



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

MANUEL VELASCO SUÁREZ



Universidad Nacional Autónoma de México

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
PSIQUIATRÍA**

**Glutamato del estriado de asociación y la conversión a psicosis: estudio
prospectivo de espectroscopia por resonancia magnética de protón**

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

Dr. Juan Nicasio Arriada Mendicoa

Dirección de Enseñanza

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

Dr. Jesús Ramírez Bermúdez

Neuropsiquiatría

TUTOR PRINCIPAL

Dr. Francisco Camilo de la Fuente Sandoval

Psiquiatría Experimental

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dra. Sylvana Stephano Zúñiga

Neuropsiquiatría

TUTOR METODOLÓGICO

Dr. Pablo León Ortiz

Psiquiatría Experimental

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

COLABORADORES

Pablo León-Ortiz^a, Mariana Azcárraga^a, Rafael Favila^c y Ariel Graff-Guerrero^{d*}

^a*Laboratorio de Psiquiatría experimental, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México.*

^b*Departamento de Neuropsiquiatría, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Distrito Federal, México.*

^c*MR Advanced Applications, GE Healthcare, México.*

^d*Multimodal Neuroimaging Schizophrenia Group, Research Imaging Centre, Schizophrenia Program, and Geriatric Mental Health Program at Centre for Addiction and Mental Health & Department of Psychiatry, Universidad de Toronto, Canadá.*

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría que éstas líneas sirvieran para expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización del presente trabajo, en especial al Dr. Camilo de la Fuente Sandoval, por la orientación, el seguimiento y la supervisión continua de la misma, pero sobre todo por la motivación y el apoyo recibido a lo largo de éstos años.

Especial reconocimiento merece mi compañero y amigo el Dr. Pablo León Ortiz quien siempre me ha motivado y apoyado a cada paso de mi formación.

Quisiera hacer extensiva mi gratitud al Dr. Ariel Graff Guerrero, a Rafael Favila y a Mariana Azcárraga por su participación invaluable en el proyecto.

Finalmente un gran agradecimiento merece la comprensión, paciencia y el ánimo recibidos en todo momento por parte de mi madre, padre y hermana.

A todos ellos, muchas gracias.

ÍNDICE	PÁGINA
I. Resumen	6
II. Antecedentes	7
a. Predictores clínicos y ambientales para el desarrollo de psicosis en muestras de pacientes en fase prodrómica	9
b. Estudios de tratamiento en poblaciones en fase prodrómica	10
c. Marcadores de vulnerabilidad en psicosis temprana	11
d. Espectroscopía por resonancia magnética de protón (ERM ¹ H)	12
e. Disregulación dopaminérgica-glutamatérgica en esquizofrenia	12
f. Alteraciones en glutamato por ERM ¹ H en esquizofrenia.	13
g. Resultados de estudio con ERM ¹ H en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.	13
III. Planteamiento del problema	14
IV. Hipótesis	14
V. Objetivos	14
VI. Justificación	15
VII. Metodología	16
VIII. Resultados	19
IX. Discusión	21
X. Consideraciones éticas	23
XI. Reconocimientos	24
XII. Referencias	25
XIII. Anexos	31
a. MINI	31

ÍNDICE	PÁGINA
b. SIPS	34
XIV. Publicación de artículo	38

RESUMEN

Se han descrito niveles elevados de glutamato en el estriado de asociación en sujetos con alto riesgo clínico de psicosis (ARC); sin embargo, no queda claro si esta anomalía predice la conversión a psicosis. Diecinueve sujetos en ARC y veintiseis controles sanos fueron estudiados utilizando espectroscopía por resonancia magnética. Los sujetos con ARC fueron monitoreados clínicamente por 2 años. Siete de los sujetos en ARC (37%) progresaron a un trastorno psicótico y los doce restantes no presentaron síntomas psicóticos hasta la última evaluación. El grupo que progresó a psicosis tuvo mayores niveles de glutamato comparado con el el grupo que no presentó psicosis y el grupo control ($p=0.02$ y $p<0.01$, respectivamente; tamaño del efecto = 1.39). Los hallazgos de éste estudio piloto sugieren que la conversión a psicosis está asociada con un incremento en los niveles de glutamato en el estriado de asociación.

Palabras clave: espectroscopía por resonancia magnética; glutamato; pródromo; estriado de asociación; psicosis.

ANTECEDENTES

Las alucinaciones y las ideas delirantes pueden aparecer en diferentes patologías psiquiátricas como depresión psicótica o manía delirante, en el contexto de un trastorno bipolar o por otro lado, en intoxicaciones por drogas estimulantes o alucinógenas, como efecto secundario de fármacos, en algunas enfermedades médicas (neurológicas, reumatológicas, etc.) y de manera muy característica en la esquizofrenia. Se consideran trastornos psicóticos todos los trastornos mentales en los que existe pérdida de contacto con la realidad. El manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales en su edición IV DSM IV ¹, el cual es un manual de criterios que evalúa la presencia de trastornos mentales de acuerdo a los datos epidemiológicos más prevalentes, los define como la presencia de alucinaciones e ideas delirantes, con o sin la capacidad de introspección; alteración mental que interfiere de manera importante con la realización de las demandas cotidianas y afección importante en la prueba de la realidad. Menciona como criterios diagnósticos: ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento catatónico o gravemente desorganizado y síntomas negativos.

La esquizofrenia es una enfermedad crónica y discapacitante que generalmente inicia en la adolescencia o al inicio de la vida adulta, etapas cruciales en el desarrollo neurológico, psicológico y social de un individuo. Aún cuando actualmente existen una gran cantidad de medicamentos disponibles para el tratamiento de la enfermedad, estos se limitan al tratamiento paliativo. Recientemente, las líneas de investigación en esquizofrenia han puesto mayor énfasis en la identificación de la fase prodrómica con la esperanza de lograr un mayor entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad.

El incrementar nuestro conocimiento acerca del inicio de la psicosis, a través de evaluaciones clínicas, neuropsicológicas, electro-fisiológicas y de neuroimagen, permitirá la identificación de individuos de alto riesgo para el desarrollo de enfermedades psicóticas y un mejor conocimiento del neurodesarrollo durante las fases tempranas de la esquizofrenia.

Con la generación de nuevos conocimientos será posible el desarrollo de mejores intervenciones terapéuticas que permitan la prevención o el retraso de los síntomas psicóticos y en consecuencia el deterioro clínico y funcional subsecuente ^{2, 3}. El alto nivel de discapacidad

así como la alta incidencia de suicidios y de conductas delictivas que frecuentemente acompañan a los síntomas de psicosis, también pueden ser reducidos o evitados ⁴. La investigación clínica ha demostrado que entre más prolongado sea el tiempo de psicosis no tratada peor será la respuesta al tratamiento, sugiriendo que la intervención temprana puede mejorar sustancialmente el pronóstico de la enfermedad ⁵⁻¹¹.

Los estudios estructurales de neuroimagen han demostrado una clara reducción en el volumen de materia gris en las etapas tempranas de la esquizofrenia, sugiriendo que pueden presentarse cambios aún fuera de las etapas crónicas ¹².

La “fase prodrómica”, que generalmente precede el inicio de la esquizofrenia, se caracteriza por síntomas psicóticos subumbrales y una disminución en la funcionalidad diaria ¹³. La gente que experimenta esta fase suele tener historia familiar de esquizofrenia. Estudios longitudinales han encontrado que entre el 19% y 40% de los individuos con alto riesgo clínico de psicosis (ARC) desarrollan una enfermedad psicótica primaria en un lapso de 1 a 2.5 años de seguimiento clínico ^{14 15 16}.

El programa PACE (Personal Assistance and Crisis Evaluation) en Melbourne, Australia, fue uno de los primeros programas diseñados para la identificación de individuos en fases prodrómicas de la esquizofrenia ^{3, 13, 17}. En este se identificaron individuos entre 16-30 años que manifestaban síntomas psicóticos atenuados o tenían historia familiar de esquizofrenia y un deterioro funcional reciente.

De los 104 sujetos reclutados inicialmente, 36 (34.6%) desarrollaron síntomas psicóticos en los primeros 12 meses ¹⁸. El programa PACE inspiró la creación de esfuerzos similares alrededor del mundo que han utilizado estudios prospectivos diseñados para identificar individuos en fases prodrómicas ¹⁹⁻²⁵. Muchos de los programas han demostrado su viabilidad y se han puesto en marcha en servicios educativos y de salud pública con la finalidad de reducir la incidencia de la esquizofrenia en la comunidad ^{6, 20, 24, 26}.

La Universidad de Yale creó la Entrevista Estructurada para Síndromes Prodrómicos (SIPS) ²⁷, diseñada para la identificación de individuos de alto riesgo para el desarrollo de esquizofrenia; las Clínicas de Norte América para la investigación de síntomas prodrómicos ²², incluyendo el

programa CARE (Cognitive Assessment and Risk Evaluation CARE) de la UCSD ^{21, 28} y el Programa de Evaluación del Primer Episodio Psicótico y los Pródromos de la Esquizofrenia en el INNN ²⁹ fueron avaladas por dicha Universidad. El establecimiento de la confiabilidad inter-observador de la SIPS ha permitido el intercambio de datos entre las instituciones ²³. La conversión anual de síntomas prodrómicos a psicosis, varía entre los centros y se encuentra entre el 15-50%. Aún así, los individuos que permanecen en fase prodrómica muestran deterioro en diversos dominios sintomáticos y funcionales ^{20, 27, 30-32}.

Predictores clínicos y ambientales para el desarrollo de psicosis en muestras de pacientes en fase prodrómica

Varios estudios de la fase prodrómica han investigado el factor predictivo y la relación de las variables demográficas, clínicas y ambientales para el desarrollo de psicosis. Yung y colaboradores ¹⁸ reportaron que una mayor duración de los síntomas prodrómicos, la pobre funcionalidad, la presencia de síntomas depresivos y el pensamiento desorganizado son factores de riesgo para el desarrollo de psicosis. El grupo de Haroun ³³ en la UCSD, encontró que aquellos individuos con mayor severidad de los síntomas prodrómicos o psicóticos atenuados (especialmente suspicacia o pensamiento desorganizado) o historia de abuso de cannabis, se asociaron a una mayor conversión a psicosis después de 1 año.

Estudios epidemiológicos a gran escala han demostrado la importancia de los factores de riesgo, tales como la historia familiar, las complicaciones obstétricas, la presencia de enfermedades psiquiátricas, alteraciones del neurodesarrollo en la infancia y el estrés, como predictores de esquizofrenia ³⁴⁻⁴⁰. Estudios realizados en Israel revelan la importancia de diversos factores como predictores de psicosis: pobre funcionamiento social, comportamiento desorganizado, tabaquismo, uso de drogas, bajo coeficiente intelectual y problemas de lectura ⁴¹⁻⁴⁴. El abuso de sustancias, especialmente el abuso de cannabis y de nicotina en la adolescencia, eleva al doble el riesgo de presentar psicosis en la edad adulta. ³⁷.

Los factores de riesgo ambientales, como el abuso de drogas, pueden funcionar como un mecanismo de “segundo golpe” que contribuye con la aparición de la enfermedad en un individuo susceptible y pueden ser utilizados para la predicción del riesgo junto con datos demográficos, familiares y de funcionalidad ³³.

El “North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS)” se compone por 8 centros en Norte América incluyendo la UCSD. En una muestra de 291 individuos con síntomas prodrómicos el riesgo de conversión a psicosis fue de 35% en un periodo de seguimiento de 2.5 años ⁴⁵. Únicamente 5 variables contribuyeron con la predicción de desarrollar psicosis: Historia familiar de psicosis, deterioro reciente de la funcionalidad, la presencia anormal de suspicacia o de contenidos inusuales del pensamiento, deterioro en la funcionalidad social e historia de abuso de sustancias.

