution to psychotic illness – a continuum viewpoint. *Acta Psychiatr. Scand.* 81 (5), 401–408.
- Davis, K.L., Stewart, D.G., Friedman, J.I., Buchsbaum, M., Harvey, P.D., Hof, P.R., Buxbaum, J., Haroutunian, V., 2003. White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin-related dysfunction. *Arch. Gen. Psychiatry* 60 (5), 443–456.
- Delisi, L.E., Hoff, A.L., Schwartz, J.E., Shields, G.W., Halthore, S.N., Gupta, S.M., Henn, F.A., Anand, A.K., 1991. Brain morphology in first-episode

- schizophrenic-like psychotic patients: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry* 29 (2), 159–175.
- DeLisi, L.E., Tew, W., Xie, S., Hoff, A.L., Sakuma, M., Kushner, M., Lee, G., Shedlack, K., Smith, A.M., Grimson, R., 1995. A prospective follow-up study of brain morphology and cognition in first-episode schizophrenic patients: preliminary findings. *Biol. Psychiatry* 38 (6), 349–360.
- Dickey, C.C., McCarley, R.W., Shenton, M.E., 2002. The brain in schizotypal personality disorder: a review of structural MRI and CT findings. *Harv. Rev. Psychiatr.* 10 (1), 1–15.
- Ellison-Wright, I., Glahn, D.C., Laird, A.R., Thelen, S.M., Bullmore, E., 2008. The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 165 (8), 1015–1023.
- Ettinger, U., Picchioni, M., Landau, S., Matsumoto, K., van Haren, N.E., Marshall, N., Hall, M.H., Schulze, K., Touloupoulou, T., Davies, N., Ribchester, T., McGuire, P.K., Murray, R.M., 2007. Magnetic resonance imaging of the thalamus and adhesio interthalamica in twins with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 64 (4), 401–409.
- First, M.B., S., R., Gibbon, M., Williams, J., 2001. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders-Non patient Edition. New York State Psychiatric Institute, New York.
- Gallinat, J., Meisenzahl, E., Jacobsen, L.K., Kalus, P., Bierbrauer, J., Kienast, T., Witthaus, H., Leopold, K., Seifert, F., Schubert, F., Staedtgen, M., 2006. Smoking and structural brain deficits: a volumetric MR investigation. *Eur. J. Neurosci.* 24 (6), 1744–1750.
- Gilbert, A.R., Rosenberg, D.R., Harenski, K., Spencer, S., Sweeney, J.A., Keshavan, M.S., 2001. Thalamic volumes in patients with first-episode schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 158 (4), 618–624.
- Gottesman, I.I., Gould, T.D., 2003. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am. J. Psychiatry* 160 (4), 636–645.
- Gunduz, H., Wu, H., Ashtari, M., Bogerts, B., Crandall, D., Robinson, D.G., Alvir, J., Lieberman, J., Kane, J., Bilder, R., 2002. Basal ganglia volumes in first-episode schizophrenia and healthy comparison subjects. *Biol. Psychiatry* 51 (10), 801–808.
- Gur, R.E., Maany, V., Mozley, P.D., Swanson, C., Bilker, W., Gur, R.C., 1998. Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naive and treated patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 155 (12), 1711–1717.
- Gur, R.E., Turetsky, B.L., Bilker, W.B., Gur, R.C., 1999. Reduced gray matter volume in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 56 (10), 905–911.
- Ho, B.C., Alicata, D., Ward, J., Moser, D.J., O'Leary, D.S., Arndt, S., Andreasen, N.C., 2003. Untreated initial psychosis: relation to cognitive deficits and brain morphology in first-episode schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 160 (1), 142–148.
- Ho, B.C., Alicata, D., Mola, C., Andreasen, N.C., 2005. Hippocampus volume and treatment delays in first-episode schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 162 (8), 1527–1529.
- Hoff, A.L., Sakuma, M., Razi, K., Heydebrand, G., Csernansky, J.G., DeLisi, L.E., 2000. Lack of association between duration of untreated illness and severity of cognitive and structural brain deficits at the first episode of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 157 (11), 1824–1828.
- Honea, R., Crow, T.J., Passingham, D., Mackay, C.E., 2005. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am. J. Psychiatry* 162 (12), 2233–2245.
- Honea, R.A., Meyer-Lindenberg, A., Hobbs, K.B., Pezawas, L., Mattay, V.S., Egan, M.F., Verchinski, B., Passingham, R.E., Weinberger, D.R., Callicott, J.H., 2008. Is gray matter volume an intermediate phenotype for schizophrenia? A voxel-based morphometry study of patients with schizophrenia and their healthy siblings. *Biol. Psychiatry* 63 (5), 465–474.
- Jernigan, T.L., Butters, N., DiTraglia, G., Schafer, K., Smith, T., Irwin, M., Grant, I., Schuckit, M., Cermak, L.S., 1991. Reduced cerebral grey matter observed in alcoholics using magnetic resonance imaging. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 15 (3), 418–427.
- Johnstone, E.C., Owens, D.G., Crow, T.J., Frith, C.D., Alexandropoulos, K., Bydder, G., Colter, N., 1989. Temporal lobe structure as determined by nuclear magnetic resonance in schizophrenia and bipolar affective disorder. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 52 (6), 736–741.
- Jones, B.E., Yang, T.Z., 1985. The efferent projections from the reticular formation and the locus coeruleus studied by anterograde and retrograde axonal transport in the rat. *J. Comp. Neurol.* 242 (1), 56–92.
- Keshavan, M.S., Rosenberg, D., Sweeney, J.A., Pettegrew, J.W., 1998. Decreased caudate volume in neuroleptic-naive psychotic patients. *Am. J. Psychiatry* 155 (6), 774–778.
- Konick, L.C., Friedman, L., 2001. Meta-analysis of thalamic size in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 49 (1), 28–38.
- Koo, M.S., Dickey, C.C., Park, H.J., Kubicki, M., Ji, N.Y., Bouix, S., Pohl, K.M., Levitt, J.J., Nakamura, M., Shenton, M.E., McCarley, R.W., 2006. Smaller neocortical gray matter and larger sulcal cerebrospinal fluid volumes in neuroleptic-naive women with schizotypal personality disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 63 (10), 1090–1100.
- Lang, D.J., Kopala, L.C., Vidorpe, R.A., Rui, Q., Smith, G.N., Goghari, V.M., Honer, W.G., 2001. An MRI study of basal ganglia volumes in first-episode schizophrenia patients treated with risperidone. *Am. J. Psychiatry* 158 (4), 625–631.
- Lawrie, S.M., Abukmeil, S.S., 1998. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br. J. Psychiatry* 172, 110–120.
- Lawrie, S.M., Whalley, H.C., Abukmeil, S.S., Kestelman, J.N., Donnelly, L., Miller, P., Best, J.J., Owens, D.G., Johnstone, E.C., 2001. Brain structure, genetic liability, and psychotic symptoms in subjects at high risk of developing schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 49 (10), 811–823.
- Lim, K.O., Sullivan, E.V., Zipursky, R.B., Pfefferbaum, A., 1996. Cortical gray matter volume deficits in schizophrenia: a replication. *Schizophr. Res.* 20 (1–2), 157–164.
- Magnotta, V.A., Harris, G., Andreasen, N.C., O'Leary, D.S., Yuh, W.T., Heckel, D., 2002. Structural MR image processing using the BRAINS2 toolbox. *Comput. Med. Imaging Graph.* 26 (4), 251–264.
- McDonald, C., Bullmore, E.T., Sham, P.C., Chitnis, X., Wickham, H., Bramon, E., Murray, R.M., 2004. Association of genetic risks for schizophrenia and bipolar disorder with specific and generic brain structural endophenotypes. *Arch. Gen. Psychiatry* 61 (10), 974–984.
- McDonald, C., Bullmore, E., Sham, P., Chitnis, X., Suckling, J., MacCabe, J., Walshe, M., Murray, R.M., 2005. Regional volume deviations of brain structure in schizophrenia and psychotic bipolar disorder: computational morphometry study. *Br. J. Psychiatry* 186, 369–377.
- McDonald, C., Marshall, N., Sham, P.C., Bullmore, E.T., Schulze, K., Chapple, B., Bramon, E., Filbey, F., Quraishi, S., Walshe, M., Murray, R.M., 2006. Regional brain morphometry in patients with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. *Am. J. Psychiatry* 163 (3), 478–487.
- Murray, R.M., Sham, P., Van Os, J., Zanelli, J., Cannon, M., McDonald, C., 2004. A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr. Res.* 71 (2–3), 405–416.
- Nakamura, M., Salisbury, D.F., Hirayasu, Y., Bouix, S., Pohl, K.M., Yoshida, T., Koo, M.S., Shenton, M.E., McCarley, R.W., 2007. Neocortical gray matter volume in first-episode schizophrenia and first-episode affective psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI study. *Biol. Psychiatry* 62 (7), 773–783.
- Narr, K.L., Sharma, T., Woods, R.P., Thompson, P.M., Sowell, E.R., Rex, D., Kim, S., Asuncion, D., Jang, S., Mazziotta, J., Toga, A.W., 2003. Increases in regional subarachnoid CSF without apparent cortical gray matter deficits in schizophrenia: modulating effects of sex and age. *Am. J. Psychiatry* 160 (12), 2169–2180.
- Narr, K.L., Bilder, R.M., Kim, S., Thompson, P.M., Szeszko, P., Robinson, D., Luders, E., Toga, A.W., 2004. Abnormal gyral complexity in first-episode schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 55 (8), 859–867.
- Narr, K.L., Bilder, R.M., Woods, R.P., Thompson, P.M., Szeszko, P., Robinson, D., Ballmaier, M., Messenger, B., Wang, Y., Toga, A.W., 2006. Regional specificity of cerebrospinal fluid abnormalities in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res.* 146 (1), 21–33.
- Oldfield, R.C., 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9 (1), 97–113.
- Overall, J.E., Gorham, D.R., 1962. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol. Rep.* 10, 799–812.
- Prasad, K.M., Keshavan, M.S., 2008. Structural cerebral variations as useful endophenotypes in schizophrenia: do they help construct "extended endophenotypes"? *Schizophr. Bull.* 34 (4), 774–790.
- Preuss, U.W., Zetzsche, T., Jager, M., Groll, C., Frodl, T., Bottlender, R., Leinsinger, G., Hegerl, U., Hahn, K., Moller, H.J., Meisenzahl, E.M., 2005. Thalamic volume in first-episode and chronic schizophrenic subjects: a volumetric MRI study. *Schizophr. Res.* 73 (1), 91–101.
- Salgado-Pineda, P., Baeza, I., Perez-Gomez, M., Vendrell, P., Junque, C., Bargallo, N., Bernardo, M., 2003. Sustained attention impairment correlates to gray matter decreases in first episode neuroleptic-naive schizophrenic patients. *NeuroImage* 19 (2 Pt 1), 365–375.
- Schulze, K.K., Hall, M.H., McDonald, C., Marshall, N., Walshe, M., Murray, R.M., Bramon, E., 2007. P50 auditory evoked potential suppression in bipolar disorder patients with psychotic features and their unaffected relatives. *Biol. Psychiatry* 62 (2), 121–128.
- Shenton, M.E., Dickey, C.C., Frumin, M., McCarley, R.W., 2001. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 49 (1–2), 1–52.
- Steen, R.G., Mull, C., McClure, R., Hamer, R.M., Lieberman, J.A., 2006. Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br. J. Psychiatry* 188, 510–518.
- Strasser, H.C., Lilyestrom, J., Ashby, E.R., Honeycutt, N.A., Schretlen, D.J., Pulver, A.E., Hopkins, R.O., Depaulo, J.R., Potash, J.B., Schweizer, B., Yates, K.O., Kurian, E., Barta, P.E., Pearson, G.D., 2005. Hippocampal and ventricular volumes in psychotic and nonpsychotic bipolar patients compared with

- schizophrenia patients and community control subjects: a pilot study. *Biol. Psychiatry* 57 (6), 633–639.
- Swayze II, V.W., Andreasen, N.C., Alliger, R.J., Ehrhardt, J.C., Yuh, W.T., 1990. Structural brain abnormalities in bipolar affective disorder. Ventricular enlargement and focal signal hyperintensities. *Arch. Gen. Psychiatry* 47 (11), 1054–1059.
- Tauscher-Wisniewski, S., Tauscher, J., Christensen, B.K., Mikulis, D.J., Zipursky, R.B., 2005. Volumetric MRI measurement of caudate nuclei in antipsychotic-naïve patients suffering from a first episode of psychosis. *J. Psychiatr. Res.* 39 (4), 365–370.
- Vita, A., De Peri, L., Silenzi, C., Dieci, M., 2006. Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr. Res.* 82 (1), 75–88.
- Ward, K.E., Friedman, L., Wise, A., Schulz, S.C., 1996. Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 22 (3), 197–213.
- White, T., Andreasen, N.C., Nopoulos, P., Magnotta, V., 2003. Gyrfication abnormalities in childhood- and adolescent-onset schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 54 (4), 418–426.
- Wright, I.C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P.W., David, A.S., Murray, R.M., Bullmore, E.T., 2000. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 157 (1), 16–25.
- Yucel, M., Solowij, N., Respondek, C., Whittle, S., Fornito, A., Pantelis, C., Lubman, D.I., 2008. Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Arch. Gen. Psychiatry* 65 (6), 694–701.
- Zipursky, R.B., Marsh, L., Lim, K.O., DeMent, S., Shear, P.K., Sullivan, E.V., Murphy, G.M., Csernansky, J.G., Pfefferbaum, A., 1994. Volumetric MRI assessment of temporal lobe structures in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 35 (8), 501–516.
- Zipursky, R.B., Lambe, E.K., Kapur, S., Mikulis, D.J., 1998. Cerebral gray matter volume deficits in first episode psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 55 (6), 540–546.

---

### **4.1.3. Material suplementario del artículo**

**MRI acquisition and image processing**

All multi-modal MRI scans were obtained at the University Hospital of Cantabria using a 1.5 Tesla General Electric SIGNA System (GE Medical Systems, Milwaukee, WI). Three-dimensional T1-weighted images, using a spoiled grass (SPGR) sequence, were acquired in the coronal plane with the following parameters: echo time (TE) = 5ms, repetition time (TR) = 24ms, number of excitations (NEX) = 2, rotation angle = 45 degrees, field of view (FOV) = 26x19.5cm, slice thickness = 1.5mm and a matrix of 256x192. Two-dimensional PD and T2 sequences were acquired as follows: 3.0 mm thick coronal slices, TR = 3000ms, TE = 36ms (for PD) and 96ms (for T2), NEX = 1, FOV = 26x26cm, matrix = 256x192. The in-plane resolution was 1.016x1.016mm for the three modalities.

Images were processed using the software BRAINS2 (Andreasen et al., 1992; Magnotta et al., 2002). Detailed information about the reliability and validity of its tools for image analysis have been previously described (Magnotta et al., 2002; Cohen et al., 1992). In short, T1-weighted images were spatially normalized and resampled to 1.0-mm<sup>3</sup> voxels. These images were then transformed into Talairach space to generate automated measurements of the frontal, temporal, parietal and occipital lobes; cerebellum and subcortical regions (Andreasen et al., 1996). In order to classify volumes into gray matter (GM), white matter (WM), and cerebrospinal fluid (CSF), the data sets were segmented by using the multispectral data and a discriminant analysis method based on automated training class selection (Harris et al., 1999).

Caudate, putamen, and thalamus were delineated using a reliable and validated semiautomated artificial neural network (Magnotta et al., 1999). The procedure for measuring the volume of caudate and thalamus are explained in Crespo-Facorro et al., 2007a Crespo-Facorro et al., 2007b. Traces of the artificial neuronal network of the putamen were edited by following the trace guidelines available from the University of Iowa Mental Health Clinical Research Center ([http://iowa-mhcr.psychiatry.uiowa.edu/mhcr/IPLpages/manual\\_tracing.htm](http://iowa-mhcr.psychiatry.uiowa.edu/mhcr/IPLpages/manual_tracing.htm)).

**References**

1. Andreasen NC, Cohen G, Harris G, Cizadlo T, Parkkinen J, Rezaei K, et al. (1992): Image processing for the study of brain structure and function: problems and programs. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 4:125-33.
2. Magnotta VA, Harris G, Andreasen NC, O'Leary DS, Yuh WT, Heckel D (2002): Structural MR image processing using the BRAINS2 toolbox. *Comput Med Imaging Graph* 26: 251-64.
3. Cohen G, Andreasen NC, Alliger R, Arndt S, Kuan J, Yuh WT, et al. (1992): Segmentation techniques for the classification of brain tissue using magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res* 45:33-51.
4. Andreasen NC, Rajarethinam R, Cizadlo T, Arndt S, Swayze VW, 2nd, Flashman LA et al. (1996): Automatic atlas-based volume estimation of human brain regions from MR images. *J Comput Assist Tomogr* 20:98-106.
5. Harris G, Andreasen NC, Cizadlo T, Bailey JM, Bockholt HJ, Magnotta VA, et al. 1999: Improving tissue classification in MRI: a three-dimensional multispectral discriminant analysis method with automated training class selection. *J Comput Assist Tomogr* 23: 144-54.
6. Magnotta VA, Heckel D, Andreasen NC, Cizadlo T, Corson PW, Ehrhardt JC, et al. (1999): Measurement of brain structures with artificial neural networks: two- and three-dimensional applications. *Radiology* 211:781-90.
7. Crespo-Facorro B, Roiz-Santianez R, Pelayo-Teran JM, Gonzalez-Blanch C, Perez-Iglesias R, Gutierrez A, et al. (2007): Caudate nucleus volume and its clinical and cognitive correlations in first episode schizophrenia. *Schizophr Res* 91:87-96.
8. Crespo-Facorro B, Roiz-Santianez R, Pelayo-Teran JM, Rodriguez-Sanchez JM, Perez-Iglesias R, Gonzalez-Blanch C, Tordesillas-Gutierrez D, et al. (2007): Reduced thalamic volume in first-episode non-affective psychosis: correlations with clinical variables, symptomatology and cognitive functioning. *Neuroimage* 35:1613-23.

