

NEUROIMAGEN EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Gracia Garcia P., Cuevas Esteban MJ., Barrera Frances A., Bel Aguado MJ., Quintanilla MA.
pgraciagarcia@yahoo.es

RESUMEN:

Objetivo: Actualizar los hallazgos obtenidos mediante diferentes técnicas de neuroimagen en Primeros Episodios Psicóticos (PEP).

Método: Búsqueda completa a través de la base de datos Pubmed. Excluimos estudios que no incluyeran un grupo bien definido de pacientes con PEP, que incluyeran variables de tipo genético ó exclusivamente farmacológico y aquellos referentes a pacientes de alto riesgo de psicosis, por no ser objeto del estudio actual.

Resultados: Los hallazgos más consistentes en neuroimagen estructural en PEP son el aumento de espacios ventriculares y la disminución de sustancia gris, principalmente a nivel de sistema límbico, córtex cerebral, núcleo estriado, tálamo y cerebelo; algunos de ellos con implicaciones clínicas y pronósticas. Los estudios con imagen mediante tensor de difusión objetivan alteración de la sustancia blanca de forma precoz en el curso de la esquizofrenia, consistente con una disfunción frontotemporal e inversión de la lateralización izquierda-derecha en su patofisiología. Los estudios de neuroimagen funcional muestran hipofunción a nivel del cortex prefrontal dorsolateral, relacionada con menor rendimiento cognitivo, desorganización conductual y deterioro del funcionamiento global, y una disfunción del giro cingulado anterior, compatible con fallo para monitorizar durante su realización las acciones iniciadas. Los estudios mediante espectroscopia objetivan una alteración en la relación entre los metabolitos N-Acetilaspártato/Creatinina a nivel del cortex prefrontal en pacientes con PEP, relacionada con riesgo de progresión a esquizofrenia.

Conclusión: Estos resultados apoyan la hipótesis etiopatogénica del neurodesarrollo en la esquizofrenia. Determinados hallazgos pueden ayudarnos a determinar un pronóstico de enfermedad y a comprender las alteraciones que subyacen a determinados síntomas.

INTRODUCCIÓN.

Los trastornos psicóticos a menudo comienzan durante la infancia y adolescencia y el impacto negativo sobre el normal desarrollo y funcionamiento puede ser devastador (*Volkmar, 1996*). Los hallazgos obtenidos en Esquizofrenia (EZ) sugieren que podría haber dos procesos fisiopatológicos implicados en su patogenia, uno que ocurriría temprano (neurodesarrollo) y otro, aunque controvertido, posterior al inicio de la EZ (neurodegenerativo) (*McCarley RW, 1999; Murray RM, 1987; Woods BT, 1998*). Dado que los primeros episodios de pacientes con esquizofrenia están libres de variables confusoras, tal como los efectos a largo plazo del tratamiento neuroléptico y la cronicidad de la enfermedad, los hallazgos radiológicos en este grupo pueden indicarnos anomalías específicas de la propia enfermedad de forma más directa que en el caso de pacientes con esquizofrenia de evolución crónica (*Park HJ, 2004*). Un aspecto crucial sería saber si realmente existe un deterioro progresivo y, si este ocurre, si es debido a una EZ o a una psicosis afectiva (*Nakamura M, 2007*).

MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo de esta revisión es actualizar los hallazgos obtenidos mediante diferentes técnicas de neuroimagen en Primeros Episodios Psicóticos, enfatizando los resultados obtenidos de estudios replicados consistentemente, revisiones sistemáticas y meta-análisis de la literatura relevante. Para la selección de los estudios publicados acerca de neuroimagen en Primeros Episodios Psicóticos se realizó una completa búsqueda a través de las bases de datos Pubmed , Medline y EMBASE. La mayor parte de los artículos seleccionados han sido publicados en los últimos años, en su mayor parte a partir del año 2003, en revistas de elevado factor de impacto de neuroimagen y psiquiatría. Palabras clave: "Psychotic Disorder", "First-episode", "Neuroimaging", "Magnetic Resonance Imaging", "Diffusion Magnetic Resonance Imaging", "Tomography, Emission-Computed, Single-Photon", "Positron-Emission Tomography", and "Magnetic Resonance Spectroscopy". Excluimos todos aquellos estudios que no incluyeran un grupo bien definido de pacientes con Primer Episodio Psicótico. Excluimos así mismo estudios que incluyeran variables de tipo genético ó

NEUROIMAGEN EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

exclusivamente farmacológico y aquellos referentes a pacientes de alto riesgo de psicosis, por no ser objeto del estudio actual.

La información obtenida se estructura en distintos apartados que facilitan la comprensión y organización de la literatura revisada.

NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL

Resonancia Magnética Nuclear (RM)

Los hallazgos más consistentes en Neuroimagen estructural en Primeros Episodios Psicóticos (PEP) son el aumento de espacios ventriculares y subaracnoideos y la disminución de sustancia gris (*Zipursky RB, 1998*), principalmente a nivel de sistema límbico, córtex cerebral, núcleo estriado, tálamo y cerebelo (*Jayakuman, 2005*).

No obstante, no todos los estudios realizados confirman sin excepción este hallazgo: Algunos sólo encuentran diferencias significativas en cambios de la estructura general cerebral en pacientes con PEP de evolución superior a 18 meses (*Molina V, 2004*); Otros difieren resultados según sexo de los pacientes, con diferencias entre PEP y grupo control en varones pero no en mujeres (*Moreno D, 2005*); También encontramos estudios que no encuentran alteraciones en la sustancia gris, destacando tan sólo cambios en sustancia blanca (*Pagsberg AK, 2007*); Los pacientes con PEP de tipo afectivo, si bien inicialmente presentan los mismos cambios que los episodios de tipo esquizofreniforme, a los 18 meses de seguimiento pueden presentar incremento de volumen del neocórtex, posiblemente por efecto neuroprotector del litio o el valproato (*Nakamura M, 2007*).

A continuación expondremos de una forma sistematizada los hallazgos más relevantes relativos a las distintas regiones:

Ventriculos intracerebrales.

Diversos estudios objetivan un incremento en la talla de los ventrículos laterales en pacientes con PEP respecto controles sanos (*DeLisi, 1991; HoBC, 2003; Narr KL, 2006*). Este hallazgo coincide con pacientes con esquizofrenia de evolución crónica (*DeLisi, 1991; Whitworth, 2005*).