Los algoritmos de predicción que combinan dos o tres de estas variables resultan con incrementos dramáticos del poder predictivo positivo (68-80%) comparados con los criterios para el diagnóstico de síntomas prodrómicos por si solos (35%).

Estudios de tratamiento en poblaciones en fase prodrómica

Los estudios demuestran que es posible intervenir de manera temprana en el curso de la esquizofrenia y prevenir algunos de los efectos más devastadores de la enfermedad ^{22, 24, 30, 31, 46-51}. Los estudios acerca del tratamiento psicosocial y farmacológico muestran resultados alentadores, con tasas reducidas de conversión a psicosis en individuos tratados con agentes antipsicóticos, antidepresivos y/o intervención psicoterapéutica ^{24, 31, 46-51}. A pesar de los resultados favorables obtenidos en los ensayos clínicos, permanece el cuestionamiento ético acerca de exponer a individuos jóvenes a medicamentos antipsicóticos, tomando en cuenta que menos de la mitad desarrollaran sintomatología psicótica ^{33, 50, 52-55}. Si se lograra identificar la presencia de marcadores neurobiológicos que mejoraran nuestra habilidad para predecir que individuos desarrollarán psicosis, éstos podrían utilizarse en conjunto con la evaluación clínica, para determinar que sujetos se beneficiarían del tratamiento farmacológico temprano ^{18, 21, 22, 30, 33, 56, 57}.

Marcadores de vulnerabilidad en psicosis temprana

Diferentes líneas de evidencia sugieren que los procesos patológicos subyacentes a la esquizofrenia se encuentran activos durante varios años en un periodo de vulnerabilidad cuando el cerebro se encuentra en desarrollo y antes de la aparición de síntomas psiquiátricos ^{12, 58, 59}.

La hipótesis del neurodesarrollo sugiere que la influencia genética y la ambiental contribuyen al desarrollo cerebral anormal⁵⁸⁻⁶⁸. Es probable que las agresiones ambientales, en combinación con una predisposición genética para presentar anomalías en el control de las fases tempranas del desarrollo cerebral, produzcan un fenotipo neuronal manifestado como esquizofrenia^{66,69}.

Una forma de evaluar la vulnerabilidad en población con síntomas prodrómicos o psicosis temprana, es a través del estudio de la función de estructuras cerebrales que se sabe, presentan anomalías en pacientes con esquizofrenia. Las mediciones neuropsicológicas, electrofisiológicas y de neuroimagen mediante técnicas no invasivas relacionadas con el procesamiento de la información, se han utilizado para cuantificar las anomalías observadas y han permitido una mayor comprensión de la fenomenología, fisiopatología y la genética de la esquizofrenia⁷⁰.

Ya que los sujetos en fase prodrómica pueden tener una vulnerabilidad genética para el desarrollo de esquizofrenia pero no la presencia de otras variables confusoras (p. ej. efectos medicamentosos crónicos), esta investigación puede generar información relevante acerca de las anomalías específicas ligadas al “rasgo” (enfermedad) presentes aún antes del inicio de los síntomas de esquizofrenia. Con las mediciones neurobiológicas (versus las características clínicas) es probable que se logren identificar empíricamente endofenotipos simples con patrones discernibles de herencia y correlatos fisiopatológicos específicos en grupos de sujetos con síntomas prodrómicos y con primer episodio psicótico⁷¹.

Espectroscopía por resonancia magnética de protón (ERM¹H)

Avances recientes en la técnica de espectroscopía por resonancia magnética de protón (ERM¹H) han hecho posible la evaluación *in vivo* en humanos de varios metabolitos como: amino ácidos (como el N-acetilaspártato o el glutamato), aminas, azúcares y metabolitos bioenergéticos⁷², siendo ésta medición no invasiva en una región cerebral determinada⁷³⁻⁷⁵.

Como todas las formas de espectroscopía, la espectroscopía por resonancia magnética se fundamenta en la transición de las moléculas, desde un estado de reposo a uno de excitación y a la medición de la energía liberada por la partícula al volver al estado de reposo. En el caso de la

espectroscopía por resonancia magnética, la partícula es el dipolo magnético dentro del núcleo de la molécula de interés. Cuando se colocan los dipolos magnéticos dentro de un campo magnético intenso, estos asumen estados de alta y baja energía; la transición entre uno y otro estado puede ser inducida tras la aplicación de energía en forma de radiofrecuencia⁷⁶. Más aún, cada núcleo requiere de una frecuencia específica para inducir la transición; en este caso se utiliza un estímulo de radio frecuencia específico para protones (¹H). En resonancia magnética, el término ‘eco’ hace referencia a la emisión de energía en forma de una señal electromagnética de resonancia. El ‘tiempo eco’ (TE) representa el tiempo en milisegundos, entre la aplicación de un pulso electromagnético a 90° y el pico de la señal eco; este tiempo es modificable de acuerdo a la molécula que desee estudiarse.

Disregulación dopaminérgica-glutamatergica en esquizofrenia

Hasta el momento se han propuesto dos teorías bioquímicas principales en la fisiopatología de la esquizofrenia: la glutamatérgica y la dopaminérgica. La interacción entre los sistemas dopaminérgico y glutamatérgico ha sido ampliamente documentada⁷⁷⁻⁸⁰. El efecto del glutamato sobre la liberación de dopamina ha ocasionado resultados contradictorios, poniendo en evidencia una función dual, excitadora e inhibidora, sobre la liberación dopaminérgica⁸¹. El estudiar la interacción entre dopamina y glutamato podría ser importante para entender las bases neurobiológicas de la esquizofrenia. Así mismo, se sugiere que la disregulación dopaminérgica podría ser una vía final común y secundaria a una alteración en la neurotransmisión glutamatérgica⁸²⁻⁸⁴.

Alteraciones en glutamato por ERM¹H en esquizofrenia.

Existen estudios de ERM¹H previos que describen alteraciones en el glutamato de pacientes con esquizofrenia. En uno de estos⁸⁵ se realizó la medición de las concentraciones de glutamato, glutamina y N-acetil-aspartato en el cíngulo anterior izquierdo y el tálamo de 21 pacientes con esquizofrenia crónica que recibían tratamiento, comparándolos con 21 pacientes sanos; se encontraron niveles significativamente disminuidos de glutamina y glutamato en la corteza del cíngulo de los pacientes con esquizofrenia, a diferencia del tálamo en donde, en los sujetos con la enfermedad, los niveles de glutamina fueron mayores de lo normal. Posteriormente se llevó a cabo un estudio⁸⁶ en donde se midieron las concentraciones de

glutamato y glutamina en la corteza pre frontal y el hipocampo de pacientes con esquizofrenia crónica usando ERM¹H. En este participaron 21 pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia y 32 voluntarios sanos. Los resultados obtenidos mostraron que las concentraciones absolutas de glutamato fueron significativamente mayores en la corteza pre frontal y el hipocampo de los sujetos con esquizofrenia. Los niveles incrementados de glutamato en la corteza pre frontal se asociaron con un menor funcionamiento mental global.

En un estudio realizado en el 2008,⁸⁷ el glutamato, de igual forma, fue cuantificado por ERM¹H en la región medial de los lóbulos frontales de 15 adultos, hijos de individuos con esquizofrenia y 14 voluntarios sanos. Los dos grupos completaron una prueba neuropsicológica diseñada para valorar la atención; “Continuous Performance Test” (CPT). Aun cuando en el grupo de sujetos, compuesto por hijos de individuos con esquizofrenia, se encontraban libres de psicopatología al momento de la evaluación, estos mostraron una mayor variabilidad en los niveles de glutamato. Después de estratificar la media, el grupo con mayores niveles de glutamato contenía una mayor proporción de hijos de pacientes con esquizofrenia. En este estudio se sugiere que los niveles elevados de glutamato pueden estar relacionados con una disminución en la capacidad para mantener la atención y a un riesgo elevado para el desarrollo de esquizofrenia.

Resultados de estudio con ERM¹H en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

El laboratorio de Psiquiatría experimental del INNN en conjunto con otros departamentos, realizó un estudio transversal previo que utilizó ERM¹H, demostrando un aumento en los niveles de glutamato en el caudado dorsal precomisural (o estriado de asociación, una región rica en dopamina) en individuos con ARC vírgenes a tratamiento antipsicótico⁸⁸.

Debido a esto, el presente estudio tuvo como objetivos seguir clínicamente a estos individuos por 2 años para determinar si alguno de ellos desarrollaba psicosis, así como examinar la relación entre las alteraciones glutamatérgicas y el inicio subsecuente de la psicosis.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existirán diferencias en los niveles de glutamato medidos por ERM¹H entre los sujetos en alto riesgo (ARC) vírgenes a tratamiento que convirtieron a psicosis, lo que no tuvieron conversión a un trastorno psicótico y los controles?

HIPÓTESIS

Encontraremos diferencias significativas en niveles de glutamato medidos por ERM¹H entre los sujetos en alto riesgo (ARC) vírgenes a tratamiento que convirtieron a psicosis, los no convertidores y los controles.

OBJETIVO

Dar seguimiento clínico durante 2 años a los sujetos en alto riesgo (ARC) para determinar si alguno presenta psicosis y para examinar la relación entre las anomalías glutamatérgicas y el desarrollo subsecuente de psicosis.

JUSTIFICACIÓN

Siendo la esquizofrenia una enfermedad crónica con altos costos tanto económicos como sociales, se ha intentado investigar sobre la etiología de la misma para poder influir sobre su inicio y curso. Lamentablemente no se han encontrado marcadores precisos y el nuevo campo de investigación que se ha abierto es el estudio de pacientes que se encuentran en riesgo de presentar la enfermedad. Si logramos dilucidar los factores de riesgo o marcadores que predigan la conversión podremos realizar algún tipo de intervención que afecte el curso de la enfermedad y mejore la calidad de vida de los pacientes.

La espectroscopia por resonancia magnética es un estudio no invasivo y útil para la medición de metabolitos in vivo. Éste estudio busca determinar si el glutamato medido por espectroscopia por resonancia magnética es un marcador de conversión a psicosis en pacientes con alto riesgo de presentar la enfermedad.

MÉTODOLÓGÍA

Se trata de un estudio longitudinal observacional. Este estudio fue aprobado por el comité de ética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN). Todos los participantes fueron incluidos después de haber completado exitosamente el procedimiento de consentimiento informado. Los participantes menores de 18 años participaron de manera voluntaria y sus padres o representantes legales firmaron el consentimiento informado. Los participantes con ARC fueron reclutados del Programa de Imagen y Evaluación Neuropsiquiátrica en Adolescentes (PIENSA) del INNN y valorados utilizando una entrevista estructurada para síntomas prodrómicos (SIPS - Structured Interview for Prodromal Syndromes).⁸⁹ Se estudio el núcleo caudado dorsal derecho de 19 participantes con ARC y 26 controles sanos utilizando ERM¹H en un escaner de 3Tesla (Signa Excite HDxt, GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin) con una antena para cabeza de alta resolución de 8 canales y la adquisición se realizó con una secuencia de pulso resuelto - PRESS (tiempo eco=35ms, tiempo de repetición=2000 ms, ancho espectral=5000 Hz). El límite inferior del voxel del caudado dorsal (8 ml - 2x2x2 cm) fue colocado 3mm dorsal a la comisura anterior, incluyendo la mayor cantidad de materia gris con una extensión dorsal (grosor) de 2cm (Figura 1).