## **4.2. Reducción global y regional del grosor cortical en primeros episodios psicóticos: relaciones con variables clínicas y cognitivas**

### **4.2.1. Resumen en castellano del artículo**

#### **INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS**

La evidencia indica que la esquizofrenia está asociada con anomalías corticales estructurales. Tanto el grosor, como el área de la superficie cortical ofrecen importante información acerca de los procesos de desarrollo del cerebro y de la estructura cortical. En esquizofrenia, se ha encontrado una reducción del grosor cortical tanto en primeros episodios como en pacientes crónicos. Estas anomalías del grosor cortical parecen seguir un patrón distinto en los surcos y en los giros corticales. Los efectos de la edad, sexo, diagnóstico, lateralidad y medicación antipsicótica ha sido explorada con resultados inconclusos.

Los objetivos del presente estudio fueron: 1. Investigar las anomalías corticales en primeros episodios de esquizofrenia y ver estudiar una posible asociación con el efecto de la enfermedad, el sexo, la edad o la lateralidad, 2. Examinar si las anomalías corticales están asociadas a características clínicas y cognitivas propias de la enfermedad.

#### **MÉTODO**

Los datos fueron obtenidos de los pacientes evaluados e incluidos en el programa PAFIP que se sometieron a un estudio de resonancia magnética, desde febrero de 2001 a diciembre de 2007. Sólo los pacientes con una resonancia magnética con

una calidad suficiente para el análisis fueron incluidos en el estudio. Un grupo de 83 sujetos sanos (control) fue reclutado a través de anuncios en la comunidad.

Los pacientes fueron evaluados al inicio de la inclusión, antes del inicio de tratamiento, con las escalas SAPS y SANS calculando a partir de ellas las dimensiones psicótica, desorganizada y negativa. Se evaluó la edad de inicio y la Duración de Psicosis sin Tratar (DUP) mediante una entrevista semiestructurada.

Los datos cognitivos de los pacientes se obtuvieron después de la estabilización de los síntomas psicóticos para maximizar la colaboración del paciente y evitar los efectos del estado psicótico. Para este estudio se seleccionaron cinco dominios cognitivos: funciones ejecutivas, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, atención, y memoria visual.

Todas las RM fueron adquiridas mediante un escáner de 1.5 Tesla Signa GE (Milwaukee, WI) en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Las imágenes fueron procesadas utilizando el software BRAINS2. En este estudio fueron examinados el grosor y el área de la superficie cortical.

Para examinar diferencias en las regiones estudiadas se realizaron análisis de covarianza (ANCOVA) de medidas repetidas. Para el principal análisis, los factores entre-sujeto fueron grupo (paciente y control) y sexo, y como factor intra-sujeto (factor de medida repetida) se utilizó el hemisferio (derecho e izquierdo). El grosor y el área de la superficie cortical fueron utilizados como variable dependiente. La edad fue incluida como covariable. La especificidad de las anomalías corticales entre los distintos diagnósticos fue examinada como análisis secundario utilizando como factor entre-sujeto los tres grupo diagnósticos: esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme,

psicosis no esquizoafectiva. Los análisis fueron repetidos utilizando solamente los sujetos diestros. Coeficientes de correlación de Pearson fueron utilizados para examinar la relación entre las variables morfométricas y las variables clínicas y cognitivas. Las variables edad y sexo fueron incluidas como covariables en estos análisis.

## RESULTADOS

Los pacientes mostraron un descenso significativo del grosor cortical total cerebral ( $F = 13.54$ ,  $d = -0.62$ ,  $p < 0.001$ ). Este descenso fue también significativo en los lóbulos frontal, parietal y temporal (todas las  $p < 0.037$ , todas las  $d < -0.38$ ). No se encontraron interacciones significativas entre las variables grupo y sexo (todas las  $p > 0.114$ ). En el grupo de pacientes, no se encontraron diferencias significativas entre los distintos grupos diagnósticos. No se encontraron asociaciones significativas entre las variables clínicas y premorbidas y las variables morfométricas. Sin embargo, en los pacientes se encontró una correlación significativa negativa entre la variable cognitiva atención y grosor cortical total ( $r = -0.24$ ,  $p = 0.021$ ) y parietal ( $r = -0.27$ ,  $p = 0.009$ ). Los datos revelaron un patrón similar en la asociación de grosor cortical y edad entre los pacientes y los sujetos control.

## CONCLUSIÓN

En el presente estudio, observamos diferencias en el grosor cortical entre pacientes con un primer episodio psicótico y sujetos control. El hecho de que una reducción del grosor cortical ya esté presente en las primeras fases de la enfermedad, y de que estas anomalías sean independientes de variables confusoras, ofrece indicios para que puedan ser utilizadas como un marcador biológico de la enfermedad y, por lo tanto, su valor como endofenotipos del neurodesarrollo debiera ser evaluado. Futuros

---

estudios debieran centrarse en esclarecer la influencia de distintos mecanismos neurobiológicos (disminución celular, disminución de la arborización dendrítica o alteraciones de los fascículos de la materia blanca) asociados con la reducción del grosor cortical en esquizofrenia.

---

**4.2.2. Separata del artículo**

*Global and regional cortical thinning in first-episode psychosis patients: relationships with clinical and cognitive features*

B. Crespo-Facorro, R. Roiz-Santiáñez, R. Pérez-Iglesias, J. M. Rodríguez-Sánchez, I. Mata, D. Tordesillas-Gutierrez, E. Sánchez, R. Tabarés-Seisdedos, N. Andreasen, V. Magnotta and J. L. Vázquez-Barquero

**Psychological Medicine.** Volume 41 / Issue 07 / July 2011, pp 1449-1460

DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S003329171000200X>

### 4.2.3. Material suplementario del artículo

**Table 1. Measures of cortical measurements in the the different diagnostic groups .**

	Schizophrenia (N=82)		Schizofreniform (N=36)		d	Other psychosis (N=24)		d	group	
	Mean	SD	Mean	SD		Mean	SD		F	p
Surface area	171253.94	17878.66	175691.31	20961.01	0.23	171783.47	15398.79	0.03	0.507	0.604
Total cortical thickness	3.97	0.35	4.01	0.33	0.10	3.94	0.30	-0.10	10.217	0.299
Gyral cortical thickness	4.36	0.46	4.42	0.43	0.14	4.26	0.35	-0.24	20.059	0.132
Sulcal cortical thickness	3.46	0.27	3.45	0.27	-0.02	3.53	0.31	0.25	0.440	0.645
<b>Frontal Lobe</b>										
Total cortical thickness	4.21	0.42	4.24	0.35	0.08	4.22	0.38	0.02	0.207	0.813
Gyral cortical thickness	4.66	0.53	4.73	0.43	0.14	4.61	0.46	-0.10	0.924	0.399
Sulcal cortical thickness	3.50	0.34	3.48	0.33	-0.05	3.64	0.37	0.39	10.444	0.240
<b>Parietal Lobe</b>										
Total cortical thickness	3.70	0.34	3.76	0.37	0.16	3.65	0.24	-0.18	10.532	0.220
Gyral cortical thickness	4.03	0.46	4.12	0.51	0.18	3.91	0.28	-0.32	20.512	0.085
Sulcal cortical thickness	3.33	0.30	3.35	0.31	0.06	3.36	0.30	0.11	0.012	0.988
<b>Temporal Lobe</b>										
Total cortical thickness	4.25	0.44	4.24	0.41	-0.02	4.17	0.38	-0.19	0.975	0.380
Gyral cortical thickness	4.82	0.58	4.83	0.56	0.02	4.68	0.47	-0.27	10.595	0.207
Sulcal cortical thickness	3.51	0.32	3.46	0.35	-0.14	3.55	0.37	0.13	0.543	0.582
<b>Occipital Lobe</b>										
Total cortical thickness	3.15	0.32	3.23	0.29	0.24	3.11	0.26	-0.13	10.248	0.290
Gyral cortical thickness	2.99	0.40	3.08	0.39	0.24	2.90	0.33	-0.22	10.662	0.194
Sulcal cortical thickness	3.36	0.31	3.40	0.26	0.17	3.35	0.26	-0.01	0.417	0.660

Cohen's d calculated respect to the schizophrenia group.  
 Surface area (mm<sup>2</sup>), thickness (mm).  
 Covariates: age and ICV.

### **4.3. Estudio longitudinal (3 años) de imagen por resonancia magnética en pacientes con un primer episodio de trastornos del espectro de esquizofrenia**

#### **4.3.1. Resumen en castellano del artículo**

#### **INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS**

Los estudios realizados de RM permiten evidenciar que la esquizofrenia está asociada con alteraciones estructurales cerebrales que están ya presentes en las primeras fases de la enfermedad. Sin embargo, existe controversia sobre si las alteraciones observadas al inicio de la enfermedad permanecen estáticas o cambian durante el curso de la enfermedad. Mientras que algunos estudios longitudinales de RM han mostrado una pérdida progresiva de volumen cerebral, otros no han encontrado dicha pérdida. Se podría esperar que una pérdida progresiva de volumen cerebral estuviera asociada a un empeoramiento clínico y funcional durante los primeros años de psicosis. Sin embargo, estudios longitudinales en esquizofrenia han observado que la enfermedad no sigue un curso degenerativo en un porcentaje significativo de pacientes. El hecho de que solo el 55-60% de los pacientes que sufren un primer episodio psicótico presenten una discapacidad funcional a largo plazo, nos hace dudar de la existencia de un proceso neuropatológico progresivo en todos los pacientes. En línea con esta idea, déficits cognitivos que son características fundamentales de la enfermedad y que están asociados a medidas de estructuras cerebrales no empeoran durante el curso de la enfermedad.

Los objetivos del presente estudio fueron: 1. Investigar si las alteraciones volumétricas cerebrales progresan después de un primer episodio psicótico, 2.

Determinar si los posibles cambios progresivos del volumen cerebral pueden estar relacionados con la evolución clínica, cognitiva y funcional.

## **MÉTODO**

Los datos fueron obtenidos de los pacientes evaluados e incluidos en el programa PAFIP que se sometieron a un estudio de resonancia magnética, desde febrero de 2001 a diciembre de 2007. Las evaluaciones clínicas, cognitivas y de RM se realizaron al inicio de la inclusión del programa, al año y a los tres años. Sólo los pacientes con al menos dos resonancia magnética con calidad suficiente para el análisis fueron incluidos en el estudio. 109 pacientes con un trastorno del espectro de la esquizofrenia y 76 sujetos sanos (control) fueron incluidos en este estudio.

Los pacientes fueron evaluados con las escalas SAPS y SANS calculando a partir de ellas las dimensiones psicótica, desorganizada y negativa. Se evaluó la edad de inicio y la Duración de Psicosis sin Tratar (DUP) mediante una entrevista semiestructurada.

Los datos cognitivos de los pacientes se obtuvieron después de la estabilización de los síntomas psicóticos para maximizar la colaboración del paciente y evitar los efectos del estado psicótico. Para este estudio se utilizaron las diferencias entre la evaluación a los tres años y la evaluación inicial de seis dominios cognitivos: memoria verbal, funciones ejecutivas, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, atención, y memoria visual.

Todas las RM fueron adquiridas mediante un escáner de 1.5 Tesla Signa GE (Milwaukee, WI) en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Las imágenes

fueron procesadas utilizando el software BRAINS2. En este estudio fueron examinados los volúmenes de tejido cerebral (sustancia gris + sustancia blanca), de sustancia gris cerebral, de sustancia blanca cerebral, los volúmenes de materia gris de los lóbulos cerebrales y de regiones subcorticales (tálamo, caudado y putamen) y los volúmenes de los ventrículos laterales y del líquido cefalorraquídeo .

Para examinar la diferencia en los cambios de volúmenes entre pacientes y controles durante los tres intervalos de tiempo, se utilizó un modelo lineal mixto (LMM). La variable sujeto fue tratada como efecto aleatorio para tener en cuenta las correlaciones intra-sujeto en los volúmenes cerebrales. El tiempo de evaluación (basal, 1 año, 3 años) de la RM fue incluido como medida repetida. Las variables diagnóstico (paciente, control), sexo, edad al realizar la primera RM, volumen intracraneal, y la interacción entre diagnóstico y tiempo de evaluación fueron utilizadas como variables independientes o predictoras del volumen de las distintas regiones cerebrales estudiadas. Un modelo similar fue utilizado para examinar si los cambios en los volúmenes cerebrales pudieran estar mediados por la funcionalidad.

Las relaciones entre los cambios de volumen cerebral durante el periodo de 3 años y los cambios clínicos y cognitivos en ese mismo intervalo de tiempo fueron examinados utilizando coeficientes de correlación de Pearson. Las variables edad y volumen intracraneal fueron utilizadas como covariables. Estos análisis de correlación fueron ajustados mediante la corrección de Bonferroni.

## **RESULTADOS**

Los pacientes mostraron un menor descenso en el volumen del núcleo caudado que los controles durante el periodo de seguimiento ( $F(1,307.3) = 2.12, p = 0.035$ ). No

se encontraron diferencias significativas entre los pacientes y los controles en los cambios de volumen en el resto de regiones cerebrales estudiadas durante el periodo de seguimiento. No se encontró asociación significativa entre los cambios clínicos y cognitivos y los cambios del volumen cerebral durante los tres años de seguimiento del estudio.

## **CONCLUSIÓN**

Puede que las alteraciones cerebrales que han sido consistentemente observadas en las primeras fases de las psicosis no afectivas no se acentúen, al menos durante los primeros años de la enfermedad. Estos resultados, junto con estudios longitudinales clínicos y cognitivos indicando que el deterioro permanece estable una vez que hace su aparición, sugieren una percepción menos pesimista de la enfermedad.

---

**4.3.2. Separata del artículo**

## Psychological Medicine

<http://journals.cambridge.org/PSM>

Additional services for *Psychological Medicine*:

Email alerts: [Click here](#)

Subscriptions: [Click here](#)

Commercial reprints: [Click here](#)

Terms of use : [Click here](#)



## Three-year longitudinal population-based volumetric MRI study in first-episode schizophrenia spectrum patients

R. Roiz-Santiáñez, R. Ayesa-Arriola, D. Tordesillas-Gutiérrez, V. Ortiz-García de la Foz, R. Pérez-Iglesias, A. Pazos, E. Sánchez and B. Crespo-Facorro

Psychological Medicine / FirstView Article / September 2013, pp 1 - 14  
DOI: 10.1017/S0033291713002365, Published online: 26 September 2013

Link to this article: [http://journals.cambridge.org/abstract\\_S0033291713002365](http://journals.cambridge.org/abstract_S0033291713002365)

### How to cite this article:

R. Roiz-Santiáñez, R. Ayesa-Arriola, D. Tordesillas-Gutiérrez, V. Ortiz-García de la Foz, R. Pérez-Iglesias, A. Pazos, E. Sánchez and B. Crespo-Facorro Three-year longitudinal population-based volumetric MRI study in first-episode schizophrenia spectrum patients. Psychological Medicine, Available on CJO 2013 doi:10.1017/S0033291713002365

Request Permissions : [Click here](#)

*Three-year longitudinal population-based volumetric MRI study in first-episode schizophrenia spectrum patients*

R. Roiz-Santiáñez, R. Ayesa-Arriola, D. Tordesillas-Gutiérrez, V. Ortiz-García de la Foz, R. Pérez-Iglesias, A. Pazos, E. Sáncheza and B. Crespo-Facorro

**Psychological Medicine.** Volume 44 / Issue 08 / June 2014, pp 1591-1604

DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291713002365>

### **4.3.3. Material suplementario del artículo**

S 1. Volumes (cc) for the brain regions studied and volume changes between time points