NEUROIMAGEN EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

El mayor tamaño ventricular se ha relacionado con peor pronóstico de evolución, tanto a nivel clínico como a nivel funcional (p.ej. mayor tiempo de hospitalización) (*DeLisi, 1992, 2004; HoBC, 2003*), y con mayor presencia de síntomas negativos (*HoBC, 2003*).

Algunos autores consideran estos cambios específicos del diagnóstico de esquizofrenia, diferenciando PEP de distinto origen (*Pagsberg AK, 2007*).

Determinados estudios no han logrado objetivar diferencias significativas en el tamaño ventricular de pacientes con PEP respecto individuos sanos (*Niemann, 2000*), o bien han encontrado resultados opuestos en el grupo de pacientes (*Puri BK, 2001*), esto puede explicarse por el escaso tamaño de la muestra empleada en ambos estudios.

En cuanto a la talla del tercer ventrículo, no se ha objetivado de forma generalizada un aumento de la misma en pacientes con Primer Episodio Psicótico, pero sí en pacientes con antecedentes de retraso de desarrollo en la infancia (*Fannon, 2000*) y en pacientes con mayor presencia de síntomas negativos (*Meisenthal, 2002*).

Hipocampo-Amígdala.

Tanto en pacientes con esquizofrenia de evolución crónica como en Primeros Episodios Psicóticos, de tipo esquizofreniforme ó afectivo, se ha objetivado una disminución bilateral del volumen del hipocampo respecto individuos sanos (*Velakoulis D, 1999, Sumich, 2002, Phillips, 2002*). En pacientes crónicos relacionado con la edad y la duración de la enfermedad, sin embargo en Primeros Episodios no se encuentra relación con la edad (*Velakoulis D, 1999*).

Szeszko PR (2003) divide el complejo amígdala-hipocampo en tres áreas: hipocampo posterior, hipocampo anterior y amígdala. Encontrando únicamente diferencias significativas en PEP respecto al grupo control en la región anterior del hipocampo, lo que sugiere un trastorno de la conectividad fronto-límbica. Sin embargo otros autores sugieren una disminución global, tanto de la amígdala como del hipocampo (*Whitworth AB, 2005*).

Determinados estudios describen cambios específicos según el tipo de PEP, objetivando disminución del tamaño del hipocampo izquierdo en pacientes con esquizofrenia e incremento del tamaño de la amígdala en pacientes con PEP de otros tipos (*Velakoulis, 2006*). También se ha buscado la

NEUROIMAGEN EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

especificidad sintomática, hallando diferencias en el tamaño amigdalario dentro del grupo de pacientes según la presencia o ausencia de clínica paranoide (*Sumich, 2002*).

También se han descrito cambios en la circunvolución para-hipocámpica, con hallazgos similares a los descritos para la amígdala: Los sujetos con PEP no esquizofreniforme presentan mayor volumen respecto al grupo de PEP esquizofreniforme, y el volumen de esta estructura parece relacionarse también con la clínica delirante (*Prasad KM, 2004*).

Lóbulo temporal- Insula.

Los pacientes con PEP tienen una disminución del volumen de determinadas áreas del lóbulo temporal, de predominio izquierdo, respecto a sujetos sanos (*Sumich, 2002*).

Diversos autores diferencian unos cambios comunes y otros diferenciales a este nivel entre PEP de tipo esquizofrénico y otro tipo de psicosis. Como hallazgo común, en ambos casos existe una disminución, de predominio izquierdo, de la sustancia gris en el polo temporal y una inversión de la simetría cerebral (contrariamente a los sujetos sanos, en pacientes con PEP el hemisferio cerebral derecho es mayor que el hemisferio izquierdo) (*Kasai K, 2003*). Como hallazgo específico de la esquizofrenia, existe una disminución bilateral de la sustancia gris a nivel insular (*Kasai K, 2003*) y disminución de la sustancia gris en la circunvolución temporal superior izquierda (*Molina D, 2005*); *Schaufelberger (2007)* contrasta estos últimos hallazgos pero no diferencia entre subtipos de PEP. Clínicamente, la disminución de corteza a nivel temporal superior y medio se relaciona con déficits en las funciones de integración sensorial (*Dazzan, 2004*). En los pacientes con PEP y alucinaciones auditivas existe un relativo incremento de sustancia blanca en el lóbulo temporal respecto a los que no tienen síntomas alucinatorios (*Shin SE, 2005*).

En estudios longitudinales de pacientes con PEP (*Wood SJ, 2002; DeLisi, 2005*) no se objetivan cambios en el volumen del lóbulo temporal a lo largo de la evolución, mantienen un tamaño estable.

Lóbulo frontal y lóbulo parietal.

Todos los estudios parecen coincidir en la especificidad de alteraciones a nivel del lóbulo frontal, fundamentalmente en el hemisferio izquierdo, en paciente con PEP de tipo esquizofrenia (*Salokangas, 2002*), en concreto, una disminución en la sustancia gris de la región pre-frontal

dorso-lateral (*Molina V, 2005,*).

No obstante, otros autores obtienen distintos patrones de especificidad, con disminución de cortex frontal lateral y medial como hallazgos específicos de pacientes con esquizofrenia (primer episodio ó evolución crónica); y disminución del cortex cingulado anterior derecho y del cortex pre-frontal dorsolateral izquierdo como hallazgos propios de PEP no esquizofreniforme (*Lopez-García P, 2006*). Clínicamente, el volumen de cortex prefrontal dorsolateral y de cortex orbitofrontal derechos en pacientes con PEP se ha relacionado de forma directa con una mayor capacidad de insight y atribución de los síntomas respectivamente (*Shad MV, 2006*). El cortex orbitofrontal izquierdo se ha relacionado con la presencia de síntomas negativos (*Lacerda AL, 2007*). La disminución de sustancia gris a nivel del cortex prefrontal ventral izquierdo, el cortex parieto-temporal izquierdo y parieto-frontal derecho se relaciona con síntomas de enlentecimiento psicomotor, desorganización y distorsión de la realidad (*Witford TJ, 2005*). Los pacientes con PEP de tipo esquizofreniforme presentan peor rendimiento en tareas de percepción y función cognitiva que los pacientes con PEP de otro tipo y que los individuos control en relación a una disminución del volumen del córtex de asociación en el hemisferio izquierdo (*Kesharan, 2003*).