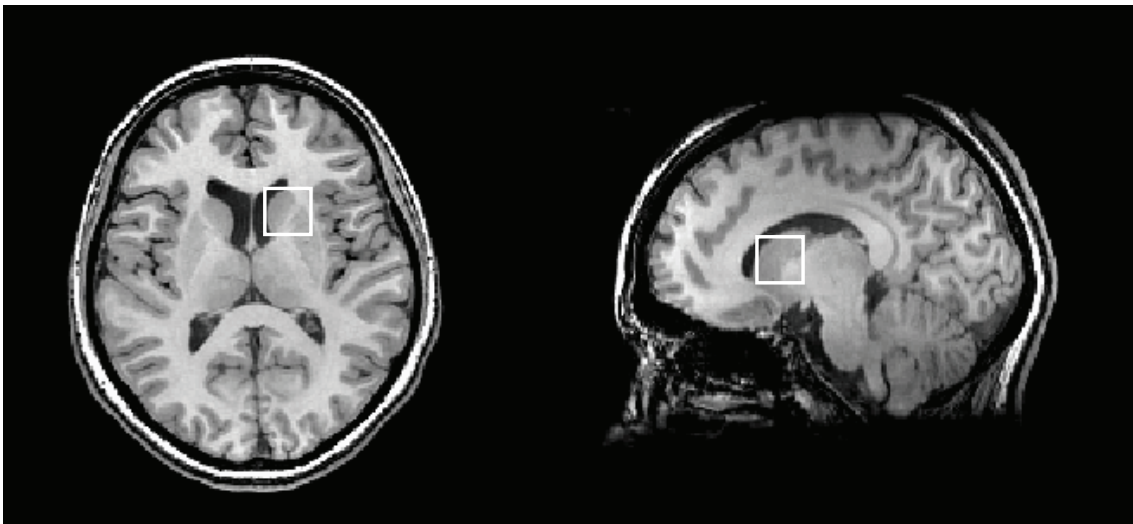


Figura 1.

Los participantes con ARC fueron escaneados al inicio y con seguimiento clínico por lo menos 2 años para determinar si habían desarrollado psicosis. La entrevista clínica estructurada para DSM-IV fue utilizada para diagnosticar a los pacientes una vez que desarrollaron psicosis. Todas las espectroscopias fueron analizadas con el programa LCModel, versión 6.1-2T⁹⁰. Los metabolitos incluidos en el set base de análisis fueron: L-alanina, aspartato, creatina, ácido g-aminobutírico, glucosa, glutamina, glutamato, glycerofosfocolina, fosfocolina, L-lactato, mio-inositol, N-acetil-aspartato, ácido N-acetilaspartilglutamato, scilo-inositol, taurina, grupo metileno creatina, guanidinoacetato, lípidos y macromoléculas. Éste análisis generó metabolitos escalados en relación a la señal de agua. Todos los metabolitos con un límite inferior de Cramer-Rao mayor a 20% fueron excluidos y los niveles de metabolitos fueron corregidos por la proporción de líquido cefalorraquídeo en cada voxel.

La secuencia SPGR se utiliza para la localización de los voxeles, que se segmentan subsecuentemente en materia gris, materia blanca y líquido cefalorraquídeo utilizando el Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8, Wellcome Department of Imaging Neurosciences, University College London, UK). Para calcular el porcentaje de contenido de materia gris, materia blanca y líquido cefalorraquídeo dentro del voxel, el tamaño y la localización de cada área fueron extraídos del archivo principal del espectro utilizando el software local que permite la corrección de la fracción del líquido cefalorraquídeo de los valores espectroscópicos.⁹¹

Con excepción de los datos de frecuencia, las características demográficas y clínicas de la muestra fueron comparadas entre el grupo control, el grupo sin conversión y el grupo con conversión a psicosis utilizando un análisis de varianza (ANOVA). Se realizaron comparaciones post hoc utilizando la corrección para comparaciones múltiples de Bonferroni.

Los datos de frecuencias fueron analizados utilizando el test de χ^2 o de Fisher, y comparaciones entre los grupos con conversión y sin conversión a psicosis fueron analizados utilizando la prueba T de student para dos muestras. Las relaciones entre los valores de glutamato, el puntaje de los síntomas y la duración de los síntomas fueron explorados utilizando la correlación no paramétrica de Spearman. Todas las comparaciones estadísticas fueron conducidas a un nivel de significancia de $p < 0.05$.

Criterios de Inclusión

1. Sujetos de ambos sexos entre 12-30 años
2. Para los sujetos en ARC
 - a. Cumplir con los criterios para algún síndrome prodrómico definido por la SIPS (Structured interview for prodromal symptoms)
3. Para los pacientes con primer episodio psicótico
 - a. Desarrollo de esquizofrenia u otro trastorno psicótico definido por DSM-IV en el último año.
4. Para sujetos controles
 - a. Serán elegidos en forma pareada, según las variables sociodemográficas de los sujetos en los dos grupos anteriores.

Criterios de exclusión

1. Para los controles:
 - a. Contar con historia familiar de psicosis
 - b. Contar con historia de enfermedad sistémica grave o descontrolada
 - c. Contar con historia de patología neurológica
 - d. Estar bajo el efecto de drogas ilícitas
2. Para los sujetos en ARC
 - a. Contar con historia de enfermedad neurológica o sistémica grave o descontrolada

RESULTADOS

Siete de los participantes con ARC (37%) desarrollaron un trastorno psicótico. Los diagnósticos de acuerdo a los criterios del DSM-IV fueron: esquizofrenia [n=5], trastorno esquizoafectivo [n=1] y trastorno esquizofreniforme [n=1]. El resto de los participantes (n=12) no presentaron síntomas psicóticos hasta la última evaluación (que ocurrió por lo menos 2 años después de la visita clínica inicial). Existió una diferencia entre grupos en cuanto al nivel educativo ($F_{[2,42]}=6.72$, $p<0.01$). Las pruebas post hoc revelaron que el grupo que tuvo conversión a psicosis tuvo menos años de escolaridad que los controles ($T=3.42$, $df=17$, $p=0.02$), pero no hubo diferencia significativa entre el grupo de conversión y el grupo sin conversión a psicosis ($T=3.42$, $df=17$, $p=0.07$). Por otra parte, los grupos con conversión y sin conversión a psicosis no difirieron de los controles en cuanto a edad, género, lateralidad, tabaquismo o uso de cannabis. El grupo con conversión a psicosis presentó puntajes más altos en síntomas negativos y la duración de los síntomas en comparación al grupo sin conversión a psicosis ($T=3.37$, $df=17$, $p=0.005$ y $T=2.25$, $df=17$, $p=0.03$, respectivamente; Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la muestra

<u>Datos sociodemográficos y clínicos</u>	<u>Sujetos control</u>	<u>Grupo sin conversión a psicosis</u>	<u>Grupo con conversión a psicosis</u>	<u>Estadística</u>
Edad (\pm SD) años	19.96 \pm 3.31	20.33 \pm 3.17	18.57 \pm 3.78	NS
Género (masculino/femenino)	20/6	9/3	5/2	NS
Educación (\pm SD) años	13.31 \pm 3.19	12.08 \pm 2.23	8.86 \pm 2.34 ^a	$F_{[2,42]}=6.72$, $p=0.003$
Lateralidad (derecha/izquierda)	26/0	12/0	7/0	NS
Tabaco (utilizado alguna vez)	6/26	1/12	0/7	NS
Cannabis (utilizado alguna vez)	0/26	1/12	0/7	NS

Glutamato del estriado de asociación y la conversión a psicosis: estudio prospectivo de espectroscopia por resonancia magnética de protón (ERM1H)

Duración de síntomas prodrómicos (±SD) semanas	---	25.85 ± 3.82	30.25 ± 4.58	T=2.25, df=17 p=0.038
SIPS Síntomas positivos	---	12.33 ± 4.48	12.57 ± 3.55	NS
SIPS Síntomas negativos	---	15.01 ± 4.49	22.29 ± 4.57	T=3.37, df=17 p=0.005
SIPS Síntomas de desorganización	---	8.83 ± 3.49	9.86 ± 2.27	NS
SIPS Síntomas generales	---	8.17 ± 3.66	10.14 ± 2.91	NS

NS, No significativo, df, grados de libertad. Se indica el análisis post hoc con corrección de Bonferroni (p<0.05): ^a, vs. controles.

Los resultados del análisis de espectroscopia mostraron una diferencia significativa en los niveles de glutamato del caudado dorsal entre los grupos ($F_{[2,41]}=6.69$, $p<0.01$). Las pruebas post hoc revelaron niveles de glutamato más altos en el grupo de conversión a psicosis comparado con el grupo sin conversión y el grupo control (T=2.25, df=17, $p=0.02$ y T=3.94, df=17, $p<0.01$, respectivamente) y sin diferencia estadística entre los últimos dos grupos (T=0.72, df=17, $p=0.94$; Figura 2). Por otro lado, los niveles de glutamato correlacionaron con la duración de la enfermedad en el grupo de conversión ($r=0.89$, $p<0.01$) pero no en el grupo sin conversión a psicosis ($r=-0.14$, $p=0.66$). No hubo correlación entre el glutamato y el puntaje de síntomas negativos en el grupo sin conversión ($r<-0.01$, $p=0.98$) o en el grupo con conversión a psicosis ($r=-0.28$, $p=0.53$).

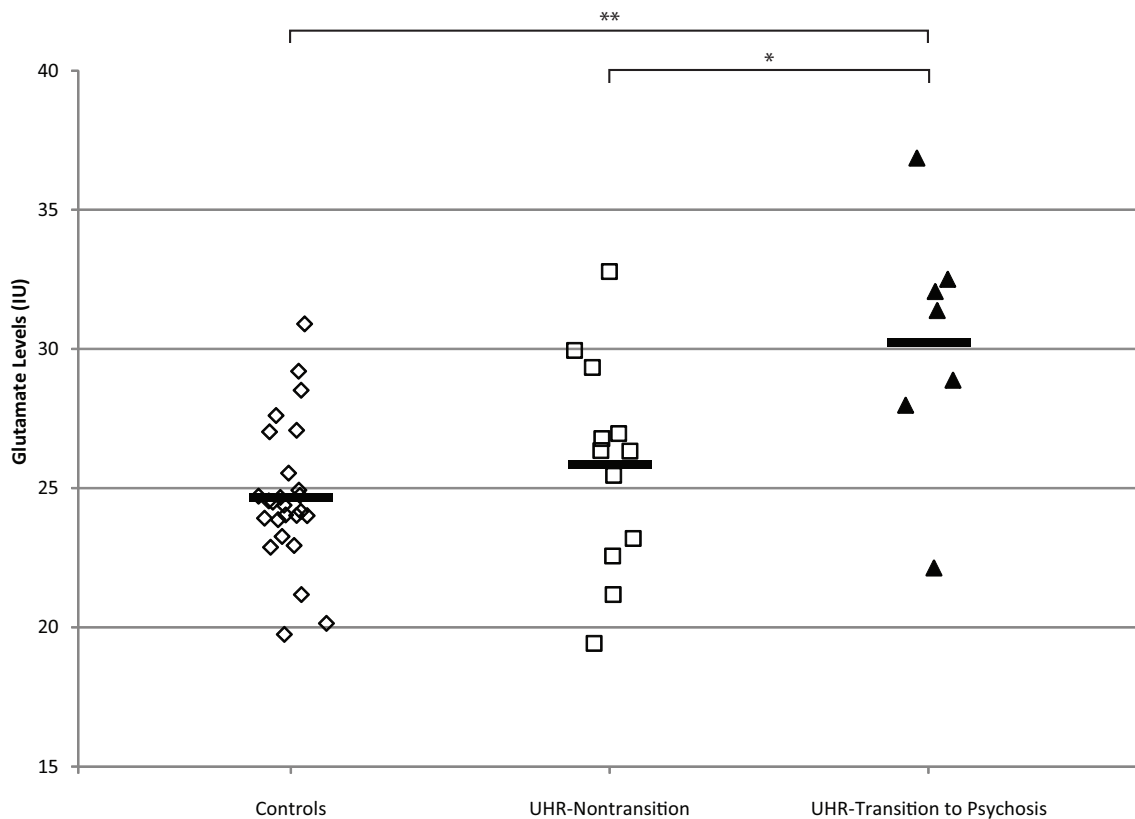


Figura 2. Niveles de glutamato de cada participante en el estriado de asociación (caudado dorsal). Los grupos incluyen sujetos control, sujetos en alto riesgo clínico de psicosis que no desarrollaron psicosis (UHR-Nontransition) y sujetos en alto riesgo clínico de psicosis que desarrollaron psicosis (UHR-Transition to Psychosis). Las barras representan la media para cada grupo. **vs. controles, $p=0.002$; *vs. UHR-Nontransition, $p=0.02$

DISCUSIÓN

El presente estudio piloto demuestra que los individuos vírgenes a tratamiento antipsicótico con ARC que más tarde evolucionan a un trastorno psicótico tienen niveles de glutamato más altos (tamaño del efecto, d de Cohen= 1.39) en el estriado de asociación comparado con aquellos que no desarrollaron psicosis y los controles sanos. Además, los niveles de glutamato de individuos con ARC que no desarrollaron psicosis no fue diferente que el de los controles sanos.