	Patients										Healthy Subjects									
	Basal (n=109)		1-Year Follow-Up (n=97)				3-Year Follow-Up (n=83)				Basal (n=76)		1-Year Follow-Up (n=71)				3-Year Follow-Up (n=55)			
	Mean	SD	Mean	SD	% change (1)	SD	Mean	SD	% change (2)	SD	Mean	SD	Mean	SD	% change (3)	SD	Mean	SD	% change (4)	SD
Total brain tissue	1283.52	131.77	1275.36	130.86	-.68	1.87	1271.40	135.60	-1.19	2.12	1309.47	125.04	1309.87	126.10	-.07	1.33	1279.29	128.60	-1.12	1.54
Total GM	776.07	83.29	767.01	82.73	-1.42	2.18	760.75	81.43	-2.00	2.29	792.37	72.05	788.48	67.74	-.40	2.13	770.06	70.75	-1.79	2.03
Frontal GM	259.85	27.98	259.67	29.35	-.33	3.50	255.27	29.72	-1.66	4.03	263.85	27.27	264.14	26.74	.34	2.51	260.08	28.54	-0.98	3.06
Temporal GM	154.55	18.29	150.72	18.97	-2.61	4.96	152.02	18.95	-2.09	3.58	155.67	16.96	154.27	16.27	-.94	3.38	150.86	16.62	-1.87	3.81
Parietal GM	137.79	17.06	135.78	16.74	-1.47	3.34	135.27	16.37	-1.68	4.21	141.50	13.18	140.57	12.73	-.49	3.05	137.94	12.30	-1.17	3.39
Occipital GM	64.54	10.31	65.30	11.44	1.24	10.26	62.95	9.99	-1.70	10.52	68.28	9.62	67.18	9.86	-1.12	8.26	66.80	9.84	-1.95	6.92
Total WM	507.45	63.01	508.36	59.60	.60	4.08	510.66	65.62	0.22	4.87	517.10	64.41	521.39	67.72	.49	2.77	509.23	67.01	-0.04	3.21
Frontal WM	169.05	22.36	167.45	21.99	-.67	4.33	167.28	23.08	-1.49	5.13	172.78	26.25	172.45	27.32	-.38	3.15	167.13	26.12	-1.51	3.26
Temporal WM	70.97	11.01	69.96	10.10	-.89	4.29	71.86	11.18	0.35	5.72	69.68	10.67	70.08	10.90	.27	3.85	66.73	11.39	0.16	4.34
Parietal WM	112.59	14.97	112.67	14.67	.54	5.34	113.02	14.41	0.02	6.08	115.76	15.64	117.02	16.05	.67	3.92	112.60	14.78	-0.70	3.64
Occipital WM	58.59	10.87	61.33	12.19	5.27	12.95	58.87	10.15	1.66	9.57	61.72	11.16	63.78	11.14	2.95	6.89	61.25	10.52	0.66	6.93
Sulcal CSF	50.26	23.06	50.41	24.22	2.97	30.14	55.67	28.74	8.85	32.65	39.34	20.55	39.19	19.02	.62	23.74	41.90	21.52	10.83	31.79
LV	14.68	6.69	14.40	6.13	.85	11.55	15.56	7.69	3.16	15.42	12.67	6.41	13.06	6.83	1.32	8.35	12.02	4.47	3.39	12.38
Thalamus	12.00	1.41	11.87	1.36	-2.49	5.59	11.49	1.42	-3.17	6.41	12.50	1.32	12.29	1.20	-2.46	6.10	11.92	1.20	-3.24	4.15
Caudate	5.46	.86	5.35	.87	-1.49	5.69	5.32	.87	-2.56	5.04	5.58	.81	5.52	.79	-1.56	3.80	5.27	.81	-3.84	3.72

(1) % volume change for the 97 patients who completed the 1 year follow-up scan

(2) % volume change for the 83 patients who completed the 3 year follow-up scan

(3) % volume change for the 71 healthy subjects who completed the 1 year follow-up scan

(4) % volume change for the 55 healthy subjects who completed the 3 year follow-up scan

## S2. Correlations between brain volume change and premorbid variables

Brain Region of Interest	DUP		DUI		DPP	
	r	p	r	p	r	p
Total brain tissue	0.086	0.444	0.170	0.129	0.149	0.183
Total GM	0.156	0.165	<b>0.219</b>	<b>0.050</b>	0.158	0.158
Frontal GM	-0.065	0.563	-0.028	0.801	0.013	0.908
Temporal GM	0.194	0.083	<b>0.289</b>	<b>0.009</b>	0.218	0.051
Parietal GM	0.068	0.545	0.036	0.749	-0.006	0.960
Occipital GM	0.038	0.738	-0.045	0.692	-0.084	0.454
Total WM	-0.012	0.918	0.025	0.828	0.039	0.727
Frontal WM	0.011	0.926	0.098	0.384	0.115	0.306
Temporal WM	0.054	0.635	-0.033	0.771	-0.081	0.470
Parietal WM	0.084	0.456	0.130	0.247	0.101	0.371
Occipital WM	0.016	0.885	0.108	0.336	0.124	0.271
Sulcal CSF	0.085	0.451	-0.048	0.671	-0.124	0.271
LV	0.059	0.602	-0.019	0.865	-0.068	0.547
Thalamus	<b>0.240</b>	<b>0.032</b>	0.082	0.468	-0.076	0.505
Caudate	0.031	0.787	0.110	0.333	0.114	0.312

Bonferroni adjustment was set to 0.001.

Abbreviations: DUP, duration of untreated psychosis ; DUI, duration of untreated illness; DPP, duration of of untreated prodromic period; GM, grey matter; WM, white matter; CSF, cerebrospinal fluid; LV, lateral ventricles

## S 3. Correlations between brain volume change and clinical improvement

Brain Region of Interest	SANS		SAPS		Negative		Psychotic		Disorganize	
	r	p	r	p	r	P	r	P	r	P
Total brain tissue	0.067	0.562	0.048	0.678	0.142	0.214	-0.047	0.681	<b>0.269</b>	<b>0.017</b>
Total GM	0.056	0.623	0.144	0.208	0.021	0.856	0.115	0.315	0.106	0.354
Frontal GM	0.113	0.326	0.108	0.345	0.139	0.224	0.052	0.653	0.179	0.118
Temporal GM	0.120	0.294	0.099	0.387	0.089	0.438	0.067	0.560	0.146	0.202
Parietal GM	-0.029	0.799	0.069	0.546	-0.006	0.959	0.106	0.355	-0.019	0.869
Occipital GM	-0.174	0.128	-0.180	0.115	-0.125	0.277	-0.126	0.271	-0.103	0.371
Total WM	0.022	0.847	-0.047	0.682	0.132	0.250	-0.130	0.255	0.194	0.088
Frontal WM	0.033	0.771	-0.046	0.688	0.095	0.409	-0.141	0.218	0.165	0.150
Temporal WM	0.030	0.792	-0.034	0.771	0.206	0.071	-0.105	0.359	0.164	0.153
Parietal WM	-0.037	0.749	-0.077	0.504	0.032	0.783	-0.133	0.245	0.217	0.057
Occipital WM	0.096	0.402	0.178	0.118	0.020	0.860	0.104	0.363	0.105	0.358
Sulcal CSF	-0.003	0.981	-0.029	0.803	-0.135	0.238	0.048	0.674	-0.190	0.097
LV	0.145	0.207	<b>0.228</b>	<b>0.046</b>	-0.013	0.913	<b>0.229</b>	<b>0.045</b>	-0.149	0.196
Thalamus	-0.117	0.310	-0.074	0.521	-0.125	0.279	-0.054	0.642	-0.010	0.932
Caudate	<b>0.275</b>	<b>0.016</b>	0.121	0.294	0.008	0.945	0.082	0.478	0.065	0.575

*Bonferroni* adjustment was set to 0.0007.

Abbreviations: GM, grey matter; WM, white matter; CSF, cerebrospinal fluid; LV, lateral ventricles

**S 4. Correlations between brain volume change and cognitive improvement**

Brain Region of Interest	Verbal memory		Visual memory		Executive function		Working memory		Speed of processing		Attention					
	avltot		avldi		fcrd		tmtb		fasc		waisdi		waiscn		cptco	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Total brain tissue	-0.105	0.452	0.067	0.630	<b>0.290</b>	<b>0.033</b>	-0.004	0.975	-0.086	0.537	-0.023	0.866	-0.224	0.103	-0.091	0.562
Total GM	0.141	0.308	0.087	0.534	0.107	0.443	-0.054	0.700	-0.177	0.200	-0.175	0.207	-0.179	0.196	0.069	0.660
Frontal GM	-0.023	0.868	0.055	0.695	0.038	0.786	-0.125	0.374	-0.140	0.314	-0.160	0.248	-0.073	0.602	0.075	0.633
Temporal GM	0.044	0.752	0.088	0.529	0.119	0.391	0.042	0.768	-0.151	0.274	0.001	0.992	-0.243	0.077	-0.117	0.455
Parietal GM	0.141	0.309	0.040	0.776	0.045	0.749	-0.076	0.588	-0.135	0.331	-0.110	0.427	-0.014	0.922	0.255	0.099
Occipital GM	0.092	0.507	-0.084	0.547	-0.037	0.792	-0.077	0.585	0.023	0.867	-0.128	0.358	0.080	0.567	0.203	0.191
Total WM	-0.240	0.081	0.007	0.961	0.249	0.070	0.071	0.611	0.038	0.786	0.107	0.440	-0.129	0.353	-0.198	0.203
Frontal WM	-0.198	0.152	-0.003	0.984	0.252	0.067	0.073	0.605	0.036	0.795	0.148	0.287	-0.086	0.534	-0.259	0.094
Temporal WM	-0.033	0.813	0.053	0.701	-0.014	0.922	-0.063	0.653	-0.001	0.994	0.065	0.639	-0.043	0.756	-0.041	0.793
Parietal WM	-0.168	0.223	-0.012	0.929	<b>0.318</b>	<b>0.019</b>	0.233	0.093	0.075	0.589	0.201	0.145	-0.100	0.473	-0.203	0.193
Occipital WM	<b>-0.271</b>	<b>0.048</b>	0.040	0.777	0.198	0.152	0.063	0.656	0.077	0.579	-0.020	0.885	-0.185	0.182	-0.176	0.259
Sulcal CSF	0.073	0.600	-0.103	0.460	-0.157	0.258	-0.067	0.635	-0.029	0.834	-0.107	0.442	-0.076	0.584	0.117	0.455
LV	0.020	0.889	0.063	0.655	-0.114	0.416	-0.129	0.360	0.031	0.826	-0.212	0.127	-0.127	0.364	0.089	0.574
Thalamus	0.073	0.600	-0.075	0.589	0.111	0.424	0.045	0.750	0.022	0.875	0.237	0.084	0.016	0.910	0.103	0.512
Caudate	0.016	0.908	-0.023	0.869	0.213	0.127	0.028	0.841	-0.055	0.697	-0.069	0.623	-0.189	0.174	0.165	0.295

*Bonferroni* adjustment was set to 0.0006.

Abbreviations: GM, grey matter; WM, white matter; CSF, cerebrospinal fluid; LV, lateral ventricles; avltot, Rey Auditory Verbal Learning Test total number of words recalled; avldi, Rey Auditory Verbal Learning Test number of words recalled from the list after delay period; fcrd, Rey Complex Figure test long term recall measure; tmtb, Trail Making Test B time to complete; fasc, fluency test number of words in time limit; waisdi, WAIS III-Backward Digits total score; waiscn, WAIS III-Digit Symbol total score; cptco, Continuous Performance Test Degraded-Stimulus total number of correct responses

#### **4.4. Ausencia de progresión en las alteraciones de grosor cortical en pacientes con esquizofrenia: un estudio longitudinal de 3 años de imagen por resonancia magnética en primeros episodios**

##### **4.4.1. Resumen en castellano del artículo**

### **INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS**

La evidencia indica que la esquizofrenia está asociada con anomalías corticales estructurales, las cuales pudieran preceder a la aparición clínica de la enfermedad. Estos hallazgos, entre otros, apoyarían la teoría del neurodesarrollo de la esquizofrenia. El grosor cortical cerebral ofrece importante información acerca de los procesos de desarrollo del cerebro. Diversos estudios han mostrado una reducción significativa del grosor cortical tanto en las primeras fases de la esquizofrenia como en pacientes crónicos. En sujetos sanos, hay una reducción del grosor cortical con la edad que podría estar asociado a un empeoramiento cognitivo. Sin embargo, hay pocos estudios que hayan examinado longitudinalmente el grosor cortical cerebral en esquizofrenia, y los efectos de posibles factores de confusión no han sido estudiado exhaustivamente.

Los objetivos del presente estudio fueron: 1. Investigar el patrón de cambio del grosor cortical cerebral con el tiempo en pacientes con un primer episodio psicótico comparado con sujetos sanos, 2. Determinar si los cambios en grosor cortical pudieran estar relacionados con la evolución clínica, cognitiva y funcional.

### **MÉTODO**

Los datos fueron obtenidos de los pacientes evaluados e incluidos en el programa PAFIP que se sometieron a un estudio de resonancia magnética, desde febrero

de 2001 a diciembre de 2007. Las evaluaciones clínicas, cognitivas y de RM se realizaron al inicio de la inclusión del programa, al año y a los tres años. Sólo los pacientes con al menos dos resonancia magnéticas con calidad suficiente para el análisis fueron incluidos en el estudio (109). 76 sujetos sanos (control) fueron también incluidos en este estudio.

Los pacientes fueron evaluados con las escalas SAPS y SANS calculando a partir de ellas las dimensiones psicótica, desorganizada y negativa. Se evaluó la edad de inicio y la Duración de Psicosis sin Tratar (DUP) mediante una entrevista semiestructurada.

Los datos cognitivos de los pacientes se obtuvieron después de la estabilización de los síntomas psicóticos para maximizar la colaboración del paciente y evitar los efectos del estado psicótico. Para este estudio se utilizaron las diferencias entre la evaluación a los tres años y la evaluación inicial de seis dominios cognitivos: memoria verbal, funciones ejecutivas, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, atención, y memoria visual.

Todas las RM fueron adquiridas mediante un escáner de 1.5 Tesla Signa GE (Milwaukee, WI) en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Las imágenes fueron procesadas utilizando el software BRAINS2. En este estudio se examinó el grosor cortical cerebral (total, lóbulo frontal, temporal, parietal y occipital).

Para examinar los cambios de grosor cortical cerebral durante los tres intervalos de tiempo, se utilizó un modelo lineal mixto (LMM). La variable sujeto fue tratada como efecto aleatorio para tener en cuenta las correlaciones intra-sujeto en el grosor cortical. El tiempo de evaluación (basal, 1 año, 3 años) de la RM fue incluido

como medida repetida. Las variables diagnóstico (paciente, control), sexo, edad al realizar la primera RM, y la interacción entre diagnóstico y tiempo de evaluación fueron utilizadas como variables independientes o predictoras del grosor cortical cerebral. Un modelo similar fue utilizado para examinar si los cambios en el grosor cortical pudieran estar mediados por la funcionalidad.

Como análisis complementario, se realizó un análisis de covarianza (ANCOVA) de medidas repetidas para cada variable dependiente (grosor cortical total, frontal, parietal, temporal y occipital). La variable grupo (paciente, control) fue incluida como factor inter-sujeto, y la variable tiempo (basal, 1 año, 3 años) fue incluida como medida repetida.

Las relaciones entre los cambios de grosor cortical cerebral durante el periodo de 3 años y los cambios clínicos y cognitivos en ese mismo intervalo de tiempo fueron examinados utilizando coeficientes de correlación de Pearson. La edad fue utilizada como covariable. Estos análisis de correlación fueron ajustados mediante la corrección de Bonferroni.

## **RESULTADOS**

Se encontró un efecto significativo en la interacción entre el diagnóstico (paciente, control) y el tiempo de evaluación (basal, 1 año, 3 años) en el grosor cortical total ( $F(1,309.1) = 4.60, p = 0.033$ ) y el grosor cortical del lóbulo frontal ( $F(1,310.6) = 5.30, p = 0.022$ ) mostrando los pacientes una menor reducción en ambos casos. No se encontró asociación significativa entre los cambios clínicos y cognitivos y los cambios del grosor cortical cerebral durante los tres años de seguimiento del estudio.

---

## CONCLUSIÓN

Las alteraciones de grosor cortical cerebral en esquizofrenia no sufren un progreso ineludible, al menos durante los primeros años de la enfermedad. Distintos factores modificables (medicación, abuso de sustancias, estilo de vida, estrés) podrían explicar, el menos en parte, las alteraciones del grosor cortical hallados en las primeras fases de la enfermedad. Esto sugiere la importancia de implementar acciones prácticas que ayuden a modificar y mejorar dichos factores durante el curso de la enfermedad.

---

**4.4.2. Separata del artículo**

Number of words in abstract: 253, Number of words in manuscript: 3310, Number of tables: 3, Number of Figures: 1, Number of Supplements: 1

**Title: No progression of the alterations in the cortical thickness of individuals with schizophrenia: A three-year longitudinal MRI study of first-episode patients**

Roberto Roiz-Santiañez, Victor Ortiz-García de la Foz, Rosa Ayesa-Arriola, Diana Tordesillas-Gutiérrez, Ricardo Jorge, Noemi Varela-Gómez, Paula Suárez-Pinilla, Aldo Córdova-Palomera, José María Navasa Melado, Benedicto Crespo-Facorro

**Summary**

**Background:** Cortical thickness measurement offers an index of brain development processes. In healthy individuals, cortical thickness is reduced with increasing age and is related to cognitive decline. Cortical thinning has been reported in schizophrenia. Whether cortical thickness changes differently over time in patients and its impact on outcome remains unanswered.

**Methods:** Data were examined from 109 patients and 76 healthy controls drawn from the Santander Longitudinal Study of first-episode schizophrenia (PAFIP) for whom adequate structural MRI data were available (N=491 scans). Clinical and cognitive assessments and MRIs were acquired at three regular time points during a three-year follow-up period. We investigated likely progressive cortical thickness changes in schizophrenia during the first three years after initiating antipsychotic treatment. The effects of cortical thickness changes on cognitive and clinical variables were also examined along with the impact of potential confounding factors.

**Findings:** There were significant diagnoses by scan time interaction main effects for total cortical thickness ( $F(1,309.1) = 4.60, p = 0.033$ ) and frontal cortical thickness ( $F(1,310.6) = 5.30, p = 0.022$ ), reflecting a lesser thinning over time in patients. Clinical and cognitive outcome was not associated with progressive cortical changes during the early years of the illness.

**Interpretation:** Cortical thickness abnormalities do not unswervingly progress, at least throughout the first years of the illness. Modifiable factors (i.e., medication, substance abuse, lifestyle, and stress) may partly account for cortical thickness abnormalities, suggesting the importance of implementing practical actions that may modify and improve them over the course of the illness.