Estructuras subcorticales:

Tálamo.

Se ha encontrado un menor volumen talámico y del brazo anterior de la cápsula interna (por donde atraviesan fibras de conexión talamo-cortical) en pacientes con PEP respecto individuos sanos. Paradojicamente, en el grupo de pacientes el volumen talámico se correlaciona de forma negativa con la severidad de los síntomas (un mayor volumen talámico se relaciona con aparición precoz de psicosis, una pobre función cognitiva y mayor presencia de síntomas negativos) (*Lang DJ, 2006; Crespo-Facarro, 2007*).

Cerebelo.

Los pacientes con PEP se ha objetivado un menor volumen cerebeloso que en individuos sanos, y esto se traduce clínicamente con signos y síntomas neurológicos leves (*Dazzan P, 2004*), síntomas de empobrecimiento psicomotor y desorganización (*Witford TJ, 2005*).

NEUROIMAGEN EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Los síntomas neurológicos leves en pacientes con PEP pueden también justificarse por una disminución de sustancia gris en los núcleos subcorticales (putamen, palido, tálamo) (*Dazzan P, 2004*).

No obstante, la relación entre volumen cerebeloso y habilidades cognitivas observada en pacientes sanos se pierde en el caso de pacientes psicóticos (*Szeszko PR, 2003*).

Núcleo Caudado.

Los estudios realizados centrados en variabilidad del volumen del caudado entre pacientes PEP e individuos sanos no han encontrado diferencias significativas. (*Tauscher-Wisniewski S, 2002; 2005*).

Otros:

Pituitaria

Se ha objetivado un aumento del tamaño de la glándula hipófisis en Primeros Episodios Psicóticos (10% mayor que en grupo control) y una disminución del tamaño de dicha glándula en pacientes de evolución crónica (17% menor respecto grupo control), lo que justifica como una activación del eje hipotálamo-hipofisario en Primer Episodio Psicótico y en sucesivos, de forma que disminuye su tamaño a largo plazo (*Pariante CM, 2004*).

En posteriores estudios que diferencian subgrupos de PEP según tipo de psicosis y administración de tratamiento se objetiva incremento significativo del tamaño de la glándula en todos los subgrupos; hallazgo que sugiere que este cambio no es específico de la esquizofrenia ni está condicionado por los efectos secundarios del tratamiento neuroléptico, si bien en ambos casos el tamaño de la glándula es mayor que en el resto de subgrupos (*Pariante CM, 2005*).

Septum pellucidum

Los estudios realizados objetivan mayor porcentaje de alteraciones de esta estructura medial en pacientes con PEP (26,1% en esquizofrenia y 18,2% en episodios afectivos) respecto individuos sanos (8,2%). Con una posible relación con síntomas clínicos y alteraciones de estructuras límbicas en PEP de tipo esquizofrénico (*Kasai K, 2004*).

Imagen mediante Tensor de Difusión (DTI)

Estudios previos con neuroimagen estructural sugieren que la esquizofrenia se asocia con cambios en la sustancia gris, y probablemente en la sustancia blanca. *Bagary (2003)* emplea en su estudio métodos sensibles para detectar anomalías en la relación sustancia blanca/sustancia gris (magnetization transfer imaging), objetivando alteraciones a nivel de cortex prefrontal, ínsula y fascículo uncinado en pacientes con Primer Episodio Psicótico respecto a un grupo control.

La DTI permite estudiar "in vivo" la integridad y orientación del tejido nervioso midiendo la difusión de agua en el cerebro. Los estudios con DTI utilizan metodología basada en regiones de interés (ROI) y miden el coeficiente aparente de difusión (ADC) y/o "anisotropía" fraccional (AF), índices de la integridad de la sustancia blanca (*Price et al., 2007*).

Los primeros estudios de neuroimagen encontrados en pacientes con Primer Episodio Psicótico que utilizan la técnica de Tractografía (DTI) demuestran menor AF en la cápsula interna izquierda, la sustancia blanca del giro frontal medial y el giro temporal postero-superior izquierdos (*Szeszko, 2006*), y en haces anteriores-prefrontales (*Mendelson, 2006*). Estos resultados confirman la alteración de la sustancia blanca de forma precoz en el curso de la esquizofrenia y son consistentes con la hipótesis de disfunción frontotemporal e inversión de la lateralización izquierda-derecha en su patofisiología, objetivando además asociación entre la falta de integridad de la sustancia blanca y la severidad de los síntomas de la enfermedad (*Mendelson, 2006*).

Ante la hipótesis de un modelo de desconexión como base etiopatogénica de la clínica y deterioro cognitivo en la esquizofrenia, *Price et al.* centran sus estudios en el cuerpo calloso, tracto de sustancia blanca que conecta ambos hemisferios cerebrales, y el fascículo uncinado, que conecta los lóbulos frontal y temporal, ambos significativamente implicados en la esquizofrenia (*Price 2007; 2008*). Concluyen que los pacientes con PEP tienen una menor coherencia en los tractos que atraviesan la rodilla (que conecta ambos cortex prefrontales) y el esplenio (que conecta ambos cortex temporales) del cuerpo calloso, probablemente debido a una mielinización aberrante ó a anomalías axonales (*Price et al., 2007*); respecto al fascículo uncinado, los pacientes presentan menores valores de anisotropía fraccional (AF) en el hemisferio izquierdo, lo que sugiere cambios en el alineamiento de las fibras que lo constituyen y una menor coherencia del tracto (*Price et al.,*

2008).

NEUROIMAGEN FUNCIONAL

El principal objetivo de cualquier técnica de neuroimagen funcional es el de proporcionar un claro mapa de las áreas de activación o de desactivación neuronal en el cerebro asociadas a una operación mental dada (Kindermann et al, 1997).

En este trabajo se realiza una revisión de los hallazgos más importantes obtenidos en los estudios realizados mediante: **Resonancia Magnética Funcional (RMf)**, técnica que mide el grado de oxigenación del tejido, y **PET (Positron Emisión Tomography)** de perfusión, que mide el grado de metabolismo neuronal.