Nuestro reporte previo indica que los participantes con ARC tienen niveles de glutamato más altos en el estriado de asociación comparado con los controles (de la Fuente-Sandoval et al., 2011). El presente estudio piloto aporta al tema demostrando que ésta diferencia pudiera predecir el desarrollo de psicosis en individuos con ARC. Además, nuestros resultados sugieren

que la neurotransmisión glutamatérgica alterada precede el inicio de un trastorno psicótico. Estos datos son consistentes con la hipótesis glutamatérgica de la esquizofrenia ⁹²⁻⁹⁴. Nuestros resultados no excluyen la posibilidad de anormalidades en otros sistemas de neurotransmisión asociados al inicio de la psicosis. El estriado de asociación (en particular el caudado dorsal precomisural) es la región del cerebro que muestra la mayor disponibilidad de receptores D₂ después de una depleción farmacológica aguda en pacientes con esquizofrenia no tratados al ser comparados con controles ⁹⁵. Recientemente, Howes et al. (Howes et al., 2011) mostraron que la capacidad de síntesis de dopamina en esta misma región estriatal está elevada en individuos en ARC y quienes subsecuentemente desarrollan un trastorno psicótico.

Estudios preclínicos ^{96, 97} y de neuroimagen en humanos ^{98, 99} han demostrado interacciones anormales entre los sistemas de neurotransmisión glutamatérgico y dopaminérgico. Aunque la disregulación dopaminérgica puede ser la vía final común que resulta de una neurotransmisión glutamatérgica alterada en pacientes con esquizofrenia ⁹²⁻⁹⁴, nuestro estudio no puede clarificar si la función del glutamato elevado actúa en la regulación a la alta subsecuente para alterar la función dopaminérgica.

Nuestros resultados también indican que los participantes que desarrollaron psicosis presentan puntajes más altos en la subescala de síntomas negativos de la SIPS comparado con los que no desarrollaron psicosis. Estudios longitudinales previos en individuos con ARC han mostrado que los síntomas positivos (p. ej., contenido inusual del pensamiento y niveles altos de suspicacia/paranoia), un funcionamiento social deteriorado y larga duración de síntomas prodrómicos predicen el desarrollo de psicosis. Aunque nuestra muestra es pequeña, este reporte es el primero en mostrar que los participantes que desarrollaron psicosis tienen mayor puntaje en la subescala de síntomas negativos de la SIPS.

Varias limitaciones (p. ej., la posible contribución de otros metabolitos a la cuantificación del glutamato) ya que la contaminación de Glutamato-Glutamina al pico de NAA ha sido observada en tiempos de eco cortos como el utilizado en éste estudio, resultando en un incremento artificial de NAA cuando el Glu está aumentado ⁸⁸ La limitación principal del presente estudio de seguimiento es el tamaño de muestra pequeña de participantes que desarrollaron psicosis; sin embargo, la proporción de participantes que desarrollaron psicosis (n=7, 37%) se encuentra dentro del rango de lo que otros estudios longitudinales han

encontrado; estos mencionan que entre el 19% y 40% de los individuos con síntomas prodrómicos desarrollan un trastorno psicótico primario dentro de los siguientes 1 a 2.5 años.^{15, 16, 100} A nuestro saber, este estudio es el primero en examinar la tasa de desarrollo de psicosis en individuos en ARC en una muestra de latinoamericanos de un país en vías de desarrollo. Nuestros resultados sugieren que el estado socioeconómico de México tiene poco impacto en la tasa de desarrollo de psicosis comparada con países desarrollados. Sin embargo, necesitamos un tamaño de muestra más grande antes de llegar a una conclusión final.

Los resultados de estudios longitudinales con tamaños de muestra más grandes así como mediciones de ERM^{1H} repetidas del estriado de asociación y otras regiones cerebrales previamente descritas en individuos con ARC¹⁰¹⁻¹⁰³ pudieran ayudar a desarrollar un mejor algoritmo de predicción para detectar prontamente a éstos individuos. Nuestro estudio piloto de seguimiento indica que el glutamato en el estriado de asociación es mayor sólo en los participantes con ARC quienes desarrollan un trastorno psicótico. Así, pudiera existir una asociación entre la disfunción glutamatérgica y el desarrollo de psicosis.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo a la ley general de salud en materia de investigación artículo 17 DOF 3 feb 83 éste trabajo de investigación se considera *riesgo mayor que el mínimo* ya que se emplean técnicas de resonancia magnética.

RECONOCIMIENTOS

Este trabajo recibió el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) con número de apoyo 119280 a C de la Fuente-Sandoval, Becas de CONACyT y el Programa Universitario de Investigación en Salud (PUIS) en apoyo a P León-Ortiz, Beca del Instituto Carlos Slim de la Salud (ICSS) a Sylvana Stephano y del Sistema Nacional de Investigadores (SNI) a C de la Fuente-Sandoval y A Graff-Guerrero.

REFERENCIAS

1. American Psychiatric Association., American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
2. Falloon IR. Early intervention for first episodes of schizophrenia: A preliminary exploration. *Psychiatry*. 1992; **55**(1): 4-15.
3. Yung AR, McGorry PD, McFarlane CA, Jackson HJ, Patton GC, Rakkar A. Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*. 1996; **22**(2): 283-303.
4. Hafner H. Onset and course of the first schizophrenic episode. *Kao-Hsiung i Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih [kaohsiung Journal of Medical Sciences]*. 1998; **14**(7): 413-31.
5. Liberman RP, Green MF. Whither cognitive-behavioral therapy for schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin*. 1992; **18**: 27-35.
6. McGlashan TH. Early detection and intervention in schizophrenia: research. *Schizophrenia Bulletin*. 1996; **22**(2): 327-45.
7. Vaglum P. Earlier detection and intervention in schizophrenia: Unsolved questions. *Schizophrenia Bulletin*. 1996; **22**(2): 347-51.
8. McGlashan TH. Early detection and intervention of schizophrenia: Rationale and research. *British Journal of Psychiatry Supplement*. 1998; **172**(33): 3-6.
9. McGlashan TH. Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia: marker or determinant of course? *Biol Psychiatry*. 1999; **46**(7): 899-907.
10. Malla AK, Norman RM, Manchanda R, Ahmed MR, Scholten D, Harricharan R, et al. One year outcome in first episode psychosis: influence of DUP and other predictors. *Schizophr Res*. 2002; **54**(3): 231-42.
11. Keshavan MS, Haas G, Miewald J, Montrose DM, Reddy R, Schooler NR, et al. Prolonged untreated illness duration from prodromal onset predicts outcome in first episode psychoses. *Schizophr Bull*. 2003; **29**(4): 757-69.
12. 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; **98**(20): 11650-5.
13. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull*. 1996; **22**(2): 353-70.
14. Cannon TD. Neurodevelopment and the transition from schizophrenia prodrome to schizophrenia: research imperatives. *Biol Psychiatry*. 2008; **64**(9): 737-8.
15. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RK, Heinimaa M, Linszen D, Dingemans P, et al. Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European prediction of psychosis study. *Arch Gen Psychiatry*. 2010; **67**(3): 241-51.
16. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, Hallgren M, et al. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophr Res*. 2003; **60**(1): 21-32.
17. Yung AR, Phillips LJ, McGorry PD, McFarlane CA, Francey S, Harrigan S, et al. Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry Supplement*. 1998; **172**(33): 14-20.
18. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, McGorry PD. Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr Res*. 2004; **67**(2-3): 131-42.
19. Cornblatt B, Obuchowski M, Schnur D, O'Brien JD. Hillside study of risk and early detection in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry Supplement*. 1998; **172**(33): 26-32.
20. Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; **58**(2): 158-64.

21. Cadenhead KS. Vulnerability markers in the schizophrenia spectrum: implications for phenomenology, genetics, and the identification of the schizophrenia prodrome. *Psychiatr Clin North Am.* 2002; **25**(4): 837-53.
22. Cornblatt BA. The New York high risk project to the Hillside recognition and prevention (RAP) program. *Am J Med Genet.* 2002; **114**(8): 956-66.
23. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Cadenhead K, Ventura J, McFarlane W, et al. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr Bull.* 2003; **29**(4): 703-15.
24. Hafner H, Maurer K, Ruhrmann S, Bechdolf A, Klosterkötter J, Wagner M, et al. Early detection and secondary prevention of psychosis: facts and visions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2004; **254**(2): 117-28.
25. Myles-Worsley M, Ord L, Blailes F, Ngiralmu H, Freedman R. P50 sensory gating in adolescents from a pacific island isolate with elevated risk for schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2004; **55**(7): 663-7.
26. Addington J, Van Mastrigt S, Hutchinson J, Addington D. Pathways to care: help seeking behaviour in first episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 2002; **106**(5): 358-64.
27. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Somjee L, Markovich PJ, Stein K, et al. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am J Psychiatry.* 2002; **159**(5): 863-5.
28. Seeber K, Cadenhead KS. How does studying schizotypal personality disorder inform us about the prodrome of schizophrenia? *Curr Psychiatry Rep.* 2005; **7**(1): 41-50.
29. Nicolini H. [The study of first psychotic episode and its prodromal phases in Mexico]. *Gac Med Mex.* 2009; **In Press**.
30. Cornblatt B, Lencz T, Obuchowski M. The schizophrenia prodrome: treatment and high-risk perspectives. *Schizophr Res.* 2002; **54**(1-2): 177-86.
31. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ. The "close-in" or ultra high-risk model: a safe and effective strategy for research and clinical intervention in prepsychotic mental disorder. *Schizophr Bull.* 2003; **29**(4): 771-90.
32. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, Hallgren M, et al. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophr Res.* 2003; **60**(1): 21-32.
33. Haroun N, Dunn L, Haroun A, Cadenhead KS. Risk and protection in prodromal schizophrenia: ethical implications for clinical practice and future research. *Schizophr Bull.* 2006; **32**(1): 166-78.
34. Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet.* 1987; **2**(8574): 1483-6.
35. Andreasson S, Allebeck P, Rydberg U. Schizophrenia in users and nonusers of cannabis. A longitudinal study in Stockholm County. *Acta Psychiatr Scand.* 1989; **79**(5): 505-10.
36. Cannon M, Walsh E, Hollis C, Kargin M, Taylor E, Murray RM, et al. Predictors of later schizophrenia and affective psychosis among attendees at a child psychiatry department. *Br J Psychiatry.* 2001; **178**: 420-6.
37. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *Bmj.* 2002; **325**(7374): 1212-3.
38. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry.* 2002; **159**(7): 1080-92.