**Funding:** Instituto de Salud Carlos III

**Department of Psychiatry, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla/Universidad de Cantabria-IDIVAL, Santander, Spain** (Roberto Roiz-Santiañez, Victor Ortiz-García de la Foz, Rosa Ayesa-Arriola, Noemi Varela-Gómez, Paula Suárez-Pinilla, Benedicto Crespo-Facorro), **Cybersam (Centro Investigación Biomédica en Red Salud Mental), Madrid, Spain** (Roberto Roiz-Santiañez, Victor Ortiz-García de la Foz, Rosa Ayesa-Arriola, Diana Tordesillas-Gutiérrez, Paula Suárez-Pinilla, Aldo Córdova-Palomera, Benedicto Crespo-Facorro), **Neuroimaging Unit/Technological Facilities-IDIVAL, Santander, Spain** (Diana Tordesillas-Gutiérrez), **Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Baylor College of Medicine, Houston, TX** (Ricardo Jorge), **Departament de Biologia Animal, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain** (Aldo Córdova-Palomera), **Department of Neuroradiology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla –IDIVAL, Santander, Spain** (José María Navasa Melado)

**Correspondence to:** Roberto Roiz Santiañez, Unidad Investigación Psiquiatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Avda. Valdecilla s/n, 39008, Santander, Spain [rroiz@humv.es](mailto:rroiz@humv.es)

## Introduction

Schizophrenia is a common chronic and disabling brain disorder that is among the world's top ten causes of long-term disability.<sup>1</sup> Imaging and neuropathological investigations have demonstrated brain cortical structural abnormalities that are already present before clinical onset of illness.<sup>2</sup> These imaging findings, among others, have given support to the prevailing hypothesis that schizophrenia is a disorder of neurodevelopment. Cortical thickness offers important information about brain development processes. In animal studies, the overall thickness of cortex is reported to be either stable or to lose approximately 2 % of its volume with age,<sup>3</sup> and changes in frontal and temporal thickness is associated with cognitive decline in aging.<sup>4</sup> Similarly, in healthy individuals, cortical thickness is reduced with increasing age that mediates, in part, cognitive abilities and general intelligence.<sup>5</sup> Based on previous longitudinal MRI studies investigating cortical thickness changes in childhood onset psychosis,<sup>6</sup> and chronic patients,<sup>7-9</sup> it would be expected that first episode patients could have a greater cortical thickness reduction over time. Nonetheless, the likely effect of confounding factors such as antipsychotic medication, stress, smoking and cannabis use or lifestyle on cortical thickness has not been thoroughly analysed in previous studies. Thus, whether the alterations in cortical thickness may progress differently over time in first episode schizophrenia patients and the impact of these changes on outcome remain to be properly addressed. We aim (1) to investigate the pattern of cortical thickness changes over time in a sample of first-episode schizophrenia-spectrum patients compared to healthy control subjects and (2) to determine whether the cortical

thickness changes might substantially influence clinical, cognitive and functional outcome.

## Methods

### Study design and participants

Data for the present investigation were obtained from an ongoing epidemiological and 3-year longitudinal intervention program of first-episode psychosis (PAFIP) conducted at the University Hospital Marques de Valdecilla, Spain.<sup>10</sup> This program was approved by the local institutional review board and conformed to international standards for research ethics. Patients meeting the inclusion criteria and their families provided written informed consent prior to inclusion in the PAFIP.

Patients included in PAFIP from February 2001 to December 2007 were invited to participate in this study. To be eligible, they had to fulfil the following inclusion criteria: 1) age 15-60 years; 2) lived in the catchment area; 3) were experiencing their first episode of psychosis; 4) had no prior treatment with antipsychotic medication or, if previously treated, a total life time of adequate antipsychotic treatment of less than 6 weeks; 5) and met DSM-IV criteria for schizophrenia, schizophreniform disorder, brief psychotic disorder, schizoaffective disorder or not otherwise specified psychosis. Patients were excluded for any of the following reasons: 1) meeting DSM-IV criteria for drug dependence (except nicotine dependence), 2) meeting DSM-IV criteria for mental retardation and 3) having a history of neurological disease or head injury.

Individuals who entered the study received extensive clinical and psychopathological assessments and went through an MRI scan. Clinical and MRI assessments were also completed at 1 year and 3 years, as previously described.<sup>11</sup> For the present longitudinal investigation, only those individuals who

completed at least two MRI scans with high-quality images were included. Thus, 109 patients with a schizophrenia spectrum disorder and a control group of 76 healthy subjects were included in the study. The diagnoses were conducted using the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I) (see supplementary material).

Healthy comparison subjects were recruited from the community through advertisements. They had no past or present psychiatric, neurological, or general medical illness, including substance abuse or significant loss of consciousness, as determined by using an abbreviated version of the Comprehensive Assessment of Symptoms and History.

#### **Procedures**

Clinical symptoms were assessed by using the Brief Psychiatric Rating Scale total (BPRS), the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), and the Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). We also divided psychopathology into three dimensions of symptoms: positive (scores for hallucinations and delusions), disorganised (scores for formal thought disorder, bizarre behaviour and inappropriate affect) and negative (scores for alogia, affective flattening, apathy and anhedonia).

Functionality was evaluated using the global disability item from the Spanish version of Disability Assessment Schedule (DAS). Patients were categorised into two groups: good functionality if 1 or lower in the DAS and deficit functionality if 2 or greater in the DAS at 3 years.

The amount and type of medication being prescribed during the 3-year follow-up period was thoroughly recorded (see supplementary material), as previously described.<sup>11</sup>

Adherence to antipsychotic drugs was assessed by the information obtained from patients and close relatives by the staff (nurse, social worker and psychiatrists) involved in the clinical follow-up. For the present investigation, patients were consensually dichotomised into having a good (defined as patients regularly taking at least 90 % of prescribed medication) or a poor adherence (medium or poor compliance).

Cognitive functioning was evaluated at baseline (14 weeks after inclusion), 6 months, 1 year and 3 years after recruitment. For this investigation, differences between baseline and 3-year follow up measures of 6 cognitive domains were examined: verbal memory, visual memory, executive functions, working memory, speed of processing and attention (see supplementary material). The WAIS III subtest of Vocabulary (number of words generated) was used as a covariate to control the effect of premorbid IQ.

All MRI scans were obtained at the University Hospital of Cantabria using a 1.5 Tesla General Electric SIGNA System (GE Medical Systems, Milwaukee, WI). A MRI protocol (T1, T2 and PD sequences) was designed to optimise discrimination between grey matter, white matter, and cerebrospinal fluid. Processing of the images was performed by using BRAINS2.<sup>12</sup> Detailed information about the MRI sequences and image processing has been previously described,<sup>13</sup> and it can be found in the supplementary material.

#### **Statistical analysis**

A Linear Mixed Model (LMM) was used to compute cortical thickness changes over the three time points. Subject was treated as random effect to take into account within-subject correlations in brain volumes. Scan time was included as repeated measure. Compound symmetry covariance structure for repeated

measures was used in this model. The following variables were included as fixed effects used as independent variables or predictors of cortical thickness for different ROIs: diagnosis (dummy coded), gender, age at initial scan and scan time and group\*scan time interaction.

A similar linear mixed model was used to examine whether cortical thickness changes might be mediated by functionality (WHODAS criteria). Here, diagnosis was replaced by functionality (good functionality: 51 subjects; deficit functionality: 34 subjects).

In addition, a General Linear Model (GLM) repeated-measures procedure was conducted for each dependent variable (total, frontal parietal, temporal and occipital cortical thickness) separately, with group (patient, healthy control) as the between-subject variable and time (baseline, 1-year follow-up and 3-year follow-up) as the within-subject variable. The effects of group, time (longitudinal dimension), and time by group (interaction effect) were examined. Age at initial scan was included as a covariate. This GLM procedure does not handle missing data, so only subjects who completed all the three MRI scans (71 patients and 50 healthy subjects) were included in this analysis.

Relationships between cortical thickness change during the 3-year follow-up period, expressed as percent change, and clinical improvement (score change between the 3-year and baseline measures of SANS, SAPS, negative, positive and disorganised dimensions total scores) were examined using Pearson correlation coefficients with age as a covariate.

Pearson correlation coefficients with age as covariate were used to investigate possible statistical relationships between cortical thickness change and cognitive functioning changes during the 3-year follow-up interval.

A two-tailed  $\alpha$  level of 0.05 was used for statistical testing. A priori, a directional hypothesis was made for the brain measure analyses, thereby lessening the need for Bonferroni corrections. The analyses examining the relationships between the brain measures and clinical and cognitive variables were performed without prespecified hypotheses, and, therefore, Bonferroni adjustments were applied.

### Results

There were no significant differences in the relevant demographic and clinical characteristics between patients (N=109) and healthy subjects (N=76) at intake (all  $P$ s > 0.079) (Table 1). No significant differences between the two groups in age and length of interval between MRIs at any of the two follow-up assessments were noted (Table 2).

Scan time effects were significant for all cortical thickness measures, showing progressive cortical thinning over time in all the brain areas (Table 3). The diagnoses by scan time interactions indicated the brain regions for which patients differ from healthy control subjects over time. There were significant diagnoses by scan time interaction main effects for total cortical thickness ( $F(1,309.1) = 4.60$ ,  $p = 0.033$ ) and frontal cortical thickness ( $F(1,310.6) = 5.30$ ,  $p = 0.022$ ), reflecting a greater thinning over time in the control group. The rate of change over the 3-year follow-up period in the total mean cortical thickness (expressed as a percentage of baseline cortical thickness) was  $-2.61\%$  in controls vs  $-0.50\%$  in patients. The change in the frontal lobe cortical thickness was  $-3.09\%$  in controls vs  $0.24\%$  in patients (Figure 1). Our results did not change significantly when cannabis, alcohol and

tobacco consumption variables were introduced in the analyses as fixed factors.

Supporting the LMM results, the repeated measure GLM analysis revealed that there were significant diagnosis by time interactions in total cortical thickness ( $F(1,116) = 3.84, p = 0.023$ ) and frontal cortical thickness ( $F(1,117) = 3.22, p = 0.042$ ) (eTable 1).

Correlations between cortical thinning and change in cognitive performance over the 3-year follow-up period among patients are shown in the supplementary material (eTable 2). All correlations were seemingly weak (all  $r < 0.34$ ), and after Bonferroni correction, none remained significant.

The analysis of the impact of cortical thickness change and clinical outcome revealed that there was no significant association between cortical thinning and clinical changes at 3 years (eTable 3). Premorbid variables (DUP, DUI, and DPP) were also not associated with cortical thickness change over time (eTable 4). Group by time effects remained similar when only males were analysed. In addition, there were no gender by time (all  $p > 0.393$ ) or gender by group interactions (all  $p > 0.359$ ) when these factors were included in the analyses as fixed factors.

Patients with good and bad functional outcome (DAS criteria) appeared to have a similar pattern of cortical thickness changes over time (all  $p > 0.142$ ).

No significant correlations between variations of body weight change and cortical thinning during the 3-year follow-up period (all Pearson correlation coefficients  $> 0.160$ ) were found.

The investigation of the effect of the amount of antipsychotic treatment on brain cortical thinning indicates that there was no significant correlation between cortical thinning and medication intake during the 3-year scan

interval (all  $p > 0.194$ ). To further study how cortical thickness change may differ according to the amount of antipsychotic treatment, patients were grouped into tertiles of cumulative medication intake: most treatment (358.856 CPZ mg equivalents), intermediate treatment (193.862 CPZ mg equivalents) and least treatment (99.181 CPZ mg equivalents). We conducted an extreme group comparison to contrast cortical thickness change between the most and the least treatment groups. The original linear mixed model was duplicated replacing diagnosis with tertile group membership (most vs least treatment) and included a tertile group X scan time interaction time. There were no significant treatment group (all  $p > 0.232$ ) or treatment group by time interaction effects (all  $p > 0.316$ ).

Finally, we investigated whether cortical thinning might be influenced by antipsychotic medication adherence. No significant effects on adherence were found (all  $p > 0.615$ ). Similarly, there were no significant adherence by time interaction effects during the 3-year follow-up period (all  $p > 0.236$ ).

### Discussion

The main findings of the study were that over a 3-year period: 1 - total and frontal cortical thinning was less pronounced during the early course of the illness in patients compared to healthy subjects; 2 - cortical thinning during the early years of the illness did not appear to really influence the clinical and cognitive outcome in schizophrenia.

Somewhat contrary to our expectations, total and frontal cortical thinning was less pronounced in patients than in healthy control subjects. Although still significantly different, the decreased cortical thickness found at 3 years appears to be less marked than at baseline.

Thus, structural brain alterations observed at the first break are partly reversible during the early course of the illness. Some of the previous structural brain studies in schizophrenia<sup>14, 15</sup> have demonstrated that brain volume reductions present at illness onset may be restorable. Chronic stress,<sup>16</sup> diet,<sup>17</sup> and cognitive activity<sup>18</sup> have been described as modifiable factors that might influence cortical thickness. It has been observed that chronic stress mediates cortical thinning as well as with selective changes of subcortical volumes, with behavioural correlates in the healthy population.<sup>19</sup> Lengthy DUP has been associated with reduced cortical volume,<sup>20</sup> and the likely toxic effect of the stress associated with illness symptomatology has been proposed to be underlying these brain anomalies.<sup>21</sup> The detailed analysis of thickness changes over time in our study reveals that total (0.50 %) and frontal (1.68 %) cortical thickness slightly increased over the first follow-up period (from baseline to 1 year) when patients received higher doses of antipsychotic medication. They demonstrated cortical thickness reduction similar to that of healthy controls during the second follow-up period. Nonetheless, we did not find any significant association between cumulative antipsychotic dose and cortical thickness changes at three years. A recent study investigating the effects of short-term atypical treatment on middle frontal thickness found that patients displayed a significant increase in rostral middle frontal thickness over eight weeks of treatment compared with controls.<sup>22</sup> Atypical antipsychotics may induce neuronal plasticity and synaptic remodelling,<sup>23</sup> which could exert a relative increase in cortical thickness in patients compared with controls by ameliorating the natural age-related cortical thinning observed in healthy individuals.

Cortical thinning has been reported to be less pronounced in chronic patients receiving atypical antipsychotics.<sup>8</sup> In contrast, in a recent study,<sup>24</sup> we found that low doses of haloperidol, risperidone, and olanzapine equally affected grey matter cortical thickness at the medium-term (one year). Previous cross-sectional studies, but not all<sup>25</sup>, found no association between antipsychotic medication and cortical thickness.<sup>26, 27</sup> The majority of the patients in our study had been taking only atypical antipsychotics during the follow-up but switched their initially prescribed medication several times during the 3-year follow-up period.<sup>28</sup> Therefore, a valid investigation of the effect of different types of antipsychotics on cortical thickness changes was not viable. Only three previous studies<sup>7-9</sup> have evaluated cortical thickness longitudinally in chronic schizophrenia, and the results have been inconclusive. Excessive cortical thinning over time in widespread areas on the cortical mantle, most pronounced in frontal and temporal cortex areas has been described in schizophrenia patients.<sup>7, 8</sup> In contrast, Nesvag and colleagues<sup>9</sup> reported a similar pattern of cortical thinning over time in patients and healthy subjects. The mean duration of illness at baseline among patients was above 11 years in those three studies. Factors commonly associated with illness chronicity, i.e., cognitive and physical inactivity and obesity, may account for these discrepancies between studies. Supporting our results, previous cross-sectional studies have found a similar effect of age on cortical thickness in patients compared with controls,<sup>13, 29</sup> suggesting that the reduction of cortical thickness in schizophrenia might not be progressive over the course of the illness.

An important question related to brain structural changes over time is whether they could have a major impact in clinical and cognitive outcome. In the present investigation, we failed to demonstrate a significant association between changes in cortical thickness and clinical outcome. This is in line with the results of some recent studies,<sup>7, 24, 30</sup> but it contradicts the findings of van Haren and colleagues.<sup>8</sup> Most of the previous cross-sectional studies have not found significant correlations between cortical thickness values and the severity of psychopathology.<sup>13, 26, 29</sup> No evidence of a significant association between cortical thickness changes and cognitive functioning changes over time was found either. Some cross-sectional studies have described a link between cognitive impairments and cortical thinning,<sup>31</sup> and associations of cortical thickness and cognitive domains.<sup>13, 32</sup> However, the only longitudinal study<sup>7</sup> examining associations between cortical thickness change and cognitive change scores conducted to date yielded no significant findings.

Our results do not provide support to the current renewal of Kraepelin's concept in the brain imaging literature that suggests a marked progressive brain change in schizophrenia individuals from its earliest stages.<sup>33</sup> However, our findings are consistent with what is now known about the clinical course of schizophrenia,<sup>34</sup> and with our experience in day-to-day clinical practice.<sup>35</sup> In this line of thinking, cognitive impairments are already present at first episode and thereafter remain static.<sup>36</sup> Therefore, it would have been unexpected that cortical thickness anomalies would progressively increase over time. Likewise, it could be expected that a likely cortical thickness reduction over time is

associated with an inherent clinical and functional decline following a first episode of psychosis. However, longitudinal studies on schizophrenia have observed that an important percentage of the patients do not suffer a deteriorating course of the illness.<sup>28</sup> The fact that only approximately 55-60 % of the patients who had suffered a first episode of psychosis may have functional disability in the long-term<sup>37</sup> might cast doubt on whether this progressive neuropathological progress may be present in all patients.<sup>34</sup>

A reasonably large sample, uniform follow-up intervals using the same MRI scanner and protocol, and a thorough clinical investigation during the follow-up period add strength to the conclusions drawn from this study. However, several limitations should be taken into account when interpreting these results. First, some subjects were not scanned at all time points. Second, and given the fact that schizophrenia is a life-long disease, a follow-up period of three years may be too short to demonstrate subtle changes. Finally, some patients withdrew from their medication, and most of them switched medication during the 3-year follow-up period, which makes the investigation of the effects of different types of antipsychotics an unfeasible study.