Presentamos de nuevo los resultados de forma sistematizada por áreas cerebrales.

Córtex PreFrontal (PFC)

La mayoría de los estudios presentan resultados a favor de anomalías significativas en el PFC en pacientes con Primer Episodio Psicótico asociadas a tareas de: procesamiento de la información sensorial (Braus, 2002), fluencia verbal (Baksman, 2005; Jones, 2004; Schaufelberg, 2005), control ejecutivo (Snitz, 2005), planificación (Rasser, 2005; Riechemann, 2001), tareas de procesamiento (Barch, 2001; McDonald, 2005), razonamiento deductivo (Ramsey, 2002; Rieheman, 2001), atención visual (Morey, 2005), memoria de trabajo (Mendrek, 2004; Rieheman, 2001; Tan, 2005) y memoria de trabajo espacial (Keedy SK, 2006).

La mayoría de estos estudios reportan disminución de la activación en el cortex prefrontal dorso-lateral en el grupo de pacientes. El grado de activación parece estar condicionado por el grado de demanda de la tarea, los pacientes con PEP presentan mayor activación del PFC a la hora de realizar tareas sencillas y una menor activación al enfrentarse a tareas de mayor complejidad (Mendreck, 2005). La disfunción del DLPFC en estos pacientes se relaciona con menor rendimiento cognitivo, desorganización conductual y deterioro del funcionamiento global (Yoon JH, 2008). Algunos autores sugieren la hipofrontalidad a nivel del DLPFC como un hecho específico de la esquizofrenia (Molina,

2005).

En un estudio realizado con técnica PET, también la región posterior del giro frontal medial izquierdo muestra hipoactivación en los pacientes durante tareas ejecutivas (Stroop test) (Harrison BJ, 2006).

Giro cingulado anterior (GCA).

Diversos estudios reportan activación reducida del GCA en pacientes con PEP durante tareas de: fluencia verbal (Boksman, 2005; Schaufelberger, 2005), tareas ejecutivas (Snitz, 2005), y la fase manipulativa de la memoria de trabajo (Tan, 2005).

La disfunción del GCA es compatible con la hipótesis de un fallo para monitorizar durante su realización las acciones iniciadas en pacientes con una psicosis en fase precoz (Schaufelberger, 2005).

Lóbulo temporal.

La mayoría de los estudios no muestran diferencias significativas en cuanto a la activación el lóbulo temporal entre pacientes con PEP y controles sanos. Esto podría deberse a que las tareas cognitivas a las que se enfrentan no comprometen esta región cerebral.

Algunos estudios han encontrado disminución de la respuesta temporal en tareas de planificación, atención (Rasser, 2005; Riehemann, 2001) y auditivas (Braus, 2002; Jones, 2004).

Otras regiones alteradas:

Cerebelo: Hipoactivación en pacientes PEP respecto controles durante tareas de fluencia verbal (Boksman, 2005), memoria de trabajo (Mendrek, 2004) y test de wisconsin (Riehemann, 2001).

Tálamo: Hipoactivación durante tareas de memoria verbal (Mendrek, 2004; Tan, 2005), procesamiento sensorial (Braus, 2002) y procesos de atención y planificación (Riehemann, 2001).

NEUROIMAGEN BIOQUÍMICA O DE TRANSMISIÓN

Incluimos bajo esta denominación las siguientes técnicas: **Espectroscopia por Resonancia Magnética (ERM) y SPECT**, que se encargan de medir objetivos neuroquímicos en el cerebro (densidad de receptores, concentración de neurotransmisores, metabolitos, etc.).

NEUROIMAGEN EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La ERM es un procedimiento no invasivo y no radioactivo que permite la cuantificación de diversos metabolitos en regiones específicas del cerebro humano (*Waddington JL, 1990*). El Fósforo y el Hidrógeno son los átomos más utilizados en ERM (*Sanches RF, 2004*). Mientras que la espectroscopia de Fósforo permite estudiar el metabolismo de la célula y el neurodesarrollo, la del Hidrógeno da información acerca de los niveles de neurotransmisión y la integridad celular (*Malhi, 2002*). El metabolito visible mediante ERM más abundante en el cerebro humano es el N-acetilaspártato (NAA), que está presente casi exclusivamente en el sistema nervioso y que es, hipotéticamente, un marcador de la integridad neuronal (*Birken and Oldenford, 1989*).

Diversos estudios realizados con ERM objetivan una alteración en la relación entre los metabolitos NAA/Creatinina a nivel del cortex prefrontal en pacientes con Primeros Episodios Psicóticos, este hallazgo estaría relacionado con peor pronóstico de evolución de la enfermedad (*Wood, 2006*) y de forma selectiva con psicosis que progresan posteriormente a esquizofrenia, en concreto alteraciones en la región prefrontal dorsolateral izquierda (*Zabala, 2007*); Pese resultados previos que no alcanzaban diferencias significativas (*Wood, 2003*).

Algún estudio aislado reporta alteraciones en la relación NAA/Creatinina en el lóbulo temporal de pacientes PEP respecto controles (*Renshaw, 1995*). Hallazgo que no ha podido replicarse con posterioridad (*Wood, 2003*).

Al relacionar resultados de la espectrometría con la duración de síntomas prodrómicos y la duración de psicosis no tratada previo diagnóstico, en pacientes con mayor duración de los síntomas prodrómicos encontramos niveles más bajos de NAA -indicador de integridad neuronal- en el tálamo izquierdo, y en pacientes con mayor duración de psicosis sin tratar encontramos niveles más altos de N-Acetil Colina (NAC)- indicador de alteraciones a nivel de membrana- tanto en el cíngulo anterior izquierdo como en el tálamo izquierdo (*Theberge et al., 2004*).

En pacientes con Primer Episodio psicótico de tipo afectivo, se ha objetivado una disminución de la relación NAA/Creatinina a nivel del hipocampo; signo diferencial en los episodios afectivos con síntomas psicóticos respecto los que no los tienen (*Blasi G., 2004*).

La espectrometría permite además estudiar el metabolismo y balance energético neuronal,

NEUROIMAGEN EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

habiéndose demostrado en pacientes con Primer Episodio Psicótico una disregulación a este nivel en la región fronto-temporo-estriatal, con diferencias además según el tipo de tejido (incremento ATP en la sustancia blanca y disminución ATP en la sustancia gris respecto grupo control) (*Jenssen, 2006*).