39. Howes OD, McDonald C, Cannon M, Arseneault L, Boydell J, Murray RM. Pathways to schizophrenia: the impact of environmental factors. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004; **7 Suppl 1**: S7-S13.
40. Verdoux H, Tournier M. Cannabis use and risk of psychosis: an etiological link? *Epidemiol Psychiatr Soc*. 2004; **13**(2): 113-9.
41. Davidson M, Reichenberg A, Rabinowitz J, Weiser M, Kaplan Z, Mordehai M. Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *American Journal of Psychiatry*. 1999; **156**(9): 1328-35.
42. Weiser M, Reichenberg A, Rabinowitz J, Kaplan Z, Mark M, Bodner E, et al. Association between nonpsychotic psychiatric diagnoses in adolescent males and subsequent onset of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; **58**(10): 959-64.
43. Weiser M, Reichenberg A, Rabinowitz J, Kaplan Z, Caspi A, Yasvizky R, et al. Self-reported drug abuse in male adolescents with behavioral disturbances, and follow-up for future schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2003; **54**(6): 655-60.
44. Weiser M, Reichenberg A, Grotto I, Yasvizky R, Rabinowitz J, Lubin G, et al. Higher rates of cigarette smoking in male adolescents before the onset of schizophrenia: a historical-prospective cohort study. *Am J Psychiatry*. 2004; **161**(7): 1219-23.
45. Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B, Woods SW, Addington J, Walker E, et al. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; **65**(1): 28-37.
46. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM, et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry*. 2002; **59**(10): 921-8.
47. Phillips LJ, Yung AR, Yuen HP, Pantelis C, McGorry PD. Prediction and prevention of transition to psychosis in young people at incipient risk for schizophrenia. *Am J Med Genet*. 2002; **114**(8): 929-37.
48. Gleeson J, Larsen TK, McGorry P. Psychological treatment in pre- and early psychosis. *J Am Acad Psychoanal Dyn Psychiatry*. 2003; **31**(1): 229-45.
49. Woods SW, Breier A, Zipursky RB, Perkins DO, Addington J, Miller TJ, et al. Randomized trial of olanzapine versus placebo in the symptomatic acute treatment of the schizophrenic prodrome. *Biol Psychiatry*. 2003; **54**(4): 453-64.
50. Perkins DO. Evaluating and treating the prodromal stage of schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*. 2004; **6**(4): 289-95.
51. Remington G, Shammi C. The use of pharmacotherapy in the prodrome of schizophrenia. *CNS Spectr*. 2004; **9**(8): 579-86.
52. Yung AR, McGorry PD. Is pre-psychotic intervention realistic in schizophrenia and related disorders? [see comments]. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 1997; **31**(6): 799-805.
53. Cornblatt BA, Lencz T, Kane JM. Treatment of the schizophrenia prodrome: is it presently ethical? *Schizophr Res*. 2001; **51**(1): 31-8.
54. Larsen TK, Friis S, Haahr U, Joa I, Johannessen JO, Melle I, et al. Early detection and intervention in first-episode schizophrenia: a critical review. *Acta Psychiatr Scand*. 2001; **103**(5): 323-34.
55. McGorry PD, Yung A, Phillips L. Ethics and early intervention in psychosis: keeping up the pace and staying in step. *Schizophr Res*. 2001; **51**(1): 17-29.
56. Cadenhead K, Shafer K, Light GA. Predicting schizophrenia: The convergence of clinical, genetic and vulnerability marker risk assessment. *Biological Psychiatry*. 2004; **55**(8): 127S.

57. Knowles L, Sharma T. Identifying vulnerability markers in prodromal patients: a step in the right direction for schizophrenia prevention. *CNS Spectr*. 2004; **9**(8): 595-602.
58. Weinberger DR. From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet*. 1995; **346**(8974): 552-7.
59. Walker EF, Diforio D, Baum K. Developmental neuropathology and the precursors of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*. 1999; **395**(1): 12-9.
60. Rubenstein JLR, Lotspeich L, Ciaranello RD. The neurobiology of developmental disorders. In: Benjamin B. Lahey E, Alan E. Kazdin E, et al., editors. *Advances in clinical child psychology*, Vol 13: New York, NY, USA; 1990. p. 1-52.
61. Murray RM, O'Callaghna E, Castle DJ, Lewis SW. A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1992; **18**: 319-32.
62. Nasrallah HA. Neurodevelopmental pathogenesis of schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America*. 1993; **16**(2).
63. Pilowsky LS, Kerwin RW, Murray RM. Schizophrenia: A neurodevelopmental perspective. *Neuropsychopharmacology*. 1993; **9**(1).
64. Green MF, Bracha HS, Satz P, Christenson CD. Preliminary evidence for an association between minor physical anomalies and second trimester neurodevelopment in schizophrenia. *Psychiatry Research*. 1994; **53**(2).
65. Keshavan MS, Anderson SA, Pettegrew JW. Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited. *Journal of Psychiatric Research*. 1994; **28**(3).
66. Machon RA, Huttenen MO, Mednick SA, LaFosse J. Schizotypal personality disorder characteristics associated with second-trimester disturbance of neural development. In: Adrian Raine E, Todd Lencz E, et al., editors. *Schizotypal personality*: New York, NY, USA; 1995. p. 43-55.
67. Weinberger DR. The biological basis of schizophrenia: new directions. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1997; **58 Suppl 10**(8): 22-7.
68. Guerguerian R, Lewine RRJ. Brain torque and sex differences in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 1998; **30**(2).
69. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Archives of General Psychiatry*. 1988; **45**(2).
70. Braff DL. Psychophysiological and information processing approaches to schizophrenia. In: Charney DS, Nestler E, Bunney BS, editors. *Neurobiological Foundation of Mental Illness*. New York: Oxford University Press; 1999. p. 258-71.
71. Coon H, Plaetke R, Holik J, Hoff M, Myles-Worsley M, Waldo M, et al. Use of a neurophysiological trait in linkage analysis of schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 1993; **34**(5): 277-89.
72. Martin E, Capone A, Schneider J, Hennig J, Thiel T. Absence of N-acetylaspartate in the human brain: impact on neurospectroscopy? *Ann Neurol*. 2001; **49**(4): 518-21.
73. Di Costanzo A, Trojsi F, Tosetti M, Giannatempo GM, Nemore F, Piccirillo M, et al. High-field proton MRS of human brain. *Eur J Radiol*. 2003; **48**(2): 146-53.
74. Di Costanzo A, Trojsi F, Tosetti M, Schirmer T, Lechner SM, Papolizio T, et al. Proton MR spectroscopy of the brain at 3 T: an update. *Eur Radiol*. 2007; **17**(7): 1651-62.
75. Abbott C, Bustillo J. What have we learned from proton magnetic resonance spectroscopy about schizophrenia? A critical update. *Curr Opin Psychiatry*. 2006; **19**(2): 135-9.
76. Pohmann R. Physical basics of NMR. *Methods Mol Biol*. 2011; **771**: 3-21.
77. David HN, Ansseau M, Abrajin JH. Dopamine-glutamate reciprocal modulation of release and motor responses in the rat caudate-putamen and nucleus accumbens of "intact" animals. *Brain Res Brain Res Rev*. 2005; **50**(2): 336-60.

78. Cepeda C, Levine MS. Dopamine and N-methyl-D-aspartate receptor interactions in the neostriatum. *Dev Neurosci*. 1998; **20**(1): 1-18.
79. Levine MS, Cepeda C. Dopamine modulation of responses mediated by excitatory amino acids in the neostriatum. *Adv Pharmacol*. 1998; **42**: 724-9.
80. Kulagina NV, Zigmond MJ, Michael AC. Glutamate regulates the spontaneous and evoked release of dopamine in the rat striatum. *Neuroscience*. 2001; **102**(1): 121-8.
81. Leviel V, Gobert A, Guibert B. The glutamate-mediated release of dopamine in the rat striatum: further characterization of the dual excitatory-inhibitory function. *Neuroscience*. 1990; **39**(2): 305-12.
82. Carlsson M, Carlsson A. Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia--implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *Trends Neurosci*. 1990; **13**(7): 272-6.
83. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1991; **148**(10): 1301-8.
84. Olney JW, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; **52**(12): 998-1007.
85. Theberge J, Al-Semaan Y, Williamson PC, Menon RS, Neufeld RW, Rajakumar N, et al. Glutamate and glutamine in the anterior cingulate and thalamus of medicated patients with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects measured with 4.0-T proton MRS. *Am J Psychiatry*. 2003; **160**(12): 2231-3.
86. van Elst LT, Valerius G, Buchert M, Thiel T, Rusch N, Bubl E, et al. Increased prefrontal and hippocampal glutamate concentration in schizophrenia: evidence from a magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry*. 2005; **58**(9): 724-30.
87. Purdon SE, Valiakalayil A, Hanstock CC, Seres P, Tibbo P. Elevated 3T proton MRS glutamate levels associated with poor Continuous Performance Test (CPT-0X) scores and genetic risk for schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008; **99**(1-3): 218-24.
88. de la Fuente-Sandoval C, Leon-Ortiz P, Favila R, Stephano S, Mamo D, Ramirez-Bermudez J, et al. Higher levels of glutamate in the associative-striatum of subjects with prodromal symptoms of schizophrenia and patients with first-episode psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 2011; **36**(9): 1781-91.
89. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Cadenhead K, Cannon T, Ventura J, et al. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr Bull*. 2003; **29**(4): 703-15.
90. Provencher SW. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med*. 1993; **30**(6): 672-9.
91. de la Fuente-Sandoval C, Favila R, Alvarado P, Leon-Ortiz P, Diaz-Galvis L, Amezcua C, et al. [Glutamate increase in the associative striatum in schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance spectroscopy preliminary study]. *Gac Med Mex*. 2009; **145**(2): 109-13.
92. Carlsson M, Carlsson A. Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia--implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences*. 1990; **13**(7): 272-6.
93. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 1991; **148**(10): 1301-8.
94. Olney JW, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 1995; **52**(12): 998-1007.
95. Kegeles LS, Abi-Dargham A, Frankle WG, Gil R, Cooper TB, Slifstein M, et al. Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2010; **67**(3): 231-9.

96. Grace AA. Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev.* 2000; **31**(2-3): 330-41.
97. Yamamoto H, Kitamura N, Lin XH, Ikeuchi Y, Hashimoto T, Shirakawa O, et al. Differential changes in glutamatergic transmission via N-methyl-D-aspartate receptors in the hippocampus and striatum of rats behaviourally sensitized to methamphetamine. *Int J Neuropsychopharmacol.* 1999; **2**(3): 155-63.
98. Kegeles LS, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Rodenhiser-Hill J, Mann JJ, Van Heertum RL, et al. Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implications for schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2000; **48**(7): 627-40.
99. Breier A, Adler CM, Weisenfeld N, Su TP, Elman I, Picken L, et al. Effects of NMDA antagonism on striatal dopamine release in healthy subjects: application of a novel PET approach. *Synapse.* 1998; **29**(2): 142-7.
100. Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B, Woods SW, Addington J, Walker E, et al. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Archives of General Psychiatry.* 2008; **65**(1): 28-37.
101. Stone JM, Day F, Tsagaraki H, Valli I, McLean MA, Lythgoe DJ, et al. Glutamate dysfunction in people with prodromal symptoms of psychosis: relationship to gray matter volume. *Biol Psychiatry.* 2009; **66**(6): 533-9.
102. Wood SJ, Berger G, Velakoulis D, Phillips LJ, McGorry PD, Yung AR, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in first episode psychosis and ultra high-risk individuals. *Schizophr Bull.* 2003; **29**(4): 831-43.
103. Stone JM, Howes OD, Egerton A, Kambeitz J, Allen P, Lythgoe DJ, et al. Altered relationship between hippocampal glutamate levels and striatal dopamine function in subjects at ultra high risk of psychosis. *Biol Psychiatry.* 2010; **68**(7): 599-602.

MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional

MINI

(MINI International Neuropsychiatric Interview, MINI)

MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW

**Versión en Español
5.0.0 DSM-IV**

EE.UU.: D. Sheehan, J. Janavs, R. Baker, K. Harnett-Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan University of South Florida, Tampa

FRANCIA: Y. Lecrubier, E. Weiller, T. Hergueta, P. Amorim, L. I. Bonora, J. P. Lépine Hôpital de la Salpêtrière, Paris

Versión en español:

L. Ferrando, J. Bobes, J. Gibert
Instituto IAP – Madrid – España

M. Soto, O. Soto
University of South Florida, Tampa Asesores de
traducción: L. Franco-Alfonso, L. Franco

Copyright 1992, 1994, 1998, 1999 Sheehan DV & Lecrubier Y.

Todos los derechos están reservados. Ninguna parte de este documento puede ser reproducida o transmitida en forma alguna, ni por cualquier medio electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias y sistemas informáticos, sin previa autorización escrita de los autores. Investigadores y clínicos que trabajen en instituciones públicas o lugares no lucrativos (incluyendo universidades, hospitales no lucrativos e instituciones gubernamentales) pueden hacer copias del MINI para su uso personal.

MINI 5.0.0 (1 de enero de 2000)

Glutamato del estriado de asociación y la conversión a psicosis: estudio prospectivo de espectroscopia por resonancia magnética de protón (ERM1H)

**MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional
(MINI International Neuropsychiatric Interview,
MINI)**

Nombre del paciente: _____ Número de protocolo: _____ Fecha de nacimiento: _____
 Hora en que inició la entrevista: _____ Nombre del entrevistador: _____
 Hora en que terminó la entrevista: _____ Fecha de la entrevista: _____
 Duración total: _____

Módulos	Período explorado	Cumple los criterios	DSM-IV	CIE-10
A			299.20-296.26 episodio único	F32.x
EPISODIO DEPRESIVO MAYOR (EDM)	Actual (2 semanas)		296.30-296.36	F33.x
	Recidivante		296.20-296.26 episodio único	F32.x
EDM CON SÍNTOMAS MELANCÓLICOS (opcional)	Actual (2 semanas)		296.30-296.36 recidivante	F33.x
B				
TRASTORNO DISTÍMICO	Actual (últimos 2 años)			
C				
RIESGO DE SUICIDIO	Actual (último mes)		300.4	F34.1
	Riesgo: leve moderado alto			
D				
EPISODIO MANÍACO	Actual		296.00-296.06	F30.x-F31.9
	Pasado			
EPISODIO HIPOMANÍACO	Actual		296.80-296.89	F31.8-F31.9/F34.0
	Pasado		300.01/300.21	F40.01-F41.0
E				
TRASTORNO DE ANGUSTIA	Actual (último mes)			
	De por vida		300.22	F40.00
F				
AGORAFOBIA	Actual			
G				
FOBIA SOCIAL (<i>Trastorno de ansiedad social</i>)	Actual (último mes)		300.23	F40.1
H				
TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO	Actual (último mes)		300.3	F42.8
I				
ESTADO POR ESTRÉS POSTRAUMÁTICO (opcional)	Actual (último mes)		309.81	F43.1
J				
DEPENDENCIA DE ALCOHOL	Últimos 12 meses		303.9	F10.2x
ABUSO DE ALCOHOL	Últimos 12 meses		305.00	F10.1
K				
DEPENDENCIA DE SUSTANCIAS (no alcohol)	Últimos 12 meses		304.00-.90/305.20-.90	F11.1-F19.1
ABUSO DE SUSTANCIAS (no alcohol)	Últimos 12 meses		304.00-.90/305.20-.90	F11.1-F19.1
L				
TRASTORNOS PSICÓTICOS	De por vida		295.10-295.90/297.1	F20-F29

MINI 5.0.0 (1 de enero de 2000)

Instrucciones generales

La MINI es una entrevista diagnóstica estructurada de breve duración que explora los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM-IV y la CIE-10. Se han realizado estudios de validez y de confiabilidad comparando la MINI con el SCID-P para el DSM-III-R y el CIDI (una entrevista estructurada desarrollada por la Organización Mundial de la Salud para entrevistadores no clínicos para la CIE-10). Los resultados de estos estudios demuestran que la MINI tiene una puntuación de validez y confiabilidad aceptablemente alta, pero puede ser administrada en un período de tiempo mucho más breve (promedio de $18,7 \pm 11,6$ minutos, media 15 minutos) que los instrumentos mencionados. Puede ser utilizada por clínicos tras una breve sesión de entrenamiento. Entrevistadores no clínicos deben recibir un entrenamiento más intenso.

ENTREVISTA:

Con el fin de hacer la entrevista lo más breve posible, informe al paciente que va a realizar una entrevista clínica que es más estructurada de lo usual, en la cual se le van a hacer unas preguntas precisas sobre sus problemas psicológicos que requieren unas respuestas de sí o no.

PRESENTACIÓN:

La MINI está dividida en módulos identificados por letras; cada uno corresponde a una categoría diagnóstica.

- Al comienzo de cada módulo (con excepción del módulo de los trastornos psicóticos) se presentan en un **recuadro gris** una o varias preguntas **«filtro»** correspondientes a los criterios diagnósticos principales del trastorno.
- Al final de cada módulo, una o varias casillas diagnósticas permiten al clínico indicar si se cumplen los criterios

CONVENIOS:

Las oraciones escritas en «letra normal» deben leerse «palabra por palabra» al paciente con el objetivo de regularizar la evaluación de los criterios diagnósticos.

Las oraciones escritas en «MAYÚSCULAS» no deben de leerse al paciente. Éstas son las instrucciones para asistir al entrevistador a calificar los algoritmos diagnósticos.

Las oraciones escritas en «negrita» indican el período de tiempo que se explora. El entrevistador debe leerlas tantas veces como sea necesario. Sólo aquellos síntomas que ocurrieron durante el período de tiempo explorado deben ser considerados al codificar las respuestas.

Respuestas con una flecha encima (➔) indican que no se cumple uno de los criterios necesarios para el diagnóstico. En este caso el entrevistador debe pasar directamente al final del módulo, rodear con un círculo «NO» en todas las casillas diagnósticas y continuar con el siguiente módulo.

Cuando los términos están separados por una barra (/) el entrevistador debe leer sólo aquellos síntomas que presenta el (p. ej., la pregunta H6).

Frasas entre paréntesis () son ejemplos clínicos de los síntomas evaluados. Pueden leerse para aclarar la pregunta.

INSTRUCCIONES DE ANOTACIÓN:

Todas las preguntas deben ser codificadas. La anotación se hace a la derecha de la pregunta enmarcando SÍ o NO.

El clínico debe asegurarse de que cada dimensión de la pregunta ha sido tomada en cuenta por el paciente (p. ej., período de tiempo, frecuencia, severidad, alternativas y/o).

Los síntomas que son mejor explicados por una causa médica o por el uso de alcohol o drogas no deben codificarse SÍ en la MINI. La MINI Plus tiene preguntas que exploran estos problemas.

ENTREVISTA ESTRUCTURADA PARA SÍNDROMES PRODRÓMICOS

INTRODUCCIÓN A LA SIPS

Los objetivos de la entrevista son:

- I. Descartar psicosis actual y/o pasada
- II. Identificar uno o más de los tres tipos de estados prodrómicos
- III. Valorar la gravedad actual de los síntomas prodrómicos

I. Descartar un síndrome psicótico pasado o actual.

Debería descartarse una psicosis pasada mediante la información obtenida tanto por el chequeo inicial como por el Resumen del Caso (pp. 6-7) y la evaluación con los criterios de Presencia de Síntomas Psicóticos (*Presence of Psychotic Symptoms*, POPS).

La psicosis actual se define por la presencia de Síntomas Positivos. Para descartar una psicosis actual es necesario formular y calificar las preguntas de los cinco ítems correspondientes a la medida de Síntomas Positivos: Contenido del pensamiento inusual/Ideas delirantes, Susplicacia, Ideas de grandiosidad, Percepciones anómalas/Alucinaciones y Comunicación desorganizada.

CRITERIOS DE PRESENCIA DE SÍNTOMAS PSICÓTICOS

La psicosis actual se define del siguiente modo:

Se requieren A y B

- (A) Los Síntomas positivos están presentes a nivel de intensidad psicótico (*puntuación de 6*).
- Contenido inusual del pensamiento, susplicacia/persecución, o grandiosidad con convicción delirante
y/o
 - Anomalías perceptivas de intensidad alucinatoria
y/o
 - Lenguaje incoherente o irinteligible
- (B) Algún síntoma del criterio A con suficiente frecuencia y duración o urgencia:
- Al menos un síntoma A ha ocurrido durante un mes, al menos durante una hora al día y con una frecuencia media mínima de 4 días por semana.
o
 - El síntoma es gravemente desorganizador o peligroso.

Los Síntomas Positivos se evalúan en las escalas P1-P5, de la Escala de Síntomas Prodrómicos (*Scale of Prodromal Symptoms*, SOPS). Una puntuación de "1" a "5" en una o más de las escalas P1-P5 indica que se encuentra a un nivel de intensidad no psicótica. Una puntuación de "6" en una o más escalas P1-P5 indica que un Síntoma Positivo alcanza un nivel de intensidad "Grave y Psicótica", cumpliéndose, de ese modo, el criterio (A).

La presencia de una psicosis actual, sin embargo, depende también de la frecuencia o de la urgencia del criterio sintomático (A). Cuando un Síntoma Positivo también cumple el criterio (B), se define la psicosis como actual.

II. Identificar uno o más de los tres tipos de estados prodrómicos
(Criterios resumidos en la p. 41)

POR FAVOR, TENGA EN CUENTA QUE LOS TRES ESTADOS PRODRÓMICOS NO SON EXCLUYENTES ENTRE SI. LOS PACIENTES PUEDEN CUMPLIR LOS CRITERIOS DE UNO O MÁS TIPOS DE SÍNDROMES.

Los pacientes que no cumplen los criterios de una psicosis pasada o actual son evaluados mediante los Criterios de Síndromes Prodrómicos (COPS), para determinar la presencia de uno o más de los tres síndromes prodrómicos: Síndrome Psicótico Breve e Intermitente, Síndrome de Síntomas Positivos Atenuados, y Síndrome de Riesgo Genético y Deterioro Funcional.

CRITERIOS DE LOS SÍNDROMES PRODRÓMICOS:

1. Síndrome Psicótico Breve e Intermitente (*Brief Intermitent Psychotic Syndrome, BIPS*)

El Síndrome Psicótico Breve e Intermitente se define por la clara presencia de síntomas psicóticos que son recientes y de corta duración. Para cumplir los criterios de BIPS, la intensidad psicótica del síntoma (puntuación SOPS = 6) tiene que haber comenzado en los tres últimos meses y tiene que haber estado presente al menos durante varios minutos al día, con una frecuencia de al menos una vez al mes. Incluso cuando alguno de los Síntomas Positivos está presente con un nivel de intensidad psicótica (puntuación SOPS = 6), puede descartarse un síndrome psicótico actual si los criterios (B) POPS no alcanzan una suficiente frecuencia y duración o urgencia (Ver p. 2).

2. Síndrome de Síntomas Positivos Atenuados (*Attenuated Positive Symptom Syndrome, APSS*)

El Síndrome de Síntomas Positivos Atenuados se define por la presencia de recientes síntomas positivos atenuados de suficiente gravedad y frecuencia. Para cumplir los criterios de un síntoma atenuado, un paciente tiene que recibir una valoración de nivel "3", "4" ó "5" en las escalas P1-P5 de la SOPS. Una valoración dentro de este rango indica que la gravedad de un síntoma se encuentra a un nivel de intensidad prodrómico.

Además, el síntoma o bien tiene que haber comenzado en el último año, o bien tiene que haber alcanzado actualmente un punto más respecto al nivel que tenía hace 12 meses. En segundo lugar, el síntoma tiene que presentarse, al nivel de intensidad actual, con una frecuencia promedio de al menos una vez por semana durante el último mes.