#### **Interpretation**

Cortical thickness abnormalities that have been consistently observed at the onset of non-affective psychosis may not unswervingly progressive, at least throughout the first years of the illness. Modifiable factors (i.e., medication, substance abuse, lifestyle, and stress) may account, in part, for cortical thickness abnormalities, suggesting the importance of implementing practical actions that may modify

and improve them over the course of the illness. The percentage of first-episode patients with poor outcomes and with functional recovery remained stable over time, a pattern that would not be expected for a progressive brain disease. Taken together with the clinical and cognitive longitudinal data, our longitudinal imaging findings suggest a more optimistic and inspiring perception of the illness.

#### Acknowledgements

The present study was conducted at the Hospital Marqués de Valdecilla, University of Cantabria, Santander, Spain, under the following grant support: Instituto de Salud Carlos III PI020499, PI050427, PI060507, Plan Nacional de Drugs Research Grant 2005- Orden sco/3246/2004, SENY Fundació Research Grant CI 2005-0308007 and Fundación Marqués de Valdecilla API07/011. Diana Tordesillas-Gutiérrez is funded by a contract from the Carlos III Health Institute (CA12/00312).

#### Financial Disclosures

The study, designed and directed by B C-F, conformed to international standards for research ethics and was approved by the local institutional review board. Unrestricted educational and research grants from AstraZeneca, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, and Johnson & Johnson provided support to PAFIP activities. No pharmaceutical company participated in the study concept and design, data collection, analysis and interpretation of the results, and drafting of the manuscript.

Prof. Prof. Crespo-Facorro has received unrestricted research funding from AstraZeneca, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, and Johnson & Johnson that was deposited into research accounts at the University of Cantabria.

Prof. Crespo-Facorro has received honoraria for his participation as a speaker at educational

events from Pfizer, Bristol-Myers Squibb, and Johnson & Johnson and consultant fees from Pfizer.

#### References

1. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet* 2004 Jun 19;363(9426):2063-72.
2. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 2003 Jan 25;361(9354):281-8.
3. Peters A, Kemper T. A review of the structural alterations in the cerebral hemispheres of the aging rhesus monkey. *Neurobiol Aging* 2012 Oct;33(10):2357-72.
4. Alexander GE, Chen K, Aschenbrenner M, Merkley TL, Santerre-Lemmon LE, Shamy JL, et al. Age-related regional network of magnetic resonance imaging gray matter in the rhesus macaque. *J Neurosci* 2008 Mar 12;28(11):2710-8.
5. Fjell AM, Walhovd KB. Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Rev Neurosci* 2010;21(3):187-221.
6. Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, Gochman P, Blumenthal J, Nicolson R, et al. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001 Sep 25;98(20):11650-5.
7. Cobia DJ, Smith MJ, Wang L, Csernansky JG. Longitudinal progression of frontal and temporal lobe changes in schizophrenia. *Schizophr Res* 2012 Aug;139(1-3):1-6.
8. van Haren NE, Schnack HG, Cahn W, van den Heuvel MP, Lepage C, Collins L, et al. Changes in cortical thickness during the course of illness in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2011 Sep;68(9):871-80.
9. Nesvag R, Bergmann O, Rimol LM, Lange EH, Haukvik UK, Hartberg CB, et al. A 5-year follow-up study of brain cortical and subcortical abnormalities in a schizophrenia cohort. *Schizophr Res* 2012 Dec;142(1-3):209-16.
10. Pelayo-Teran JM, Perez-Iglesias R, Ramirez-Bonilla M, Gonzalez-Blanch C, Martinez-Garcia O, Pardo-Garcia G, et al. Epidemiological factors associated with treated incidence of first-episode non-affective psychosis in Cantabria: insights from the Clinical Programme on Early Phases of Psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2008 Aug;2(3):178-87.

understanding schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008 Mar;34(2):312-21.

34. Zipursky RB, Reilly TJ, Murray RM. The Myth of Schizophrenia as a Progressive Brain Disease. *Schizophr Bull* 2012 Nov 20.

35. Ayesa-Arriola R, Perez-Iglesias R, Rodriguez-Sanchez JM, Pardo-Garcia G, Tabares-Seisdedos R, Ayuso-Mateos JL, et al. Predictors of neurocognitive impairment at 3years after a first episode non-affective psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013 Dec 7;43C:23-8.

36. Rodriguez-Sanchez JM, Ayesa-Arriola R, Perez-Iglesias R, Perianez JA, Martinez-Garcia O, Gomez-Ruiz E, et al. Course of cognitive deficits in first episode of non-affective psychosis: A 3-year follow-up study. *Schizophr Res* 2013 Jul 27.

37. Menezes NM, Arenovich T, Zipursky RB. A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychol Med* 2006 Oct;36(10):1349-62.

**Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients and healthy volunteers**

	Patients (N=109)	Controls (N= 76)	Statistics
Males, N, (%)	66 (60.6)	47 (61.8)	$\chi^2=0.03$ ; p = 0.859
Age at MRI, mean, (SD), years	29.44 (8.21)	27.80 (7.73)	F = 1.87; p = 0.173
Right-handed, N, (%)	99 (90.8)	70 (92.1)	$\chi^2 = 0.09$ ; p = 0.761
Age at onset, mean, (SD), years	28.36 (7.77)	-	-
Intracranial volume, mean (SD), cc	1371.72 (137.31)	1380.65 (126.23)	F = 0.20; p = 0.653
Parental socioeconomic status, mean (SD)	3.67 (0.91)	3.45 (0.73)	F = 2.30 ; p =0.085
Low academic level, N, (%) <sup>2</sup>	54 (49.5)	27 (36.0)	$\chi^2=3.31$ ; p = 0.069
Alcohol users, N, (%)	66 (60.6)	47 (63.5)	$\chi^2=0.16$ ; p = 0.686
Cannabis users, N, (%)	52 (47.7)	26 (34.7)	$\chi^2=3.09$ .; p = 0.079
Tobacco users, N, (%)	64 (58.7)	43 (57.3)	$\chi^2=0.04$ ; p = 0.852
DUP, mean, (SD), median, months	11.01 (17.14) 4	-	-
DUI, mean, (SD), median, months	23.64 (27.68) 13	-	-
DPP, mean, (SD), median, months	12.62 (21.22) 5	-	-
Baseline Symptomatology			
(total scores)			
SANS	6.34 (5.23)	-	-
SAPS	13.65 (4.39)	-	-
BPRS	61.85 (12.68)	-	-
Psychotic dimension	7.33 (2.35)	-	-
Disorganized dimension	6.32 (3.34)	-	-
Negative dimension	4.61 (5.06)	-	-
3 Years Follow-up Symptomatology			
(total scores) <sup>3</sup>			
SANS	3.65 (5.03)	-	-
SAPS	1.72 (3.43)	-	-
BPRS	30.95 (11.45)	-	-
Psychotic dimension	1.00 (2.00)	-	-
Disorganized dimension	0.72 (1.96)	-	-
Negative dimension	3.21 (4.65)	-	-
Cumulative medication intake per year Scan-Interval <sup>4</sup>	99140.92(86605.14)	-	-

<sup>1</sup> Data based in 108 patients <sup>2</sup>Data based in 109 patients and 75 healthy controls; <sup>3</sup>Data based in 94

<sup>4</sup> Cumulative medication intake are in Chlorpromazine equivalents (mg) per year scan-interval

Abbreviations: DUP, duration of untreated psychosis; DUI, duration of untreated illness; DPP, duration of untreated prodromic period; SANS, scale for the assessment of negative symptoms; SAPS, scale for the assessment of positive symptoms; BPRS, brief psychiatric rating scale

Table 2. Number of subjects, gender, age (years) and average time and range of months between scans

	Patients			Control Subjects		
	Male:Female	Age (years)	Scan Interval (months)	Male:Female	Age (years)	Scan Interval (months)
First scan	66:43	29.44 (8.21)	-	47:29	27.80 (7.73)	-
Second scan <sup>1</sup>	62:35	30.58 (8.33)	12.65 (10.81-17.48)	45:26	29.31 (7.91)	12.61 (11.04-14.72)
Third scan <sup>2</sup>	53:30	33.54 (8.57)	36.76 (34.57-44.94)	30:25	31.32 (7.69)	36.37 (34.26-42.08)

<sup>1</sup>There was no a significant difference between first and second scan interval between patients and control subjects (F = 0.064 ; p = 0.801)

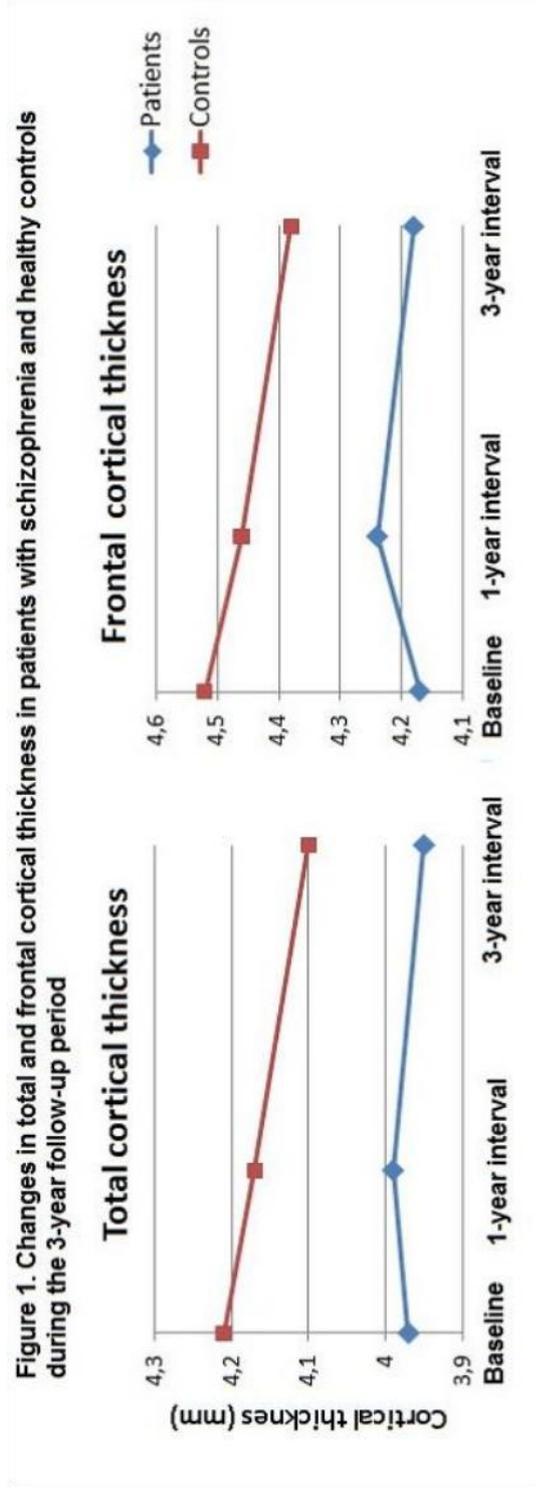
<sup>2</sup>There was no a significant difference between first and third scan interval between patients and control subjects (F = 2.188; p = 0.141)

Table 3. Results of best-fit mixed-effects model analyses in a sample of first episode schizophrenia and healthy subjects

Region of interest	Diagnosis		Scan-Interval		Diagnosis x scan-interval	
	$b^a$ (SE)	F, p	$b^a$ (SE)	F, p	$b^a$ (SE)	F, p
Total cortical thickness	-0.16 (0.04)	$F_{1,227,1}=15.57, p<0.001$	<-0.01 (<0.01)	$F_{1,309,6}=12.79, p<0.001$	<0.01 (<0.01)	$F_{1,309,1}=4.60, p=0.033$
Frontal cortical thickness	-0.19 (0.05)	$F_{1,228,9}=15.20, p<0.001$	<-0.01 (<0.01)	$F_{1,311,9}=10.76, p=0.001$	<0.01 (<0.01)	$F_{1,310,6}=5.30, p=0.022$
Parietal cortical thickness	-0.11 (0.03)	$F_{1,226,3}=7.17, p=0.008$	<-0.01 (<0.01)	$F_{1,308,5}=8.84, p=0.003$	<0.01 (<0.01)	$F_{1,308,2}=1.36, p=0.244$
Temporal cortical thickness	-0.17 (0.05)	$F_{1,224,2}=11.45, p=0.001$	<-0.01 (<0.01)	$F_{1,308,8}=4.85, p=0.028$	<0.01 (<0.01)	$F_{1,308,3}=0.49, p=0.485$
Occipital cortical thickness	-0.06 (0.04)	$F_{1,228,8}=2.99, p=0.085$	<-0.01 (<0.01)	$F_{1,308,6}=4.02, p=0.046$	<0.01 (<0.01)	$F_{1,308,4}=0.55, p=0.459$

<sup>a</sup>Estimate of regression coefficient

Figure 1. Changes in total and frontal cortical thickness in patients with schizophrenia and healthy controls during the 3-year follow-up period



---

**4.4.3. Material suplementario del artículo**

**Supplementary material****Participants**

Individuals who entered the study received extensive clinical and psychopathological assessments and went through MRI scan. Clinical and MRI assessments were also completed at 1 year and 3 years. At baseline, 142 patients and 83 healthy comparison subjects were MRI scanned.<sup>1</sup> For the present longitudinal investigation, only those individuals who completed at least two MRI scans with high-quality images were included. Thus, 109 patients with a schizophrenia spectrum disorder (schizophrenia N = 79, 72.5 %; schizophreniform disorder, N = 8, 7.3 %; schizoaffective disorder, N= 8, 7.3 %; brief psychotic disorder, N = 6, 5.5 %; not otherwise specified psychosis, N = 7, 6.4 %, and delusional disorder, N = 1, 0.9 %) and a control group of 76 healthy subjects were included in the study. The diagnoses were conducted using the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID -I),<sup>2</sup> and were confirmed by an experienced psychiatrist 3 years after inclusion for those subjects who attended the 3-year follow-up visit (102). Those subjects who did not attend this visit (N=7) had the diagnosis confirmed 6 months from the baseline visit. Our retention rate was 76.8 %. Patient attrition was due to a variety of factors: death by suicide, one; lost or moved out of the area, nine; poor segmentation images, five; unable to complete follow-up MRI scan, two; and refusal to submit MRI scan, 16. There were no significant differences in a variety of variables (e.g., gender, age at MRI intake, age of onset, intracranial volume, academic level, alcohol, cannabis or tobacco consumption, IQ, DUP, symptomatology factors, and outcome) between the patients in the attrition group and the patients who decided to continue in the study.

**Medication assessment**

At intake patients were randomly assigned to haloperidol (N=19, 17.4 %), olanzapine (N=19, 17.4 %), risperidone (N=20, 18.3 %), quetiapine (N=17, 15.6 %), ziprasidone (N=18, 16.5 %) and aripiprazole (N=16, 14.7 %). At the 1-year follow-up patients were on haloperidol (N=10, 10.21 %), olanzapine (N=19, 19.59 %), risperidone (N=21, 22.65 %), quetiapine (N=16, 16.49 %), ziprasidone (N=6, 6.19 %), aripiprazole (N=13,13.40 %), amisulpride (N=2, 2.06 %), clozapine (N=1,1.03 %) and risperidone depot (N=7, 7.22 %). One patient was not taking antipsychotic medication at the 1-year interview. No reliable information on medication intake was available for 1 patient at this time point. At the 3-year follow-up the patients were on haloperidol (N=4, 4.82 %), olanzapine (N=13, 15.66 %), risperidone (N=18, 21.69 %), quetiapine (N=7, 8.43 %) ziprasidone (N=6, 7.23 %), aripiprazole (N=10, 12.05 %), amisulpride (N=1, 1.20 %), clozapine (N=3, 3.61 %) and risperidone depot (N=5, 6.02 %). Eleven patients were not taking antipsychotic medication at the 3-year interview. No reliable information on medication intake was available for 5 patients. Additional information about concomitant medications is available under request.

**Cognitive assessment**

For this investigation, differences between baseline and the 3-year follow-up measures of six cognitive domains comprising eight cognitive tests were utilised, with outcome measures in parenthesis: 1 - Verbal memory: Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) (two measures were obtained: total number of words recalled over learning trials and number of words recalled from the list after delay period); 2 -

Visual memory: Rey Complex Figure test (RCFT) (long-term recall measure); 3 - Executive functions: Trail Making Test B (TMT-B) (time to complete) and FAS fluency test (number of words in time limit); 4 - Working memory: WAIS III-Backward Digits (BD) (total score); 5 - Speed of processing: WAIS III-Digit Symbol (DS) (standard total score); and 6 - Attention: Continuous Performance Test Degraded-Stimulus (CPT-DS) (total number of correct responses) and Brief Test of Attention (BTA) (total correct responses).

### Brain imaging

All MRI scans were performed at the University Hospital of Cantabria using a 1.5 Tesla General Electric SIGNA System (GE Medical Systems, Milwaukee, WI). A multimodal MRI protocol (T1, T2 and PD sequences) was designed to optimise discrimination between grey matter, white matter, and cerebrospinal fluid. The T1-weighted images, using a spoiled grass (SPGR) sequence, were acquired in the coronal plane with the following parameters: echo time (TE) = 5 ms, repetition time (TR) = 24 ms, number of excitations (NEX) = 2, rotation angle = 45 degrees, field of view (FOV) = 26x19.5 cm, slice thickness = 1.5 mm and a matrix of 256x192. The proton density (PD)- and transverse relaxation time (T2)-weighted images were obtained with the following parameters: 3.0 mm thick coronal slices, TR = 3000 ms, TE = 36 ms (for PD) and 96 ms (for T2), NEX = 1, FOV = 26x26 cm, and matrix = 256x192. The in-plane resolution was 1.016x1.016 mm. The MRIs of patients and controls were evenly acquired during the follow-up time.