Por otro lado, las técnicas de Neuroimagen mediante SPECT proporcionan una importante vía para examinar la neuroquímica in vivo y consecuentemente la biología de la esquizofrenia (Gur RE et al, 2004).

El primer estudio realizado con esta técnica en primeros episodios psicóticos (PEP) objetiva que la densidad de receptores de dopamina D2 a nivel del núcleo estriado es tan alta en pacientes con PEP no tratados como en pacientes esquizofrénicos sometidos durante un periodo largo de tiempo a tratamiento neuroléptico, sin hallarse diferencias en relación a la "up-regulation" del receptor en estos últimos (Lomeña et al, 2004). Un estudio posterior relaciona la densidad de receptores D2 a nivel del núcleo estriado con mayor probabilidad de esquizofrenia a los dos años de tratamiento (Corripio, 2006).

Conclusiones.

Los pacientes con Primeros Episodios Psicóticos presentan múltiples alteraciones cerebrales a nivel estructural, funcional y bioquímico. Estos resultados apoyan la hipótesis etiopatogénica del neurodesarrollo en la esquizofrenia, sin ser incompatible con la hipótesis de la neurodegeneración, pues los cambios se incrementan a lo largo de la evolución de la enfermedad. Determinados hallazgos pueden ayudarnos a determinar un pronóstico prospectivo de enfermedad y ayudarnos a comprender las alteraciones que subyacen a síntomas determinados, abriendo líneas de investigación futuras para un mejor abordaje de los mismos.

BIBLIOGRAFÍA.

Bagary MS, Symms MR, Barker GJ, Mutsatsa SH, Joyce EM, Ron MA. Gray and white matter brain abnormalities in first-episode schizophrenia inferred from magnetization transfer imaging. *Arch Gen Psychiatry* 2003. 60(8): 779-88.

Boksman K, Théberge J, Williamson P, Drost DJ, Malla A, Densmore M, Takhar J, Pavlosky W, Menon RS, Neufeld RW. A 4.0-T fMRI study of brain connectivity during word fluency in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 2005 Jun 15;75(2-3):247-63. Epub 2004 Nov 11

Barch DM, Carter CS, Braver TS, Saab FW, McDonald III A, Noll DC, Cohen JD. Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naive patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 2001; 58: 280-288.

Birken DL, Oldendorf WH. N-acetyl-L-aspartic acid: a literature review of a compound prominent in 1H-NMR spectroscopic studies of brain. *Neurosci Biobehav Rev* 1989;13(1):23-31.

Blasi G, Bertolino A, Brudaglio F, Sciota D, Altamura M, Antonucci N, Scarabino T, Weinberger DR, Nardini M. Hippocampal neurochemical pathology in patients at first episode of affective psychosis: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Psychiatry Res.* 2004 Jul 30;131(2):95-105.

Borgwardt SJ, Radue EW, Riecher-Rössler A. Cavum septum pellucidum in patients with first episode psychosis and individuals at high risk of psychosis. *Eur Psychiatry.* 2007 May;22(4):264.

Braus DF, Weber-Fahr W, Tost H, Ruf M, Henn FA. Sensory information processing in neuroleptic-naive first-episode schizophrenic patients: a functional magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry* 2002; 59: 696-701.

Corripio I, Pérez V, Catafau AM, Mena E, Carrió I, Alvarez E. D2 receptor binding as a marker of prognosis and outcome in untreated first-episode psychosis. *Neuroimage* 2006; 29(2):662-6.

Crespo-Facorro B, Roiz-Santiañez R, Pelayo-Terán JM, Rodríguez-Sánchez JM, Pérez-Iglesias R, González-Blanch C, Tordesillas-Gutiérrez D, González-Mandly A, Díez C, Magnotta VA, Andreasen NC, Vázquez-Barquero JL. Reduced thalamic volume in first-episode non-affective psychosis: correlations with clinical variables, symptomatology and cognitive functioning. *Neuroimage* 2007;35(4):1613-23.

Dazzan P, Morgan KD, Orr KG, Hutchinson G, Chitnis X, Suckling J, Fearon P, Salvo J, McGuire PK, Mallett RM, Jones PB, Leff J, Murray RM. The structural brain correlates of neurological soft signs in AESOP first-episode psychoses study. *Brain* 2004 ; 127(1):143-53.

DeLisi LE, Hoff AL, Schwartz JE, Shields GW, Halthore SN, Gupta SM, Henn FA, Anand AK. Brain morphology in first-episode schizophrenic-like psychotic patients: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry.* 1991 Jan 15;29(2):159-75.

DeLisi LE, Stritzke P, Riordan H, Holan V, Boccio A, Kushner M, McClelland J, Van Eyl O, Anand A. The timing of brain morphological changes in schizophrenia and their relationship to clinical outcome. *Biol Psychiatry.* 1992 Feb 1;31(3):241-54.

DeLisi LE, Sakuma M, Maurizio AM, Relja M, Hoff AL. Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res* 2004; 130 (1): 57-70.

DeLisi LE, Hoff AL. Failure to find progressive temporal lobe volume decreases 10 years subsequent to a first episode of schizophrenia. *Psychiatry Res* 2005. 138 (3): 265-8.

NEUROIMAGEN EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Fannon D, Tennakoon L, Sumich A, O'Ceallaigh S, Doku V, Chitnis X, Lowe J, Soni W, Sharma T. Third ventricle enlargement and developmental delay in first-episode psychosis: preliminary findings. *Br J Psychiatry*. 2000 Oct;177:354-9.

Fusar-Poli P, Perez J, Broome M, Borgwardt S, Placentino A, Caverzasi E, Cortesi M, Veggiotti P, Politi P, Barale F, McGuire P. Neurofunctional correlates of vulnerability to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007;31(4):465-84.

Gur RE, Kohler C, Turetsky BI, Siegel SJ, Kanes SJ, Bilker WB, Brennan AR, Gur RC. A sexually dimorphic ratio of orbitofrontal to amygdala volume is altered in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2004 Mar 1;55(5):512-7

Harrison BJ, Yücel M, Shaw M, Brewer WJ, Nathan PJ, Strother SC, Olver JS, Egan GF, Velakoulis D, McGorry PD, Pantelis C. Dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in antipsychotic-naïve schizophreniform psychosis. *Psychiatry Res* 2006. 148 (1): 23-31.