3. Síndrome de Riesgo Genético y Deterioro Funcional (*Genetic Risk and Deterioration Syndrome, GRDS*)

El Síndrome de Riesgo Genético y Deterioro Funcional se define por una combinación de riesgo genético para algún trastorno del espectro esquizofrénico y deterioro funcional reciente. El criterio de riesgo genético se alcanza si el paciente tiene un familiar de primer grado con un trastorno psicótico afectivo o no afectivo (Ver p. 8, ítem 3) y/o el paciente cumple los criterios del DSM-IV para el Trastorno de la Personalidad Esquizotípica (Ver p. 39).

El deterioro funcional se define operativamente como un descenso del 30% ó más en la puntuación de la GAF durante el último mes, comparativamente con hace 12 meses (Ver p. 38).

III. Valoración de la gravedad actual de los síntomas prodrómicos

Los pacientes que cumplen los criterios de uno o más síndromes prodrómicos son luego evaluados utilizando las escalas de calificación de la SOPS para los Síntomas Negativos, Síntomas de Desorganización y Síntomas Generales. Si bien esta información adicional puede no contribuir al diagnóstico de un síndrome prodrómico, podrá proporcionar tanto una descripción como una estimación cuantitativa de la diversidad y gravedad de los síntomas prodrómicos. Algunos investigadores pueden estar interesados en obtener un SOPS completo de todos los pacientes.

RESUMEN: DATOS DE LA SIPS

Escala de síntomas positivos

0 Ausente	1 Presencia dudosa	2 Ligero	3 Moderado	4 Moderadamente Grave	5 Grave pero no psicótico	6 Grave y psicótico
--------------	--------------------------	-------------	---------------	-----------------------------	---------------------------------	---------------------------

Síntomas Positivos

	Totales						
P.1. Contenido inusual del pensamiento/Ideas delirantes (p. 9)	0	1	2	3	4	5	6
P.2. Susplicacia/Ideas persecutorias (p. 13)	0	1	2	3	4	5	6
P.3. Grandiosidad (p.15)	0	1	2	3	4	5	6
P.4. Percepciones anómalas/Alucinaciones (p. 17)	0	1	2	3	4	5	6
P.5. Comunicación desorganizada (p. 20)	0	1	2	3	4	5	6

Escala de síntomas negativos, de desorganización, generales

0 Ausente	1 Presencia dudosa	2 Ligero	3 Moderado	4 Moderadamente Grave	5 Grave	6 Extremo
--------------	--------------------------	-------------	---------------	-----------------------------	------------	--------------

Síntomas negativos

N.1. Anhedonia social (p. 22)	0	1	2	3	4	5	6
N.2. Abulia (p. 23)	0	1	2	3	4	5	6
N.3. Expresión emocional disminuida (p. 24)	0	1	2	3	4	5	6
N.4. Restricción emocional y del yo (p. 25)	0	1	2	3	4	5	6
N.5. Pensamiento empobrecido (p. 26)	0	1	2	3	4	5	6
N.6. Deterioro en el funcionamiento global (p. 27)	0	1	2	3	4	5	6

Síntomas de desorganización

D.1. Conducta o apariencia raras (p. 28)	0	1	2	3	4	5	6
D.2. Pensamiento extraño (p. 29)	0	1	2	3	4	5	6
D.3. Problemas de atención y concentración (p. 30)	0	1	2	3	4	5	6
D.4. Deterioro de la higiene personal (p. 31)	0	1	2	3	4	5	6

Síntomas generales

G.1. Alteraciones del sueño (p. 32)	0	1	2	3	4	5	6
G.2. Disforia (p. 33)	0	1	2	3	4	5	6
G.3. Alteraciones motoras (p. 34)	0	1	2	3	4	5	6
G.4. Tolerancia disminuida al estrés normal (p. 35)	0	1	2	3	4	5	6

GAF (p. 36) Puntuación actual _____ Puntuación más alta en el último año _____

Trastorno de la Personalidad Esquizotípica (p. 39) SI_____ NO_____

Historia familiar de enfermedad Psicótica (p. 8) SI_____ NO_____

RESUMEN DE LOS CRITERIOS DEL SÍNDROME SIPS

I. Descartar psicosis actual: PRESENCIA DE SÍNDROME PSICÓTICO (POPS)

Síndrome Psicótico		SI	NO
A.	¿Tiene alguna de las escalas P1-P5 de la SOPS una puntuación de 6?		
B.	Si SI a A, ¿son los síntomas gravemente desorganizadores o peligrosos?		
C.	Si SI a A, ¿han ocurrido los síntomas durante al menos una hora al día con una frecuencia media de cuatro veces a la semana durante un mes?		

Si SI a A y B o A y C, el sujeto cumple los criterios para una psicosis actual.

Nota: Fecha que se alcanzaron los criterios por primera vez (día/mes/año): _____

II. Confirmar síndrome prodrómico: CRITERIOS DE SÍNDROMES PRODRÓMICOS (COPS)

A. Síndrome Psicótico Breve e Intermitente		SI	NO
1.	¿Tiene alguna de las Escalas P1-P5 de la SOPS una puntuación de 6?		
2.	Si SI a 1, ¿han alcanzado los síntomas un nivel de intensidad psicótica en los últimos 3 meses?		
3.	Si SI a 1 y 2 ¿están los síntomas actualmente presentes al menos varios minutos al día con una frecuencia de al menos una vez al mes?		

Si 1-3 son SI, el sujeto cumple los criterios del Síndrome Psicótico Breve e Intermitente

Nota: Fecha en que se alcanzaron los criterios por primera vez (día/mes/año): _____

B. Síndrome de Síntomas Positivos Prodrómicos Atenuados		SI	NO
1.	¿Tiene alguna de las escalas P1-P5 de la SOPS una puntuación de 3-5?		
2.	Si SI a 1, ¿ha comenzado alguno de los síntomas en el último año o alguno puntúa actualmente uno o más puntos más alto que hace 12 meses ?		
3.	Si SI a 1 y 2 ¿han ocurrido los síntomas con una frecuencia media de al menos una vez por semana en el pasado mes?		

Si 1-3 son SI, el sujeto cumple los criterios del Síndrome de Síntomas Positivos Prodrómicos Atenuados

Nota: Fecha en que se alcanzaron los criterios por primera vez (día/mes/año): _____

C. Síndrome de Riesgo Genético y Deterioro Funcional		SI	NO
1.	El paciente cumple los criterios del Trastorno de la Personalidad Esquizotípica		
2.	El paciente tiene un familiar de primer grado con un trastorno psicótico		
3.	El Paciente experimentó al menos un descenso del 30% en la puntuación de la GAF durante el último mes, comparativamente con hace 12 meses		

Si se cumplen alguna de las siguientes condiciones:

1. 1 y 3
2. 2 y 3
3. 1, 2 y 3

El sujeto cumple los criterios del Síndrome de Riesgo Genético y Deterioro Funcional

Nota: Fecha en que se alcanzaron los criterios por primera vez (día/mes/año): _____

Marque SI o NO:

- No SI Síndrome Psicótico
 No SI Síndrome Psicótico Breve e Intermitente
 No SI Síndrome de Síntomas Positivos Prodrómicos Atenuados
 No SI Síndrome de Riesgo Genético y Deterioro Funcional

..

Striatal glutamate and the conversion to psychosis: a prospective ¹H-MRS imaging study



Camilo de la Fuente-Sandoval^{1,2}, Pablo León-Ortiz¹, Mariana Azcárraga¹, Rafael Favila³,
Sylvana Stephano² and Ariel Graff-Guerrero⁴

¹ Experimental Psychiatry Laboratory, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Mexico City, Mexico

² Neuropsychiatry Department, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Mexico City, Mexico

³ MR Advanced Applications, GE Healthcare, Mexico City, Mexico

⁴ Multimodal Neuroimaging Schizophrenia Group, Research Imaging Centre, Schizophrenia Program, and Geriatric Mental Health Program at Centre for Addiction and Mental Health and Department of Psychiatry, University of Toronto, Canada

Abstract

Increased glutamate levels in the associative-striatum have been described in subjects at ultra-high risk for psychosis (UHR); nevertheless, it is unclear whether this abnormality predicts the conversion to psychosis. Nineteen subjects at UHR and 26 controls were studied using proton magnetic resonance spectroscopy. Subjects at UHR were clinically followed for 2 yr. Seven UHR subjects (37%) transitioned to a psychotic disorder and the remaining 12 did not exhibit psychotic symptoms at the most recent follow-up. The psychosis transition group had higher glutamate levels compared to both non-transition and control groups ($p=0.02$ and $p<0.01$, respectively; effect size 1.39). These pilot findings suggest that the conversion to psychosis is associated with increased glutamate levels in the associative-striatum.

Received 19 January 2012; Reviewed 24 February 2012; Revised 6 March 2012; Accepted 12 March 2012

Key words: Associative-striatum, glutamate, ¹H-MRS, prodromal, psychosis.

Introduction

Schizophrenia is a chronic mental illness in which both the glutamatergic and dopaminergic systems are thought to be involved in the pathophysiology of the disease (reviewed in Howes & Kapur, 2009; Moghaddam & Javitt, 2012). A 'prodromal phase' characterized by subthreshold psychotic symptoms and a decline in everyday functioning usually precedes the onset of schizophrenia (Yung & McGorry, 1996). People who experience this phase are likely to have a family history of schizophrenia. Longitudinal studies have found that between 19% and 40% of individuals at ultra-high risk for psychosis (UHR) develop a primary psychotic illness within 1.0–2.5 yr of follow-up (Cannon *et al.* 2008; Ruhrmann *et al.* 2010; Yung *et al.* 2003). In a previous cross-sectional study that used proton magnetic resonance spectroscopy

(¹H-MRS), our group demonstrated increased glutamate levels in the precommissural dorsal-caudate (or the associative-striatum, a dopamine-rich region) of antipsychotic-naïve participants at UHR (de la Fuente-Sandoval *et al.* 2011). The current study followed these individuals over 2 yr to determine whether any of them developed psychosis as well as to examine the relationship between glutamatergic abnormalities and the subsequent onset of psychosis.

Method

The Ethics and Scientific Committees of the National Institute of Neurology and Neurosurgery of Mexico (INNN) approved this study. All participants were enrolled after they successfully completed the informed consent procedure. Participants aged <18 yr (the age of consent in Mexico) volunteered for the study and their parents or legal guardians signed the written consent. The participants at UHR were recruited from the Adolescent Program of Neuropsychiatric and Imaging Study of the INNN and assessed using the Structured Interview for Prodromal Syndromes (SIPS) criteria (Miller *et al.* 2003). The right

Address for correspondence: A. Graff-Guerrero, M. D., Ph.D., Multimodal Neuroimaging Schizophrenia Group, Research Imaging Centre, Centre for Addiction and Mental Health, 250 College Street, Toronto M5T 1R8, Ontario, Canada.
Tel.: ■ Fax: ■
Email: ariel_graff@camh.net

dorsal caudate nucleus of 19 participants at UHR and 26 healthy controls was studied using ^1H -MRS in a 3 T scanner (Signa Excite HDxt, GE Healthcare, USA) with a high-resolution eight-channel head coil and a point-resolved spectroscopy acquisition (echo time = 35 ms, repetition time = 2000 ms, spectral width = 5000 Hz, 4096 data points used and 128 water-suppressed and 16 water-unsuppressed averages). The lower end of the dorsal caudate voxel (8 ml $-2 \times 2 \times 2$ cm) was located 3 mm dorsal to the anterior commissure, including the maximum amount of grey matter, with a dorsal extension (thickness) of 2 cm (Supplementary Fig. S1). The spectra were shimmed to achieve full-width at half maximum ≤ 12 Hz.