Processing of the images was performed using BRAINS2. Detailed information about the image processing has been previously described.<sup>3,4</sup> Briefly, the T1-weighted images were spatially normalised and resampled to 1.0-mm<sup>3</sup> voxels so that the anterior-posterior axis of the brain was realigned parallel to the anterior commissure/posterior commissure line and the interhemispheric fissure aligned on the other two axes. The T2- and PD-weighted images were aligned to the spatially normalised T1-weighted images using an automated image registration program. These images were then subjected to a linear transformation into standardised stereotaxic Talairach atlas space to generate automated measurements of frontal, temporal, parietal, and occipital lobes. To further classify tissue volumes into grey matter, white matter, and CSF, we used a discriminant analysis method of tissue segmentation based on automated training class selection that utilised data from the T1-weighted, T2-weighted, and PD sequences.<sup>5</sup> The discriminant analysis method permits identification of the range of voxel intensity values that characterise GM, WM and CSF. An 8-bit number is assigned to each voxel that indicates its partial volume tissue content (10-70 for CSF, 70-190 for GM and 190-250 for WM). To define the cortical iso-surface to be used in the posterior analyses, a value of pure GM, or 130, was used as a cut-off. This value represents the parametric centre of the GM within the cortex and serves as a useful estimate of its physical centre. This triangulated surface was used as the basis for our calculations of thickness. Cortical thickness was calculated as the minimum distance between the 100 % grey matter triangle surface and the 50 %/50 % grey/white matter surface. This measure is an index of cortical thickness. It represents the parametric centre of the cortex or approximately one-half of the cortical thickness. Several studies have been performed to review the reliability and reproducibility of BRAINS.<sup>6,7</sup>

**References**

1. Crespo-Facorro B, Roiz-Santianez R, Perez-Iglesias R, Rodriguez-Sanchez JM, Mata I, Tordesillas-Gutierrez D, et al. Global and regional cortical thinning in first-episode psychosis patients: relationships with clinical and cognitive features. *Psychol Med.* 2011 Jul;41(7):1449-60.
2. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams J. Structured clinical interview for DSM-IV-TR Axis I disorders- Non patient edition. New York: New York State Psychiatric Institute;2001.
3. Magnotta VA, Harris G, Andreasen NC, O'Leary DS, Yuh WT, Heckel D. Structural MR image processing using the BRAINS2 toolbox. *Comput Med Imaging Graph.* 2002 Jul-Aug;26(4):251-64.
4. Magnotta VA, Andreasen NC, Schultz SK, Harris G, Cizadlo T, Heckel D, et al. Quantitative in vivo measurement of gyrfication in the human brain: changes associated with aging. *Cereb Cortex.* 1999 Mar;9(2):151-60.
5. Harris G, Andreasen NC, Cizadlo T, Bailey JM, Bockholt HJ, Magnotta VA, et al. Improving tissue classification in MRI: a three-dimensional multispectral discriminant analysis method with automated training class selection. *Journal of computer assisted tomography.* 1999 Jan-Feb;23(1):144-54.
6. Agartz I, Okuguwa G, Nordstrom M, Greitz D, Magnotta V, Sedvall G. Reliability and reproducibility of brain tissue volumetry from segmented MR scans. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2001 Dec;251(6):255-61.
7. Okugawa G, Takase K, Nobuhara K, Yoshida T, Minami T, Tamagaki C, et al. Inter- and intraoperator reliability of brain tissue measures using magnetic resonance imaging. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2003 Dec;253(6):301-6.

**eTable1. Comparison of cortical thickness between schizophrenia patients and controls at intake, 1-year follow-up and 3-year follow-up**

	Patients			Healthy control			Group effect		Time effect		Group-by-time effect	
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	F	p	F	p	F	p
Total CT												
Baseline	71	3,97	,37	48	4,21	,36						
1-year follow-up	71	3,99	,33	48	4,17	,28	<b>8,76</b>	<b>0,004</b>	1,58	0,208	<b>3,84</b>	<b>0,023</b>
3-year follow-up	71	3,95	,32	48	4,10	,24						
Frontal lobe CT												
Baseline	71	4,17	,43	49	4,52	,46						
1-year follow-up	71	4,24	,42	49	4,46	,36	<b>11,7</b>	<b>0,001</b>	<b>6,56</b>	<b>0,002</b>	<b>3,22</b>	<b>0,042</b>
3-year follow-up	71	4,18	,37	49	4,38	,33						
Parietal lobe CT												
Baseline	70	3,72	,37	47	3,86	,30						
1-year follow-up	70	3,70	,32	47	3,83	,29	2,93	0,09	1,27	0,282	1,23	0,294
3-year follow-up	70	3,68	,33	47	3,76	,22						
Temporal lobe CT												
Baseline	71	4,26	,48	46	4,46	,31						
1-year follow-up	71	4,25	,41	46	4,42	,26	<b>5,17</b>	<b>0,025</b>	0,16	0,852	0,45	0,638
3-year follow-up	71	4,20	,39	46	4,36	,28						
Occipital lobe CT												
Baseline	71	3,19	,34	48	3,26	,30						
1-year follow-up	71	3,18	,30	48	3,26	,22	0,8	0,374	0,36	0,700	0,12	0,886
3-year follow-up	71	3,16	,30	48	3,21	,22						

Abbreviations: CT, cortical thickness

eTable2. Correlations between cortical thickness change and cognitive performance change

Brain Region of Interest	Verbal memory		Visual memory		Executive function		Working memory		Speed of processing		Attention					
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p				
Total cortical thickness	0.17	0.180	0.08	0.519	0.15	0.235	0.11	0.426	-0.07	0.577	0.11	0.418	0.07	0.594	<0.01	0.989
Frontal cortical thickness	0.09	0.467	0.05	0.685	0.12	0.360	0.08	0.556	-0.11	0.398	0.02	0.868	-0.05	0.727	-0.03	0.861
Parietal cortical thickness	0.18	0.178	0.06	0.634	0.08	0.550	0.07	0.614	-0.86	0.519	0.05	0.692	0.09	0.477	0.04	0.774
Temporal cortical thickness	0.16	0.209	0.12	0.363	<b>0.29</b>	<b>0.025</b>	0.16	0.216	0.02	0.904	0.22	0.093	0.16	0.218	-0.05	0.740
Occipital cortical thickness	<b>0.34</b>	<b>0.008</b>	0.10	0.457	0.04	0.741	-0.08	0.566	0.04	0.762	0.07	0.622	0.17	0.198	0.23	0.121

Abbreviations: avlto, Rey Auditory Verbal Learning Test total number of words recalled; avldi, Rey Auditory Verbal Learning Test number of words recalled from the list after delay period; ferrd, Rey Complex Figure test long term recall measure; tmtb, Trail Making Test B time to complete; fas, fluency test number of words in time limit; waisdi, WAIS III-Backward Digits total score; waiscn, WAIS III-Digit Symbol total score; cptco, Continuous Performance Test Degraded-Stimulus total number of correct responses

**eTable3. Correlations between cortical thickness changes and clinical improvement**

Brain Region of Interest	SANS		SAPS		Negative		Psychotic		Disorganize	
	r	p	r	p	r	P	r	P	r	P
Total cortical thickness	0.07	0.553	<-0.01	0.943	0.05	0.660	0.11	0.318	-0.10	0.386
Frontal cortical thickness	0.13	0.268	0.04	0.721	0.08	0.491	0.18	0.126	-0.07	0.517
Parietal cortical thickness	0.05	0.673	-0.05	0.689	0.03	0.779	0.06	0.620	-0.11	0.337
Temporal cortical thickness	0.04	0.714	-0.01	0.932	0.04	0.705	0.07	0.523	-0.07	0.541
Occipital cortical thickness	-0.18	0.114	-0.12	0.303	-0.11	0.326	-0.07	0.541	-0.12	0.309

**eTable4. Correlations between cortical thickness changes and premorbid variables**

Brain Region of Interest	DUP		DUI		DPP	
	r	p	r	p	r	p
Total cortical thickness	-0.06	0.609	0.12	0.282	0.14	0.225
Frontal cortical thickness	-0.03	0.771	0.14	0.216	0.16	0.150
Parietal cortical thickness	-0.02	0.847	0.21	0.059	0.27	0.017
Temporal cortical thickness	-0.11	0.329	<-0.01	0.965	-0.05	0.695
Occipital cortical thickness	0.03	0.772	0.08	0.493	0.11	0.337

Abbreviations: DUP, duration of untreated psychosis ; DUI, duration of untreated illness; DPP, duration of of untreated prodromic period

## **5. DISCUSIÓN**

Los trabajos expuestos en la presente tesis examinan las anomalías estructurales cerebrales y su progresión durante un periodo de tres años en pacientes con un primer episodio de trastornos del espectro de la esquizofrenia.

### **5.1. Alteraciones morfométricas cerebrales en primeros episodios de trastornos del espectro de la esquizofrenia**

Los estudios transversales presentados en esta tesis hallaron alteraciones tanto en el volumen como en el grosor cortical en una muestra representativa de pacientes con un primer episodio de trastornos del espectro de la esquizofrenia. Los pacientes, comparados con sujetos sanos, mostraron un aumento del volumen de los ventrículos laterales y del líquido cefalorraquídeo cortical y un descenso del volumen del tejido cerebral y del núcleo talámico, así como una reducción significativa del grosor cortical cerebral.

Un aumento del volumen del líquido cefalorraquídeo cortical y de los ventrículos laterales son probablemente los hallazgos más replicados en las alteraciones cerebrales en primeros episodios de esquizofrenia (27-29). Se ha postulado que un incremento en el LCR cortical en esquizofrenia puede reflejar un proceso de pérdida de sustancia gris en el cerebro, aunque no se han encontrado las causas de ese aumento. Se ha demostrado una relación entre el descenso de materia gris y el aumento de líquido cefalorraquídeo cortical en sujetos sanos (73). Nuestros resultados mostraron un descenso significativo en el volumen del tejido cerebral, pero no se observaron diferencias significativas en los volúmenes de sustancia gris y sustancia blanca. Además, un análisis de correlación mostró un patrón similar de asociaciones entre los

volúmenes del líquido cefalorraquídeo cortical y del tejido cerebral en los pacientes y los controles. El volumen del líquido cefalorraquídeo y de los ventrículos laterales mostró una fuerte asociación negativa con el tejido cerebral ( $r = - 0.91$ ) y la sustancia blanca ( $r = - 0.50$ ), pero no con la sustancia gris. Otros estudios anteriores tampoco encontraron asociaciones significativas entre el volumen del líquido en cefalorraquídeo cortical o de los ventrículos laterales y la sustancia gris (74-76). Nuestros resultados, tomados junto con investigaciones previas, parecen indicar que el aumento del líquido cefalorraquídeo visto en esquizofrenia no aparece enteramente a expensas de una pérdida de sustancia gris. Una malformación en el desarrollo de la corteza cerebral podría dar lugar a un incremento del líquido cefalorraquídeo cortical (77). La presencia de alteraciones en el patrón de girificación debidas a disgenesias corticales podrían dar lugar a un aumento del espacio subaracnoideo. En línea con esta hipótesis, alteraciones de la girificación cerebral han sido descritas en primeros episodios de esquizofrenia (40, 78). Otra posible explicación podría ser que alteraciones de la sustancia blanca durante el proceso de desarrollo del cerebro pudieran dar lugar a una reducción en el tejido cerebral y como consecuencia un aumento del LCR. Anomalías en la sustancia blanca han sido descritas en esquizofrenia (79).

Se encontró una reducción del volumen del núcleo talámico de los pacientes con respecto a los sujetos sanos. Nuestros resultados son consistentes con otros estudios examinando el núcleo talámico en esquizofrenia (80-83). Sin embargo, otros estudios no encontraron diferencias significativas (84, 85). El hecho de que el tamaño del efecto sea pequeño o moderado para la reducción del volumen talámico en esquizofrenia (86), podría implicar que solamente aquellas investigaciones explorando muestras grandes serían capaces de obtener resultados significativos.

Aunque no todos los estudios han encontrado resultados consistentes (45, 87), una reducción significativa del grosor cortical parece estar presente en los primeros episodios de esquizofrenia (39-42). Estos estudios sugieren que las regiones frontales, temporales y parietales pueden ser las más afectadas, aunque Narr y colaboradores (2005) (42) también encontraron diferencias significativas en la corteza occipital. Estudios en pacientes crónicos de esquizofrenia también han demostrado una reducción del grosor cortical con respecto a sujetos sanos (46-48). Se puede especular que una disminución celular, una disminución de la arborización dendrítica o una alteración en los tractos de materia blanca conectando áreas de asociación cortical podrían ser procesos implicados en la disminución del grosor cortical (88).

Se han descrito diferencias estructurales entre los giros y los surcos cerebrales (89). En este estudio hemos encontrado un mayor descenso del grosor cortical en las zonas de los surcos cerebrales. Resultados similares han sido hallados en esquizofrenia a edades tempranas (40). Goghari y colaboradores (2007) (90) han sugerido que un descenso del grosor cortical en los surcos temporales superiores y de las regiones de las cortezas cinguladas pueden servir como un endofenotipo estructural en esquizofrenia.

No hubo evidencia de una asociación significativa entre DUP, DUI y DPP y las medidas volumétricas y de grosor cortical cerebral. Estos resultados son consistentes con estudios previos volumétricos (76, 91) y de grosor cortical cerebral (46, 47), pero no con otros (87). Tampoco se encontraron asociaciones significativas entre variables clínicas (dimensión psicótica, negativa y desorganizada) y medidas del volumen o del grosor cortical cerebral. Aunque se ha descrito una pequeña correlación negativa entre sintomatología negativa y grosor de la corteza orbitofrontal medial (39), la mayoría de los trabajos no encontraron asociaciones significativas (46, 48, 87).

En relación con las variables cognitivas, se encontró una asociación significativa entre la atención y el grosor cortical del lóbulo parietal en el grupo de pacientes. Estudios previos de neuroimagen han mostrado que déficits en atención estuvieron asociados anomalías en la corteza parietal en esquizofrenia (17, 83, 92).

Se encontró una asociación significativa entre edad y grosor cortical. Sin embargo, nuestros datos muestran un patrón similar de cambio de grosor cortical con la edad en pacientes y en sujetos sanos. Nesvag y colaboradores (2008) (47), describieron diferencias en cambios de grosor cortical con la edad entre pacientes crónicos de esquizofrenia y sujetos sanos. Sin embargo, no es clara la existencia de un patrón distintivo de un patrón de cambio del grosor cortical con la edad en esquizofrenia (17).

Como conclusión, en este estudio se encontraron diferencias de volumen y grosor cortical cerebral entre pacientes con un primer episodio psicótico y sujetos control. El hecho de que estas alteraciones ya estén presentes en las primeras fases de la enfermedad y que sean independientes de variables intervinientes ofrece evidencias para considerar estas alteraciones como marcadores biológicos de la enfermedad.

## **5.2. Especificidad de las alteraciones cerebrales en primeros episodios de trastornos del espectro de la esquizofrenia**

Los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia mostraron un aumento del volumen de los ventrículos laterales y del líquido cefalorraquídeo cortical y un descenso del volumen del tejido cerebral y del núcleo talámico comparados con sujetos sanos. Los pacientes diagnosticados con un trastorno esquizofreniforme mostraron un patrón de alteraciones cerebrales similares a aquellos diagnosticados con esquizofrenia. No se

encontraron diferencias volumétrica significativas entre los pacientes diagnosticados con un trastorno no esquizoafectivo y los sujetos control.

El estudio confirmó nuestra hipótesis de un patrón similar en las alteraciones volumétricas cerebrales en esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme al compararlas con sujetos sanos. Esto sugiere que las diferencias entre los dos diagnósticos no están claramente marcadas por hallazgos de imagen estructural. Aunque solamente los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia mostraron una reducción del volumen talámico comparado con sujetos sanos, la comparación directa entre pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme no dio resultados significativos, y además el tamaño del efecto al comparar dichos grupos al grupo de sujetos control ( $d = -0.51$  y  $d = -0.40$  respectivamente) fueron bastante similares. Las alteraciones cerebrales semejantes en ambos grupos, aumento del volumen de los ventrículos laterales y LCR cortical y disminución del volumen del tejido cerebral y del núcleo talámico, no parecen estar relacionadas con la duración de sintomatología psicótica (DUP de 17.6 meses en esquizofrenia y 4.8 meses en trastorno esquizofreniforme). Por lo tanto, parece que la esquizofrenia y el trastorno esquizofreniforme podrían compartir un marcador endofenotípico común. Por otra parte, los análisis revelaron que los pacientes con una psicosis no esquizoafectiva no se diferenciaron significativamente de los de esquizofrenia y de los sujetos control, con un rango de medidas entre comprendido entre estos dos grupos. Estos resultados fueron inesperados, ya que habíamos hipotetizado un patrón común de alteraciones morfológicas cerebrales para los grupos diagnósticos.

### **5.3. Progresión de las alteraciones morfométricas cerebrales en primeros episodios de trastornos del espectro de la esquizofrenia**

Los estudios longitudinales presentados en esta tesis no mostraron evidencia de que las alteraciones morfométricas cerebrales sean progresivas durante los primeros años de la enfermedad.

Contrariamente a nuestras expectativas, los pacientes del espectro de la esquizofrenia mostraron un menor descenso del volumen del caudado y del grosor cortical total y frontal que los sujetos sanos. Aunque varios estudios longitudinales han descrito un mayor descenso volumétrico durante las primeras fases de la enfermedad (23, 51, 52), otros no han podido confirmar esas diferencias (53-57). Solamente tres estudios han evaluado longitudinalmente los cambios de grosor cortical en esquizofrenia (58-60), con resultados también inconclusos.