Ho BC, Alicata D, Ward J, Moser DJ, O'Leary DS, Arndt S, Andreasen NC. Untreated initial psychosis: relation to cognitive deficits and brain morphology in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003 Jan;160(1):142-8.

Jayakumar PN, Venkatasubramanian G, Gangadhar BN, Janakiramaiah N, Keshavan MS. Optimized voxel-based morphometry of gray matter volume in first-episode, antipsychotic-naïve schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005. 29 (4): 587-91.

Jenssen JE, Miller J, Williamson PC, Neufeld RW, Menon RS, Malla A, Manchandda R, Schaefer B, Densmore M, Drost DJ. Grey and white matter differences in brain energy metabolism in first episode schizophrenia: 31P-MRS chemical shift imaging at 4 Tesla. *Psychiatry Res* 2006. 146 (2): 127-35.

Jones HM, Brammer MJ, O'Toole M, Taylor T, Ohlsen RI, Brown RG, Purvis R, William S, Pilowsky LS. Cortical effects of quetiapine in first episode schizophrenia: a preliminary fMRI study. *Biological Psychiatry* 2004; 56: 938-942.

Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Onitsuka T, Toner SK, Yurgelun-Todd D, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW. Differences and similarities in insular and temporal pole MRI gray matter volume abnormalities in first-episode schizophrenia and affective psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Nov;60(11):1069-77.

Kasai K, McCarley RW, Salisbury DF, Onitsuka T, Demeo S, Yurgelun-Todd D, Kikinis R, Jolesz FA, Shenton ME. Cavum septi pellucidi in first-episode schizophrenia and first-episode affective psychosis: an MRI study. *Schizophr Res*. 2004 Nov 1;71(1):65-76.

Keedy SK, Evens CL, Keshavan MS, Sweeney JA. Functional magnetic resonance imaging studies of eye movements in first episode schizophrenia: smooth pursuit, visually guided saccades and the oculomotor delayed response task. *Psychiatry Res* 2006. 146 (3): 199-211.

Keshavan MS, Sanders RD, Sweeney JA, Diwadkar VA, Goldstein G, Pettegrew JW, Schooler NR. Diagnostic specificity and neuroanatomical validity of neurological abnormalities in first-episode psychoses. *Am J Psychiatry*. 2003 Jul;160(7):1298-304.

Kindermann SS, Karimi A, Symonds L, Brown GG, Jeste DV. Review of functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997; 27(2-3):143-56.

Lacerda AL, Hardan AY, Yorbik O, Vemulapalli M, Prasad KM, Keshavan MS. Morphology of the orbitofrontal cortex in first-episode schizophrenia: relationship with negative symptomatology. *Prog*

NEUROIMAGEN EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2007. 31 (2): 510-6.

Lang DJ, Khorram B, Goghari VM, Kopala LC, Vandorpe RA, Rui Q, Smith GN, Honer WG. Reduced anterior internal capsule and thalamic volumes in first-episode psychosis. Schizophr Res. 2006 Oct;87(1-3):89-99.

Lopez-García P, Aizenstein HJ, Snitz BE, Walter RP, Carter CS. Automated ROI-based brain parcellation analysis of frontal and temporal brain volumes in schizophrenia. Psychiatr Res 2006. 147 (2-3): 153-61.

McCarley RW, Wible CG, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt JJ, Fischer IA, Shenton ME .MRI anatomy of schizophrenia. Biol Psychiatry 1999;45(9):1099-119.

MacDonald AW 3rd, Carter CS, Kerns JG, Ursu S, Barch DM, Holmes AJ, Stenger VA, Cohen JD. Specificity of prefrontal dysfunction and context processing deficits to schizophrenia in never-medicated patients with first-episode psychosis. Am J Psychiatry. 2005; Mar;162(3):475-84.

Malhi GS, Valenzuela M, Wen W, Sachdev P. Magnetic resonance spectroscopy and its applications in psychiatry. Aust N Z J Psychiatry. 2002 Feb;36(1):31-43.

Malhotra AK, Kane JM, Bilder RM, Lim KO. White matter abnormalities in first-episode schizophrenia or schizoaffective disorder: a diffusion tensor imaging study. Am J Psychiatry. 2005;162(3):602-5.

Meisenzahl EM, Frodl T, Zetszsche T, Leisinger G, Maag K, Hegerl U, Hahn K, Möller HJ. Investigation of a possible diencephalic pathology in schizophrenia. Psychiatry Res 2002. 115 (3): 127-35.

Mendelson A, Strous RD, Bleich M, Assaf Y, Hendler T. Region axonal abnormalities in first episode schizophrenia: preliminary evidence based on high b-value diffusion-weighted imaging. Psychiatry Res 2006. 146 (3): 223-9.

Mendrek A, Laurens KR, Kiehl KA, Ngan ET, Stip E, Liddle PF. Changes in distributed neural circuitry function in schizophrenia patients during a work-memory performance. British Journal Psychiatry 2004. 185: 205-14.

Mendreck A, Kiehl KA, Smith AM, Irwin D, Forster BB, Liddle PF. Dysfunction of a distributed neural circuitry in schizophrenia patients during a working-memory performance. Psychological Medicine 2005. 35: 187-196.

Molina V, Sanz J, Sarramea F, Benito C, Palomo T. Lower prefrontal gray matter volume in schizophrenia in chronic but not in first episode schizophrenia patients. Psychiatry Res 2004. 131 (1): 45-56.

Molina V, Sanz J, Reig S, Martínez R, Sarramea F, Luque R, Benito C, Gispert JD, Pascau J, Desco M. Hypofrontality in men with first-episode psychosis. Br J Psychiatry. 2005;186:203-8.

Molina V, Sanz J, Sarramea F, Luque R, Benito C, Palomo T. Dorsolateral prefrontal and superior temporal volume deficits in first-episode psychoses that evolve into schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2006 Mar;256(2):106-11.

Moreno D, Burdalo M, Reig S, Parellada M, Zabala A, Desco M, Baca-Baldomero E, Arango C. Structural neuroimaging in adolescents with a first psychotic episode. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2005 Nov;44(11):1151-7.

Morey RA, Inan S, Mitchell TV, Perkins DO, Lieberman JA, Belger A. Imaging frontostriatal function in ultra-high-risk, early, and chronic schizophrenia during executive processing. Arch Gen

NEUROIMAGEN EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Psychiatry. 2005; 62(3):254-62

Murray RM, Lewis SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295(6600):681-2.

Nakamura M, Salisbury DF, Hirayasu Y, Bouix S, Pohl KM, Yoshida T, Koo MS, Shenton ME, McCarley RW. 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):773-783

Narr KL, Bilder RM, Woods RP, Thomson PM, Szeszdo P, Robinson D, Ballmaier M, Messenger B, Wang Y, Toga AW. Regional specificity of cerebrospinal fluid abnormalities in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res* 2006. 146 (1): 21-33.

Niemann K, Hammers A, Coenen VA, Thron A, Klosterkötter J. Evidence of a smaller left hippocampus and left temporal horn in both patients with first episode schizophrenia and normal control subjects. *Psychiatry Res* 2000. 99(2): 93-110.

Pagsberg AK, Baaré WF, Raabjerg Christensen AM, Fagerlund B, Hansen MB, Labianca J, Krabbe K, Aarkrog T, Paulson OB, Hemmingsen RP. Structural brain abnormalities in early onset first-episode psychosis. *J Neural Transm*. 2007;114(4):489-98.

Pariante CM, Vassilopoulou K, Velakoulis D, Phillips L, Soulsby B, Wood SJ, Brewer W, Smith DJ, Dazzan P, Yung AR, Zervas IM, Christodoulou GN, Murray R, McGorry PD, Pantelis C. Pituitary volume in psychosis. *Br J Psychiatry*. 2004 Jul;185:5-10.

Pariante CM, Dazzan P, Danese A, Morgan KD, Brudaglio F, Morgan C, Fearon P, Orr K, Hutchinson G, Pantelis C, Velakoulis D, Jones PB, Leff J, Murray RM. Increased pituitary volume in antipsychotic-free and antipsychotic-treated patients of the AESop first-onset psychosis study. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Oct;30(10):1923-31.

Phillips LJ, Velakoulis D, Pantelis C, Wood S, Yuen HP, Yung AR, Desmond P, Brewer W, McGorry PD. Non-reduction in hippocampal volume is associated with higher risk of psychosis. *Schizophr Res*. 2002 Dec 1;58(2-3):145-58.

Prasad KM, Rohm BR, Keshavan MS. Parahippocampal gyrus in first episode psychotic disorders: a structural magnetic resonance imaging study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004 Jul;28(4):651-8.

Price G, Cercignani M, Parker GJ, Altmann DR, Barnes TR, Barker GJ, Joyce EM, Ron MA. White matter tracts in first-episode psychosis: a DTI tractography study of the uncinate fasciculus. *Neuroimage*. 2008; 39(3):949-55.

Price G, Cercignani M, Parker GJ, Altmann DR, Barnes TR, Barker GJ, Joyce EM, Ron MA. Abnormal brain connectivity in first-episode psychosis: a diffusion MRI tractography study of the corpus callosum. *Neuroimage*. 2007 Apr 1;35(2):458-66. Epub 2006 Dec 23.

Puri BK, Hutton SB, Saeed N, Oatridge A, Hajnal JV, Duncan L, Chapman MJ, Barnes TR, Bydder GM, Joyce EM. A serial longitudinal quantitative MRI study of cerebral changes in first-episode schizophrenia using image segmentation and subvoxel registration. *Psychiatry Res* 2001. 106 (2): 141-50.

Ramsey NF, Koning HA, Welles P, Cahn W, van der Linden JA, Kahn RS. Excessive recruitment of neural systems subserving logical reasoning in schizophrenia. *Brain* 2002; 128: 1793-1807.

Rasser PE, Johnstone P, Lagopoulos J, Ward P, Schall U, Thienel R, Bender S, Toga AW, Thomson

NEUROIMAGEN EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

PM. Functional RMI BOLD responses to tower of London performance of first-episode schizophrenia patients using cortical pattern matching. *Neuroimaging* 2005; 26: 941-951.

Renshaw PF, Yurgelun-Todd DA, Tohen M, Gruber S, Cohen BM. Lobe proton magnetic resonance spectroscopy of patients with first-episode psychosis. *Am J Psychiatry*. 1995;152(3):444-6.

Riehemann S, Volz JP, Stutzer P, Smesny S, Gaser C, Sauer H. Hypofrontality in neuroleptic-naïve schizophrenic patients during the Wisconsin Card Sorting Test- a fMRI study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2001. 251: 66-71.

Salokangas RK, Cannon T, Van Erp T, Ilonen T, Taiminen T, Karlsson H, Lauerma H, Leinonen KM, Wallenius E, Kaljonen A, Syvälahti E, Vilkmann H, Alanen A, Hietala J. Structural magnetic resonance imaging in patients with first-episode schizophrenia, psychotic and severe non-psychotic depression and healthy controls. Results of the schizophrenia and affective psychoses (SAP) project. *Br J Psychiatry Suppl*. 2002 Sep;43:s58-65.

Sanches RF, Crippa JA, Hallak JE, Araujo D, Zuardi AW. Proton magnetic resonance spectroscopy of the frontal lobe in schizophrenics: a critical review of the methodology. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2004; 59(3):145-52.

Schaufelberger MS, Duran FL, Lappin JM, Sczufca M, Amaro E Jr, Leite CC, de Castro CC, Murray RM, McGuire PK, Menezes PR, Busatto GF. Grey matter abnormalities in Brazilians with first-episode psychosis. *Br J Psychiatry Suppl*. 2007 Dec;51:s117-22.

Schaufelberger M, Senhorini MC, Barreiros MA, Amaro E Jr, Menezes PR, Sczufca M, Castro CC, Ayres AM, Murray RM, McGuire PK, Busatto GF. Frontal and anterior cingulate activation during overt verbal fluency in patients with first episode psychosis. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005 Sep;27(3):228-32.

Shad MU, Muddasani S, Keshavan MS. Prefrontal subregions and dimensions of insight in first-episode schizophrenia- a pilot study. *Psychiatry Res* 2006. 146 (1): 35-42.