Los pacientes mostraron un menor descenso en el volumen del caudado que los controles durante los 3 años de seguimiento. Aunque inesperado, este hallazgo concuerda con algunos estudios longitudinales que han descrito un patrón de cambio distinto en el núcleo caudado entre pacientes con esquizofrenia y sujetos sanos (93, 94). Un aumento del caudado podría ocurrir debido a una interacción entre antipsicóticos y la plasticidad del sistema dopaminérgico (94). Un reciente meta-análisis (31) mostró que la disminución del caudado fue más pronunciada ( $d = -0.38$ ) en los pacientes de esquizofrenia sin tratar con antipsicóticos que en aquellos que sí lo habían sido. Aunque, en un inicio el aumento del caudado estuvo asociado a una exposición alargada a antipsicóticos típicos (94, 95), estudios posteriores han sugerido un aumento en el volumen en pacientes bajo tratamiento con antipsicóticos atípicos (96, 97). La

mayoría de los pacientes en este estudio estuvieron expuestos a antipsicóticos atípicos durante el seguimiento. Se podría especular que los antipsicóticos ejercen un incremento relativo en el volumen del caudado, haciendo disminuir la reducción natural del caudado con la edad vista en sujetos sanos.

De manera contraria a nuestras expectativas, el descenso del grosor cortical total y frontal fue menos pronunciado en los pacientes que en los controles. Aunque todavía estadísticamente significativo, la diferencia de grosor cortical entre pacientes y controles a los tres años fue menor que en el momento basal. Así, las alteraciones estructurales cerebrales observadas al inicio de la enfermedad podrían ser, al menos en parte, reversibles durante las primeras etapas de la enfermedad. Algunos estudios previos en esquizofrenia (57, 98) han mostrado que alteraciones cerebrales presentes al inicio de la enfermedad pueden ser reversibles.

Un análisis detallado en nuestro estudio mostró un incremento en el grosor cortical total y frontal durante el primer año en los pacientes, tiempo durante el que recibieron dosis más altas de medicación. Los pacientes mostraron un descenso similar a los controles durante el segundo periodo. Sin embargo, no encontramos una asociación entre la dosis acumulada de medicación antipsicótica y los cambios en grosor cortical durante los tres años de seguimiento. Un reciente estudio longitudinal (99) ha mostrado un incremento del grosor cortical en pacientes tratados con antipsicóticos durante 8 semanas comparados con sujetos sanos. Antipsicóticos atípicos pueden inducir plasticidad neuronal y remodelamiento sináptico (100) lo que podría ejercer un aumento en el grosor cortical de los pacientes comparado a los sujetos sanos atenuando la disminución del grosor cortical asociado a la edad. Pacientes crónicos de esquizofrenia tratados con antipsicóticos atípicos han mostrado una menor reducción

del grosor cortical (58). Sin embargo, en un estudio reciente (101), nuestro grupo no encontró diferencias en el cambio de grosor cortical entre pacientes tratado con haloperidol, risperidona y olanzapina. Estudios transversales anteriores, pero no todos (42), no han encontrado asociación entre mediación antipsicótica y grosor cortical (46, 47, 87). La mayoría de los pacientes en nuestro estudio han tomado solamente antipsicóticos atípicos, pero han cambiado su tratamiento inicial varias veces durante los tres años de seguimiento (62). Por lo tanto, no fue posible realizar un estudio del efecto de los distintos tipos de tratamiento en los cambios de grosor cortical.

El estrés crónico (102), la dieta (103) o la actividad cognitiva (104) han sido descritos como factores modificables que podrían estar asociados con alteraciones cerebrales. DUP largas han sido asociadas a una reducción el volumen cortical (105), y se ha sugerido que el efecto tóxico del estrés asociado con la sintomatología de la enfermedad puede ser un factor asociado a las alteraciones cerebrales (106).

Estudios previos no han podido ofrecer una descripción consistente del patrón de cambio en el tiempo de la morfometría cerebral en pacientes con esquizofrenia. La heterogeneidad clínica, el reducido tamaño de las muestras y el efecto de factores de confusión como una pobre nutrición (107), la disminución de estímulos sociales y ambientales (108), el consumo de alcohol, tabaco o cannabis (109-111) y el estilo de vida (112) podrían explicar las discrepancias entre estudios. Un factor de confusión importante sería la toma de medicación antipsicótica. Algunos estudios han mostrado una asociación entre el uso de antipsicóticos y un cambio en el volumen cerebral en esquizofrenia (62, 113), aunque otros no han encontrado asociaciones significativas (114-116). En el presente trabajo, no encontramos ninguna asociación significativa

entre la toma acumulada de medicación y el cambio en el volumen y grosor cortical cerebral durante los 3 años de seguimiento.

En este estudio no se encontraron asociaciones significativas entre variable premórbidas (DUP, DUI y DPP) y cambios en el volumen y grosor cortical cerebral. Se ha sugerido que una falta de asociación entre estas variables puede ser debida al efecto de la medicación antipsicótica como una variable de confusión (117). Además, no se encontró una asociación entre funcionalidad clínica y cambios en el volumen y grosor cortical cerebral. Estos resultados son acordes con algún estudio (60, 118), pero no con otros (58, 93, 119). Tampoco hubo asociaciones significativas entre el cambio en la funcionalidad cognitiva y cambios morfométricos. Aunque estudios previos (23, 52) han encontrado una asociación negativa entre el rendimiento cognitivo y cambios volumétricos cerebrales, éstas asociaciones estadísticas fueron débiles ( $r < 0.26$ ) y no alcanzarían un nivel de significación estadística si se aplicara un método de corrección de comparaciones múltiples.

Nuestros resultados no apoyan la actual renovación en la literatura de imagen cerebral del concepto de Krapelin que sugiere un cambio progresivo en el cerebro de pacientes con esquizofrenia desde los primeros estadios de la enfermedad (20). Sin embargo, son consistentes con el conocimiento que se tiene del curso clínico de la enfermedad (24) y con nuestra experiencia en la práctica clínica diaria (63). En esta línea de pensamiento, al inicio de la enfermedad se observan déficits cognitivos que posteriormente permanecen estáticos (120). Se podría esperar que una progresión en las alteraciones morfométricas cerebrales debiera estar asociada a un empeoramiento clínico y funcional.

En conclusión, puede que las alteraciones morfométricas cerebrales que han sido observadas consistentemente al inicio de la enfermedad no sufran un deterioro progresivo, al menos durante los primeros años de la enfermedad. Factores modificables (medicación, abusos de sustancias, estilo de vida, estrés) pudieran intervenir en las alteraciones morfométricas cerebrales observadas. Esto sugiere la importancia de implementar acciones que puedan modificar y mejorar esos efectos sobre la enfermedad.

#### **5.4. Factores de confusión, limitaciones, fortaleza y líneas de mejora**

Algunos de los principales factores de confusión asociados a los estudios de RM en esquizofrenia han sido mencionados en apartados anteriores (medicación antipsicótica, nutrición, estímulos sociales y ambientales, consumo de sustancias, estilo de vida).

Estos factores podrían, en parte, motivar las discrepancias entre estudios. Diferencias en la metodología empleada podría ser también un factor a tener en cuenta a la hora de explicar dichas inconsistencias. La fidelidad en las medidas morfométricas obtenidas mediante RM pueden estar influenciadas por diferentes fuentes de varianza (121). Así, la fiabilidad puede ser afectada por factores relacionados al propio sujeto, como la hidratación (122), al escáner, tales como la fuerza del campo magnético, el tipo de escáner, el gradiente magnético o la secuencia utilizada (121). Factores relacionados con el procesamiento de las imágenes, tales como el software, la versión y los parámetros utilizados en el análisis también están relacionados con la fiabilidad de las medidas (123, 124).

Se hace necesario, para poder analizar correctamente los resultados de nuestra investigación, tener en cuenta una serie de limitaciones presentes en la misma. En

primer lugar, el uso de una metodología basada en regiones de interés imposibilita detectar alteraciones en otras zonas corticales más específicas. En segundo lugar, al estudiar la especificidad de las alteraciones estructurales cerebrales, el grupo de NANS podría limitar la potencia estadística para detectar resultados significativos. En tercer lugar, a pesar de que el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento antipsicótico y la realización de la primera RM fue corto (4.42 semanas de media), la exposición acumulada a antipsicóticos puede haber producido alteraciones tanto volumétricas como de grosor cortical en el cerebro. En cuarto lugar, en los estudios longitudinales algunos participantes no se realizaron las tres RM. Por último, algunos pacientes cambiaron o abandonaron la medicación durante el periodo de seguimiento, lo que imposibilita el estudio del efecto de distintos tipos de medicación.

A pesar de estas limitaciones, el estudio de una muestra razonablemente grande, el uso de un mismo escáner y protocolo de adquisición, la utilización de un riguroso y fiable método de procesamiento de imágenes, la realización de las RM de seguimiento en un intervalo uniforme, y un seguimiento clínico y cognitivo exhaustivo aportan solidez a las conclusiones derivadas de este estudio.

Las líneas futuras de investigación que podrían ofrecer una mejora al presente estudio serían: en primer lugar intentar rebajar el tiempo entre el inicio del tratamiento antipsicótico y la realización de la primera RM. Este periodo de tiempo está condicionado, en gran medida, a que el paciente se encuentre suficientemente estable para poder realizar la RM sin moverse y obtener así unas imágenes con calidad suficiente para el posterior procesamiento. Aunque el intervalo de tiempo fue corto (4.42 semanas de media), la exposición acumulada a antipsicóticos podría haber producido alteraciones tanto volumétricas como de grosor cortical en el cerebro. En

segundo lugar, reducir la tasa de pérdida en el seguimiento longitudinal tanto de pacientes como de sujetos sanos. En tercer lugar, aunque la metodología de procesamiento de imagen empleada tiene gran validez anatómica y alta fiabilidad, programas automáticos (SPM, Freesurfer, FSL) han obtenido gran popularidad y su uso se ha extendido en la comunidad científica. El análisis de las imágenes de RM utilizadas en este estudio con estos programas permitiría, por una parte, obtener mediciones de regiones cerebrales que no hemos podido medir en este estudio, y por otra, facilitaría la comparación de resultados con otros estudios que utilizan estos programas. En cuarto lugar, ampliar del periodo de seguimiento de la muestra. Por último, ampliar el tamaño de la muestra con el objeto de poder medir con mayor fiabilidad tamaños de efecto débiles, mejorar la valoración de efectos de confusión como el consumo de cannabis o la medicación.



## **6. CONCLUSIONES**

1. Las alteraciones volumétricas cerebrales en pacientes con un primer episodio trastornos del espectro de la esquizofrenia fueron un incremento del volumen de los ventrículos laterales y del LCR cortical y una disminución del volumen del tálamo y del tejido cerebral total.
2. Estas alteraciones volumétricas estuvieron robustamente asociadas con los diagnósticos de esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme, y fueron independientes de variables intervinientes relevantes. Por lo tanto se puede concluir que estas anomalías morfométricas pueden ser consideradas marcadores biológicos de la enfermedad y que su valor como endofenotipos debiera ser evaluado
3. Se observó una alteración en el grosor cortical en pacientes con un primer episodio trastornos del espectro de la esquizofrenia.
4. El hecho de que una alteración en el grosor cortical ya se encuentre presente en las primeras fases de la enfermedad y de que sea independiente de variables intervinientes relevantes, sugiere que estas alteraciones podrían ser consideradas como un marcador biológico de la enfermedad.
5. Las alteraciones morfométricas cerebrales observadas tras un primer episodio de trastornos del espectro de la esquizofrenia no sufrieron un deterioro progresivo durante los tres primeros años de la enfermedad.
6. Factores modificables pudieran explicar, al menos en parte, las anomalías estructurales encontradas en las primeras fases de la enfermedad, lo que indica la

---

importancia de implementar acciones prácticas que puedan modificar o mejorar dichos factores durante el curso de la enfermedad.

7. Los porcentaje de pacientes con mala evolución y con recuperación funcional permanecen constantes durante el curso de la enfermedad, un patrón no esperable en un enfermedad cerebral progresiva. Nuestros hallazgos longitudinales, tomados junto con estudios longitudinales clínicos y cognitivos, sugieren una visión más optimista de la enfermedad e indican que esquizofrenia no es una enfermedad maligna que se deteriora inevitablemente con el tiempo.



## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, et al. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl.* 1992;20:1-97.
2. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet.* 2004 Jun 19;363(9426):2063-72.
3. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ, Morgan C, Jackson D, Boydell J, et al. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009: a systematic review and meta-analyses. *PLoS One.* 2012;7(3):e31660.
4. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet.* 2006 May 27;367(9524):1747-57.
5. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry.* 1997 Apr;154(4 Suppl):1-63.
6. Oliva-Moreno J, Lopez-Bastida J, Osuna-Guerrero R, Montejo-Gonzalez AL, Duque-Gonzalez B. The costs of schizophrenia in Spain. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7(3):182-88.
7. Jablensky AV. Course and outcome of schizophrenia and their prediction in *The New Oxford Textbook of Psychiatry*, Oxford University Press , U.K. 2009.
8. Wing JK. Comments on the long-term outcome of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1988;14(4):669-73.
9. Menezes NM, Arenovich T, Zipursky RB. A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychol Med.* 2006 Oct;36(10):1349-62.
10. Griesinger W. *Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten.* Stuttgart: Krabbe1845.
11. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1987 Jul;44(7):660-9.

12. Mané A. ¿Neurodesarrollo o neurodegeneración? Estado actual. *Psiquiatría Biológica*. 2013;20(3):35-9.
13. Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 2010 Nov 11;468(7321):187-93.
14. Feinberg I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res*. 1982;17(4):319-34.
15. Murray RM, Jones P, O'Callaghan E. Fetal brain development and later schizophrenia. *Ciba Found Symp*. 1991;156:155-63; discussion 63-70.
16. Olabi B, Ellison-Wright I, McIntosh AM, Wood SJ, Bullmore E, Lawrie SM. Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry*. 2011 Jul 1;70(1):88-96.
17. Weinberger DR, McClure RK. Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry: what is happening in the schizophrenic brain? *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Jun;59(6):553-8.
18. Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia*. Edinbirg, UK: E & S Livingstone. 1919.
19. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*. 1976 Oct 30;2(7992):924-6.
20. DeLisi LE. The concept of progressive brain change in schizophrenia: implications for understanding schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2008 Mar;34(2):312-21.
21. Lieberman JA. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry*. 1999 Sep 15;46(6):729-39.
22. van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Cahn W, Brans R, Carati I, et al. Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biol Psychiatry*. 2008 Jan 1;63(1):106-13.

23. Andreasen NC, Nopoulos P, Magnotta V, Pierson R, Ziebell S, Ho BC. Progressive brain change in schizophrenia: a prospective longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2011 Oct 1;70(7):672-9.
24. Zipursky RB, Reilly TJ, Murray RM. The myth of schizophrenia as a progressive brain disease. *Schizophr Bull*. 2013 Nov;39(6):1363-72.
25. Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Phys Rev*. 1946;69:37-8.
26. Bloch F. Nuclear induction. *Physical Rev*. 1946;70:460-74.
27. Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*. 2006 Jun;188:510-8.
28. Vita A, De Peri L, Silenzi C, Dieci M. Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr Res*. 2006 Feb 15;82(1):75-88.
29. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001 Apr 15;49(1-2):1-52.
30. Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, Thelen SM, Bullmore E. The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2008 Aug;165(8):1015-23.
31. Haijma SV, Van Haren N, Cahn W, Koolschijn PC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull*. 2012 Sep;39(5):1129-38.
32. van Erp T, Hibar D, Rasmussen J, Glahn D, Pearlson D, Andreassen O, et al. Subcortical Brain Volume Abnormalities in 2,028 Patients with Schizophrenia and 2,540 Healthy Controls via the ENIGMA Consortium. *Nature Neuroscience*. 2014;(under review).

33. Panizzon MS, Fennema-Notestine C, Eyer LT, Jernigan TL, Prom-Wormley E, Neale M, et al. Distinct genetic influences on cortical surface area and cortical thickness. *Cereb Cortex*. 2009 Nov;19(11):2728-35.
34. Magnotta VA, Andreasen NC, Schultz SK, Harris G, Cizadlo T, Heckel D, et al. Quantitative in vivo measurement of gyrification in the human brain: changes associated with aging. *Cereb Cortex*. 1999 Mar;9(2):151-60.
35. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*. 1999 Feb;9(2):179-94.
36. Bystron I, Blakemore C, Rakic P. Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited. *Nat Rev Neurosci*. 2008 Feb;9(2):110-22.
37. Rockel AJ, Hiorns RW, Powell TP. The basic uniformity in structure of the neocortex. *Brain*. 1980 Jun;103(2):221-44.
38. Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW, Peterson BS. Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2003 Nov 22;362(9397):1699-707.
39. Venkatasubramanian G, Jayakumar PN, Gangadhar BN, Keshavan MS. Automated MRI parcellation study of regional volume and thickness of prefrontal cortex (PFC) in antipsychotic-naive schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2008 Jun;117(6):420-31.
40. White T, Andreasen NC, Nopoulos P, Magnotta V. Gyrification abnormalities in childhood- and adolescent-onset schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2003 Aug 15;54(4):418-26.
41. Narr KL, Bilder RM, Toga AW, Woods RP, Rex DE, Szeszko PR, et al. Mapping cortical thickness and gray matter concentration in first episode schizophrenia. *Cereb Cortex*. 2005 Jun;15(6):708-19.
42. Narr KL, Toga AW, Szeszko P, Thompson PM, Woods RP, Robinson D, et al. Cortical thinning in cingulate and occipital cortices in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2005 Jul 1;58(1):32-40.