Shin SE, Lee Js, Kang MH, Kim CE, Jung G. Segmented volumes of cerebellum in first episode schizophrenia with auditory hallucinations. *Psychiatry Res* 2005. 138 (1): 33-42.

Snitz BE, McDonald III A, Cohen JD, Cho RY, Becker T, Carter CS. Lateral and medial hypofrontality in first-episode schizophrenia: functional activity in a medication-naïve state and effects of short-term atypical antipsychotic treatment. *Am J Psych* 2005; 162: 2322-2329.

Soares JC, Innis RB. Neurochemical brain imaging investigations of schizophrenia *Biol Psychiatry* 1999; 46(5):600-15.

Sumich A, Chitnis XA, Fannon DG, O'Ceallaigh S, Doku VC, Falrowicz A, Marshall N, Matthew VM, Potter M, Sharma T. Temporal lobe abnormalities in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry*. 2002 Jul;159(7):1232-5.

Szeszko PR, Gunning-Dixon F, Goldman RS, Bates J, Ashtari M, Snyder PJ, Lieberman JA, Bilder RM. Lack of normal association between cerebellar volume and neuropsychological functions in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003. 160(10): 1884-7.

Szeszko PR, Goldberg E, Gunduz-Bruce H, Ashtari M, Robinson D, Malhotra AK, Lencz T, Bates J, Crandall DT, Kane JM, Bilder RM. Smaller anterior hippocampal formation volume in antipsychotic-naïve patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003 Dec;160(12):2190-7.

Szeszko PR, Ardekani BA, Ashtari M, Kumra S, Robinson DG, Sevy S, Gunduz-Bruce H, Malhotra AK, Kane JM, Bilder RM, Lim KO. White matter abnormalities in first-episode schizophrenia or schizoaffective disorder: a diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry*. 2005 Mar;162(3):602-5.

NEUROIMAGEN EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Tan HY, Choo WC, Fones CS, Chee MW,. FMRI study of maintenance and manipulation processes within working memory in first-episode schizophrenia. *Am J Psych* 2005;162:1849-1858.

Tauscher-Wisniewski S, Tauscher J, Logan J, Christensen BK, Mikulis DJ, Zipursky RB. Caudate volume changes in first episode psychosis parallel the effects of normal aging: a 5-year follow-up study. *Schizophr Res* 2002;58(2-3):185-8.

Tauscher-Wisniewski S, Tauscher J, Christensen BK, Mikulis DJ, Zipursky RB. Volumetric MRI measurement of caudate nuclei in antipsychotic-naive patients suffering from a first episode of psychosis. *J Psychiatr Res.* 2005 Jul;39(4):365-70

Theberge J, Al-Semaan Y, Drost DJ, Malla AK, Neufeld RW, Bartha R, Manchanda R, Menon R, Densmore M, Schaefer B, Williamson PC. Duration of untreated psychosis vs. N-acetylaspartate and choline in first episode schizophrenia: a 1H magnetic resonance spectroscopy study at 4.0 Tesla. *Psychiatry Res* 2004. 131 (2): 107-14.

Velakoulis D, Pantelis C, McGorry PD, Dudgeon P, Brewer W, Cook M, Desmond P, Bridle N, Tierney P, Murrie V, Singh B, Copolov D. Hippocampal volume in first-episode psychoses and chronic schizophrenia: a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry.* 1999 Feb;56(2):133-41.

Velakoulis D, Wood SJ, Wong MT, McGorry PD, Yung A, Phillips L, Smith D, Brewer W, Proffitt T, Desmond P, Pantelis C. Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: a magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. *Arch Gen Psychiatry.* 2006 Feb;63(2):139-49.

Volkmar FR. Childhood and adolescent psychosis: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35(7):843-51.

Waddington JL, O'Callaghan E, Larkin C, Redmond O, Stack J, Ennis JT. Magnetic resonance imaging and spectroscopy in schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* 1990;(9):56-65.

Whitworth AB, Kemmler G, Honeder M, Kremser C, Felber S, Hausmann A, Walch T, Wanko C, Weiss EM, Stuppaeck CH, Fleischhacker WW. Longitudinal volumetric MRI study in first and multiple-episode male schizophrenia patients. *Psychiatry Res* 2005. 140 (3): 225-37.

Whitford TJ, Farrow TF, Brennan J, Harris AW, Williams LM. Grey matter deficits and symptom profile in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res* 2005. 139 (3): 229-38.

Wood SJ, Velakoulis D, Smith DJ, Bond D, Stuart GW, McGorry PD, Brewer WJ, Bridle N, Eritiaia J, Desmond P, Singh B, Copolov D, Pantelis C. A longitudinal study of hippocampal volume in first episode psychosis and chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001 Oct 1;52(1-2):37-46.

Wood SJ, Berger G, Velakoulis D, Phillips LJ, McGorry PD, Yung AR, Desmond P, Pantelis C. Proton magnetic resonance spectroscopy in first episode psychosis and ultra high-risk individuals. *Schizophr Bull.* 2003;29(4):831-43

Wood SJ, Berger GE, Lambert M, Conus P, Velakoulis D, Stuart GW, Desmond P, McGorry PD, Pantelis C. Prediction of functional outcome 18 months after a first psychotic episode: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Arch Gen Psychiatry.* 2006 Sep;63(9):969-76.

Woods BT. Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *Am J Psychiatry* 1998; 155(12):1657-9.

Yoon JH , Minzenberg MJ, Ursu S, Walters R, Wendelken C, Ragland JD, Carter CS. Association of

NEUROIMAGEN EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Dorsolateral prefrontal cortex dysfunction with disrupted coordinated brain activity in schizophrenia: Relationship with impaired cognition, behavioral disorganization, and Global function. *Am J Psychiatry* 2008.

Zabala A, Sánchez-González J, Parellada M, Moreno DM, Reig S, Burdalo MT, Robles O, Desco M, Arango C. Findings of proton magnetic resonance spectrometry in the dorsolateral prefrontal cortex in adolescents with first episodes of psychosis. *Psychiatry Res.* 2007 Oct 15;156(1):33-42.

Zipursky RB, Lambe EK, Kapur S, Mikulis DJ. Cerebral gray matter volume deficits in first episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry.* 1998 Jun;55(6):540-6.