43. Schultz CC, Koch K, Wagner G, Roebel M, Schachtzabel C, Gaser C, et al. Reduced cortical thickness in first episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010 Feb;116(2-3):204-9.
44. Roiz-Santianez R, Perez-Iglesias R, Quintero C, Tordesillas-Gutierrez D, Mata I, Ayesa R, et al. Insular cortex thinning in first episode schizophrenia patients. *Psychiatry Res.* 2010 Jun 30;182(3):216-22.
45. Haller S, Borgwardt SJ, Schindler C, Aston J, Radue EW, Riecher-Rossler A. Can cortical thickness asymmetry analysis contribute to detection of at-risk mental state and first-episode psychosis? A pilot study. *Radiology.* 2009 Jan;250(1):212-21.
46. Kuperberg GR, Broome MR, McGuire PK, David AS, Eddy M, Ozawa F, et al. Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 Sep;60(9):878-88.
47. Nesvag R, Lawyer G, Varnas K, Fjell AM, Walhovd KB, Frigessi A, et al. Regional thinning of the cerebral cortex in schizophrenia: effects of diagnosis, age and antipsychotic medication. *Schizophr Res.* 2008 Jan;98(1-3):16-28.
48. Goldman AL, Pezawas L, Mattay VS, Fischl B, Verchinski BA, Chen Q, et al. Widespread reductions of cortical thickness in schizophrenia and spectrum disorders and evidence of heritability. *Arch Gen Psychiatry.* 2009 May;66(5):467-77.
49. Arango C, Rapado-Castro M, Reig S, Castro-Fornieles J, Gonzalez-Pinto A, Otero S, et al. Progressive brain changes in children and adolescents with first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry.* 2011 Jan;69(1):16-26.
50. Reig S, Moreno C, Moreno D, Burdalo M, Janssen J, Parellada M, et al. Progression of brain volume changes in adolescent-onset psychosis. *Schizophr Bull.* 2009 Jan;35(1):233-43.
51. Cahn W, Hulshoff Pol HE, Lems EB, van Haren NE, Schnack HG, van der Linden JA, et al. Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry.* 2002 Nov;59(11):1002-10.

52. Ho BC, Andreasen NC, Nopoulos P, Arndt S, Magnotta V, Flaum M. Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jun;60(6):585-94.
53. Roiz-Santianez R, Perez-Iglesias R, Ortiz-Garcia de la Foz V, Tordesillas-Gutierrez D, Mata I, Gonzalez-Mandly A, et al. One year longitudinal study of the straight gyrus morphometry in first-episode schizophrenia-spectrum patients. *Psychiatry Res*. 2012 Apr 30;202(1):80-3.
54. Zipursky RB, Christensen BK, Mikulis DJ. Stable deficits in gray matter volumes following a first episode of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004 Dec 1;71(2-3):515-6.
55. DeLisi LE, Hoff AL. Failure to find progressive temporal lobe volume decreases 10 years subsequent to a first episode of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2005 Apr 30;138(3):265-8.
56. Dickey CC, Salisbury DF, Nagy AI, Hirayasu Y, Lee CU, McCarley RW, et al. Follow-up MRI study of prefrontal volumes in first-episode psychotic patients. *Schizophr Res*. 2004 Dec 1;71(2-3):349-51.
57. Schaufelberger MS, Lappin JM, Duran FL, Rosa PG, Uchida RR, Santos LC, et al. Lack of progression of brain abnormalities in first-episode psychosis: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Psychol Med*. 2011 Aug;41(8):1677-89.
58. van Haren NE, Schnack HG, Cahn W, van den Heuvel MP, Lepage C, Collins L, et al. Changes in cortical thickness during the course of illness in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Sep;68(9):871-80.
59. Nesvag R, Bergmann O, Rimol LM, Lange EH, Haukvik UK, Hartberg CB, et al. A 5-year follow-up study of brain cortical and subcortical abnormalities in a schizophrenia cohort. *Schizophr Res*. 2012 Dec;142(1-3):209-16.

60. Cobia DJ, Smith MJ, Wang L, Csernansky JG. Longitudinal progression of frontal and temporal lobe changes in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012 Aug;139(1-3):1-6.
61. Crumlish N, Whitty P, Clarke M, Browne S, Kamali M, Gervin M, et al. Beyond the critical period: longitudinal study of 8-year outcome in first-episode non-affective psychosis. *Br J Psychiatry.* 2009 Jan;194(1):18-24.
62. Crespo-Facorro B, Perez-Iglesias R, Mata I, Martinez-Garcia O, Ortiz V, Pelayo-Teran JM, et al. Long-term (3-year) effectiveness of haloperidol, risperidone and olanzapine: results of a randomized, flexible-dose, open-label comparison in first-episode nonaffective psychosis. *Psychopharmacology (Berl).* 2012 Jan;219(1):225-33.
63. Ayesa-Arriola R, Perez-Iglesias R, Rodriguez-Sanchez JM, Pardo-Garcia G, Tabares-Seisdedos R, Ayuso-Mateos JL, et al. Predictors of neurocognitive impairment at 3 years after a first episode non-affective psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013 Jun 3;43:23-8.
64. Pelayo-Teran JM, Perez-Iglesias R, Ramirez-Bonilla M, Gonzalez-Blanch C, Martinez-Garcia O, Pardo-Garcia G, et al. Epidemiological factors associated with treated incidence of first-episode non-affective psychosis in Cantabria: insights from the Clinical Programme on Early Phases of Psychosis. *Early Interv Psychiatry.* 2008 Aug;2(3):178-87.
65. Andreasen NC. *The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS).* Iowa City: University of Iowa. 1984.
66. Andreasen NC, Flaum M, Arndt S. *The Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH).* An instrument for assessing diagnosis and psychopathology. *Arch Gen Psychiatry.* 1992 Aug;49(8):615-23.
67. Overall JE, Gorman DR. *The Brief Psychiatric Rating Scale.* *Psychol. Rep* 10:799-821 1962.
68. Andreasen NC. *The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS).* Iowa City: University of Iowa. 1983.

69. Grube BS, Bilder RM, Goldman RS. Meta-analysis of symptom factors in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1998 May 25;31(2-3):113-20.
70. Gonzalez-Blanch C, Crespo-Facorro B, Alvarez-Jimenez M, Rodriguez-Sanchez JM, Pelayo-Teran JM, Perez-Iglesias R, et al. Cognitive dimensions in first-episode schizophrenia spectrum disorders. *J Psychiatr Res.* 2007 Dec;41(11):968-77.
71. Andreasen NC, Cohen G, Harris G, Cizadlo T, Parkkinen J, Rezai K, et al. Image processing for the study of brain structure and function: problems and programs. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences.* 1992 Spring;4(2):125-33.
72. Magnotta VA, Harris G, Andreasen NC, O'Leary DS, Yuh WT, Heckel D. Structural MR image processing using the BRAINS2 toolbox. *Comput Med Imaging Graph.* 2002 Jul-Aug;26(4):251-64.
73. Courchesne E, Chisum HJ, Townsend J, Cowles A, Covington J, Egaas B, et al. Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers. *Radiology.* 2000 Sep;216(3):672-82.
74. Narr KL, Bilder RM, Woods RP, Thompson PM, Szeszko P, Robinson D, et al. Regional specificity of cerebrospinal fluid abnormalities in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2006 Jan 30;146(1):21-33.
75. Narr KL, Sharma T, Woods RP, Thompson PM, Sowell ER, Rex D, et al. Increases in regional subarachnoid CSF without apparent cortical gray matter deficits in schizophrenia: modulating effects of sex and age. *Am J Psychiatry.* 2003 Dec;160(12):2169-80.
76. Ho BC, Alicata D, Ward J, Moser DJ, O'Leary DS, Arndt S, et al. Untreated initial psychosis: relation to cognitive deficits and brain morphology in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2003 Jan;160(1):142-8.
77. Barkovich AJ. Malformations of neocortical development: magnetic resonance imaging correlates. *Curr Opin Neurol.* 1996 Apr;9(2):118-21.

78. Narr KL, Bilder RM, Kim S, Thompson PM, Szeszko P, Robinson D, et al. Abnormal gyral complexity in first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2004 Apr 15;55(8):859-67.
79. Davis KL, Stewart DG, Friedman JI, Buchsbaum M, Harvey PD, Hof PR, et al. White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin-related dysfunction. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 May;60(5):443-56.
80. Lawrie SM, Whalley HC, Abukmeil SS, Kestelman JN, Donnelly L, Miller P, et al. Brain structure, genetic liability, and psychotic symptoms in subjects at high risk of developing schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001 May 15;49(10):811-23.
81. Crespo-Facorro B, Roiz-Santianez R, Pelayo-Teran JM, Rodriguez-Sanchez JM, Perez-Iglesias R, Gonzalez-Blanch C, et al. Reduced thalamic volume in first-episode non-affective psychosis: correlations with clinical variables, symptomatology and cognitive functioning. *Neuroimage*. 2007 May 1;35(4):1613-23.
82. Gilbert AR, Rosenberg DR, Harenski K, Spencer S, Sweeney JA, Keshavan MS. Thalamic volumes in patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2001 Apr;158(4):618-24.
83. Salgado-Pineda P, Baeza I, Perez-Gomez M, Vendrell P, Junque C, Bargallo N, et al. Sustained attention impairment correlates to gray matter decreases in first episode neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Neuroimage*. 2003 Jun;19(2 Pt 1):365-75.
84. Preuss UW, Zetzsche T, Jager M, Groll C, Frodl T, Bottlender R, et al. Thalamic volume in first-episode and chronic schizophrenic subjects: a volumetric MRI study. *Schizophr Res*. 2005 Feb 1;73(1):91-101.
85. Cahn W, Hulshoff Pol HE, Bongers M, Schnack HG, Mandl RC, Van Haren NE, et al. Brain morphology in antipsychotic-naive schizophrenia: a study of multiple brain structures. *Br J Psychiatry Suppl*. 2002 Sep;43:s66-72.
86. Konick LC, Friedman L. Meta-analysis of thalamic size in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001 Jan 1;49(1):28-38.

87. Wiegand LC, Warfield SK, Levitt JJ, Hirayasu Y, Salisbury DF, Heckers S, et al. Prefrontal cortical thickness in first-episode psychosis: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*. 2004 Jan 15;55(2):131-40.
88. Morrison JH, Hof PR. Life and death of neurons in the aging brain. *Science (New York, NY)*. 1997 Oct 17;278(5337):412-9.
89. Hilgetag CC, Barbas H. Role of mechanical factors in the morphology of the primate cerebral cortex. *PLoS Comput Biol*. 2006;2: e22.
90. Goghari VM, Rehm K, Carter CS, MacDonald AW. Sulcal thickness as a vulnerability indicator for schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2007 Sep;191:229-33.
91. Hoff AL, Sakuma M, Razi K, Heydebrand G, Csernansky JG, DeLisi LE. Lack of association between duration of untreated illness and severity of cognitive and structural brain deficits at the first episode of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000 Nov;157(11):1824-8.
92. Weiss EM, Siedentopf C, Golaszewski S, Mottaghy FM, Hofer A, Kremser C, et al. Brain activation patterns during a selective attention test--a functional MRI study in healthy volunteers and unmedicated patients during an acute episode of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2007 Jan 15;154(1):31-40.
93. Lieberman J, Chakos M, Wu H, Alvir J, Hoffman E, Robinson D, et al. Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001 Mar 15;49(6):487-99.
94. Chakos MH, Lieberman JA, Bilder RM, Borenstein M, Lerner G, Bogerts B, et al. Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry*. 1994 Oct;151(10):1430-6.
95. Keshavan MS, Bagwell WW, Haas GL, Sweeney JA, Schooler NR, Pettegrew JW. Changes in caudate volume with neuroleptic treatment. *Lancet*. 1994 Nov 19;344(8934):1434.

96. Massana G, Salgado-Pineda P, Junque C, Perez M, Baeza I, Pons A, et al. Volume changes in gray matter in first-episode neuroleptic-naive schizophrenic patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol*. 2005 Apr;25(2):111-7.
97. Staal WG, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Hoogendoorn ML, Jellema K, Kahn RS. Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and their healthy siblings. *Am J Psychiatry*. 2000 Mar;157(3):416-21.
98. Keshavan MS, Haas GL, Kahn CE, Aguilar E, Dick EL, Schooler NR, et al. Superior temporal gyrus and the course of early schizophrenia: progressive, static, or reversible? *J Psychiatr Res*. 1998 May-Aug;32(3-4):161-7.
99. Goghari VM, Smith GN, Honer WG, Kopala LC, Thornton AE, Su W, et al. Effects of eight weeks of atypical antipsychotic treatment on middle frontal thickness in drug-naive first-episode psychosis patients. *Schizophr Res*. 2013 Sep;149(1-3):149-55.
100. Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs*. 2006;20(5):389-409.
101. Roiz-Santianez R, Tordesillas-Gutierrez D, Ortiz-Garcia de la Foz V, Ayesa-Arriola R, Gutierrez A, Tabares-Seisdedos R, et al. Effect of antipsychotic drugs on cortical thickness. A randomized controlled one-year follow-up study of haloperidol, risperidone and olanzapine. *Schizophr Res*. 2012 Oct;141(1):22-8.
102. Blix E, Perski A, Berglund H, Savic I. Long-term occupational stress is associated with regional reductions in brain tissue volumes. *PLoS One*. 2013;8(6):e64065.
103. Sizonenko SV, Babiloni C, Sijben JW, Walhovd KB. Brain imaging and human nutrition: which measures to use in intervention studies? *Adv Nutr*. 2013 Sep;4(5):554-6.
104. Engvig A, Fjell AM, Westlye LT, Moberget T, Sundseth O, Larsen VA, et al. Effects of memory training on cortical thickness in the elderly. *Neuroimage*. 2010 Oct 1;52(4):1667-76.

105. Malla AK, Bodnar M, Joober R, Lepage M. Duration of untreated psychosis is associated with orbital-frontal grey matter volume reductions in first episode psychosis. *Schizophr Res.* 2011 Jan;125(1):13-20.
106. Andreasen NC, Liu D, Ziebell S, Vora A, Ho BC. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *Am J Psychiatry.* 2013 Jun 1;170(6):609-15.
107. Hulshoff Pol HE, Hoek HW, Susser E, Brown AS, Dingemans A, Schnack HG, et al. Prenatal exposure to famine and brain morphology in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2000 Jul;157(7):1170-2.
108. Diamond MC. Response of the brain to enrichment. *An Acad Bras Cienc.* 2001;73:221-0.
109. Smith MJ, Wang L, Cronenwett W, Goldman MB, Mamah D, Barch DM, et al. Alcohol use disorders contribute to hippocampal and subcortical shape differences in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011 Sep;131(1-3):174-83.
110. Van Haren NE, Koolschijn PC, Cahn W, Schnack HG, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Cigarette smoking and progressive brain volume loss in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2010 Jul;20(7):454-8.
111. Rais M, Cahn W, Van Haren N, Schnack H, Caspers E, Hulshoff Pol H, et al. Excessive brain volume loss over time in cannabis-using first-episode schizophrenia patients. *Am J Psychiatry.* 2008 Apr;165(4):490-6.
112. Falkai P, Malchow B, Wobrock T, Gruber O, Schmitt A, Honer WG, et al. The effect of aerobic exercise on cortical architecture in patients with chronic schizophrenia: a randomized controlled MRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2012 Nov 17.
113. Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, et al. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry.* 2005 Apr;62(4):361-70.
114. Crespo-Facorro B, Roiz-Santianez R, Perez-Iglesias R, Pelayo-Teran JM, Rodriguez-Sanchez JM, Tordesillas-Gutierrez D, et al. Effect of antipsychotic drugs on

brain morphometry. A randomized controlled one-year follow-up study of haloperidol, risperidone and olanzapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Dec 12;32(8):1936-43.

115. Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Lee CU, Ciszewski AA, et al. Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003 Jan;160(1):156-64.

116. Nakamura M, Salisbury DF, Hirayasu Y, Bouix S, Pohl KM, Yoshida T, et al. Neocortical Gray Matter Volume in First-Episode Schizophrenia and First-Episode Affective Psychosis: A Cross-Sectional and Longitudinal MRI Study. *Biol Psychiatry*. 2007 Oct 1;62(7):773-83.

117. Boonstra G, Cahn W, Schnack HG, Hulshoff Pol HE, Minderhoud TC, Kahn RS, et al. Duration of untreated illness in schizophrenia is not associated with 5-year brain volume change. *Schizophr Res*. 2011 Oct;132(1):84-90.

118. DeLisi LE, Sakuma M, Tew W, Kushner M, Hoff AL, Grimson R. Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1997 Jul 4;74(3):129-40.

119. Gur RE, Cowell P, Turetsky BI, Gallacher F, Cannon T, Bilker W, et al. A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Arch Gen Psychiatry*. 1998 Feb;55(2):145-52.

120. Rodriguez-Sanchez JM, Ayesa-Arriola R, Perez-Iglesias R, Perianez JA, Martinez-Garcia O, Gomez-Ruiz E, et al. Course of cognitive deficits in first episode of non-affective psychosis: A 3-year follow-up study. *Schizophr Res*. 2013 Jul 27.

121. Jovicich J, Czanner S, Greve D, Haley E, van der Kouwe A, Gollub R, et al. Reliability in multi-site structural MRI studies: effects of gradient non-linearity correction on phantom and human data. *Neuroimage*. 2006 Apr 1;30(2):436-43.

- 
122. Walters RJ, Fox NC, Crum WR, Taube D, Thomas DJ. Haemodialysis and cerebral oedema. *Nephron*. 2001 Feb;87(2):143-7.
123. Han X, Jovicich J, Salat D, van der Kouwe A, Quinn B, Czanner S, et al. Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *Neuroimage*. 2006 Aug 1;32(1):180-94.
124. Senjem ML, Gunter JL, Shiung MM, Petersen RC, Jack CR, Jr. Comparison of different methodological implementations of voxel-based morphometry in neurodegenerative disease. *Neuroimage*. 2005 Jun;26(2):600-8.