The participants at UHR were scanned at presentation and clinically followed for at least 2 yr to determine whether they developed psychosis. The structured clinical interview for DSM-IV (First et al. 1997) was used to diagnose the participants after they developed psychosis. All ^1H -MRS spectra were analysed using LCModel software, version 6.1-2T (Provencher, 1993). The metabolites in the base set included L-alanine, aspartate, creatine, γ -aminobutyric acid, glucose, glutamine, glutamate, glycerophosphocholine, phosphocholine, L-lactate, myo-inositol, N-acetylaspartate, N-acetylaspartylglutamate acid, scyllo-inositol, taurine, creatine methylene group, guanidinoacetate, lipids and macromolecules. This analysis generated water-scaled metabolite levels. All metabolites with a Cramer-Rao lower bound $>20\%$ were excluded and metabolite levels were corrected for the proportion of cerebrospinal fluid in each voxel, as previously described (de la Fuente-Sandoval et al. 2011). With the exception of frequency data, demographic and clinical sample characteristics were compared among the control, non-transition and transition groups using an analysis of variance; *post-hoc* comparisons using Bonferroni's correction were performed. Frequency data were analysed using a χ^2 test or Fisher's exact test and comparisons between the non-transition and transition groups were analysed using two-sample *t* tests. The relationships among glutamate values, symptom scores and symptom duration were explored using Spearman's non-parametric correlation. Statistical comparisons were conducted at a $p < 0.05$ significance level.

Results

Seven of the participants with UHR (37%) developed a psychotic disorder [schizophrenia ($n = 5$), schizoaffective disorder ($n = 1$) and schizophreniform disorder ($n = 1$)], whereas the remaining 12 participants did not

exhibit psychotic symptoms at the most recent follow-up (which occurred at least 2 yr after the initial clinical visit). There was a between-group difference with regard to education ($F_{2,42} = 6.72$, $p < 0.01$). The *post-hoc* tests revealed that the transition group had less education than the controls ($t = 3.42$, $df = 17$, $p = 0.02$), but there was no significant difference between the non-transition and transition groups ($t = 3.42$, $df = 17$, $p = 0.07$). Moreover, the non-transition and transition groups did not differ from the controls with regard to age, gender, handedness, tobacco or cannabis use. On the other hand, the transition group presented higher negative symptom and duration of symptom scores compared to the non-transition group ($t = 3.37$, $df = 17$, $p = 0.005$ and $t = 2.25$, $df = 17$, $p = 0.03$, respectively; Table 1).

The results of the spectra analysis revealed a significant between-group difference in the glutamate levels of the dorsal caudate ($F_{2,41} = 6.69$, $p < 0.01$). *Post-hoc* tests revealed that the psychosis transition group had higher glutamate levels than both the non-transition and control groups ($t = 2.25$, $df = 17$, $p = 0.02$ and $t = 3.94$, $df = 17$, $p < 0.01$, respectively); there were no significant differences between the latter groups ($t = 0.72$, $df = 17$, $p = 0.94$; Fig. 1). Moreover, glutamate levels were correlated with the length of illness in the transition group ($r = 0.89$, $p < 0.01$) but not in the non-transition group ($r = 0.14$, $p = 0.66$). There was no correlation between glutamate and negative symptom scores in either the non-transition group ($r < -0.01$, $p = 0.98$) or the transition group ($r = -0.28$, $p = 0.53$).

Discussion

The current pilot study demonstrated that the anti-psychotic-naïve individuals at UHR who later transitioned to psychosis had higher glutamate levels (Cohen's *d* effect size = 1.39) in the associative striatum compared to those who did not develop psychosis and the healthy controls. In addition, the glutamate levels of the individuals at UHR who did not develop psychosis did not differ from the control comparison participants.

Our previous report indicated that participants at UHR have higher glutamate levels in the associative striatum compared to controls (de la Fuente-Sandoval et al. 2011). The current pilot study advances the field by showing that this difference may predict the development of psychosis in individuals at UHR. In addition, our results suggest that altered glutamatergic neurotransmission precedes the onset of a full psychotic disorder. Furthermore, these data are consistent with the glutamatergic hypothesis of schizophrenia

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the sample

	Control subjects	Non-transition group	Psychosis transition group	Statistic
Age (\pm s.d.), yr	19.96 \pm 3.31	20.33 \pm 3.17	18.57 \pm 3.78	n.s.
Gender (male/female)	20/6	9/3	5/2	n.s.
Education (\pm s.d.), yr	13.31 \pm 3.19	12.08 \pm 2.23	8.86 \pm 2.34 ^a	$F_{2,42}=6.72, p=0.003$
Handedness (right/left)	26/0	12/0	7/0	n.s.
Tobacco (ever used)	6/26	1/12	0/7	n.s.
Cannabis (ever used)	0/26	1/12	0/7	n.s.
Length of prodromal symptoms (\pm s.d.), wk	–	25.85 \pm 3.82	30.25 \pm 4.58	$t=2.25, df=17, p=0.038$
SIPS				
Positive Symptoms	–	12.33 \pm 4.48	12.57 \pm 3.55	n.s.
Negative Symptoms	–	15.01 \pm 4.49	22.29 \pm 4.57	$t=3.37, df=17, p=0.005$
Disorganization Symptoms	–	8.83 \pm 3.49	9.86 \pm 2.27	n.s.
General Symptoms	–	8.17 \pm 3.66	10.14 \pm 2.91	n.s.

SIPS, Structured Interview for Prodromal Syndromes.

^aSignificant *post-hoc* pair-wise comparisons with Bonferroni's correction ($p < 0.05$) are indicated *vs.* controls.

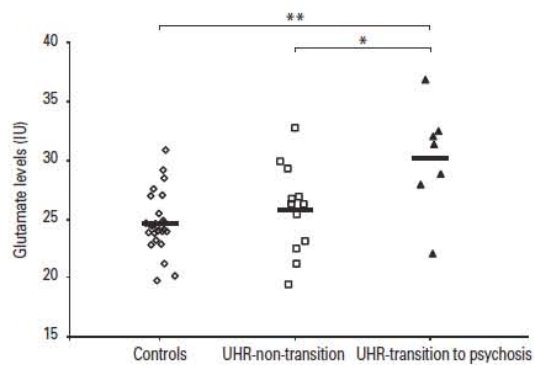


Fig. 1. Glutamate levels of each participant in the associative-striatum (dorsal caudate). The groups include control subjects, ultra-high risk (UHR) subjects who did not develop psychosis (UHR-non-transition) and UHR subjects who transitioned to a psychotic disorder (UHR-transition to psychosis). Bars represent the mean for each group. * *vs.* UHR-non-transition, $p=0.02$; ** *vs.* control, $p=0.002$.

(Carlsson & Carlsson, 1990; Javitt & Zukin, 1991; Olney & Farber, 1995). Our results do not exclude the possibility that anomalies in other neurotransmitter systems are associated with the onset of psychosis. The associative striatum (in particular, the precommissural dorsal caudate) shows higher D_2 receptor availability after acute pharmacologically induced dopamine depletion in antipsychotic-free patients with schizophrenia *vs.* controls (Kegeles *et al.* 2010). Recently, Howes *et al.* (2011) showed that the dopamine synthesis capacity of this striatal region is elevated

in individuals who present prodromal signs of psychosis and who subsequently develop a psychotic disorder.

Preclinical (Grace, 2000; Yamamoto *et al.* 1999) and human neuroimaging (Breier *et al.* 1998; Kegeles *et al.* 2000) studies have shown abnormal interactions between the glutamate and dopamine neurotransmission systems. Although dopaminergic dysregulation may be the final common pathway that results from an altered glutamatergic neurotransmission in patients with schizophrenia (Carlsson & Carlsson, 1990; Javitt & Zukin, 1991; Olney & Farber, 1995), our study cannot clarify whether elevated glutamate function acts upstream to alter dopaminergic function.

Our results also indicate that the participants who developed psychosis presented higher SIPS Negative Symptom subscale scores compared to those who did not develop psychosis. Previous longitudinal studies in individuals at UHR have shown that positive symptoms (e.g. unusual thought content and higher levels of suspicion/paranoia), impaired social functioning and long durations of prodromal symptoms predict the development of psychosis (Cannon *et al.* 2008; Ruhrmann *et al.* 2010; Yung *et al.* 2003). Although our sample size was small, this report is the first to show that participants who develop psychosis have higher SIPS Negative Symptom subscale scores.

Several limitations (e.g. the possible contribution of other metabolites to the glutamate quantification) have been discussed previously (see de la Fuente-Sandoval

et al. 2011). The primary limitation of the current follow-up study is its small sample of participants who developed psychosis; however, the proportion of participants who developed psychosis ($n=7$, 37%) was within the range of other longitudinal studies that have found that between 19 and 40% of individuals with prodromal symptoms develop a primary psychotic disorder over the following 1.0–2.5 yr (Cannon et al. 2008; Ruhrmann et al. 2010; Yung et al. 2003). To the best of our knowledge, the current study is the first to examine the developmental rate of psychosis in individuals at UHR in a sample of Latin Americans from a developing country. Our results suggest that the socio-economic status of Mexico has little impact on the developmental rate of psychosis compared to developed countries. Nevertheless, we require a larger sample before coming to a final conclusion.

The results of longitudinal studies with larger samples as well as repeated $^1\text{H-MRS}$ measures of the associative striatum and other brain regions previously described in individuals at UHR (Stone et al. 2009, 2010; Wood et al. 2003) might help to develop a better prediction algorithm to promptly detect these individuals. Our pilot follow-up study indicates that glutamate in the associative striatum is higher only in participants at UHR who develop a psychotic disorder. Thus, there may be an association between glutamatergic dysfunction and the development of psychosis.

Supplementary material

For supplementary material accompanying this paper, visit <http://dx.doi.org/10.1017/S0000000000000000>

Acknowledgements

This work was supported by a Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) research grant 119280 to C. de la Fuente-Sandoval, CONACyT Scholarship and Programa Universitario de Investigación en Salud (PUIS) support to P. León-Ortiz, Instituto Carlos Slim de la Salud (ICSS) Scholarship to S. Stephano, Sistema Nacional de Investigadores (SNI) to C. de la Fuente-Sandoval and A. Graff-Guerrero and NIMH to A. Graff-Guerrero. CONACyT, PUIS, ICSS, SNI and NIMH had no further role in study design, in the collection, analysis and interpretation of data, in the writing of the report and in the decision to submit the paper for publication. The authors thank INNN's Neuroimaging Department, especially Dr Jesús Taboada, for facilities for the development of this study.

Statement of Interest

C. de la Fuente-Sandoval has received grant support from UC MEXUS-CONACyT, ICyTDF and Janssen professional services compensation from IMS Health and speaker compensation from Eli Lilly. R. Favila is an employee of GE Healthcare. P. León-Ortiz, S. Stephano and M. Azcárraga have no conflicts of interest to disclose. A Graff-Guerrero has received grant support from NIH, NIMH, CIHR, OMHF, CONACyT and Janssen, professional services compensation from Abbott Laboratories and Gedeon Richter Plc, and speaker compensation from Eli Lilly.

References

- Breier A, Adler CM, Weisenfeld N, Su TP, et al. (1998). Effects of NMDA antagonism on striatal dopamine release in healthy subjects: application of a novel PET approach. *Synapse* 29, 142–147.
- Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B, Woods SW, et al. (2008). Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Archives of General Psychiatry* 65, 28–37.
- Carlsson M, Carlsson A (1990). Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia – implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences* 13, 272–276.
- de la Fuente-Sandoval C, León-Ortiz P, Favila R, Stephano S, et al. (2011). Higher levels of glutamate in the associative-striatum of subjects with prodromal symptoms of schizophrenia and patients with first-episode psychosis. *Neuropsychopharmacology* 36, 1781–1791.
- First MB, Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M (1997). *Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders (SCID)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Grace AA (2000). Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Research, Brain Research Reviews* 31, 330–341.
- Howes OD, Bose SK, Turkheimer F, Valli I, et al. (2011). Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: a prospective [18F]-DOPA PET imaging study. *American Journal of Psychiatry* 168, 1311–1317.
- Howes OD, Kapur S (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III – the final common pathway. *Schizophrenia Bulletin* 35, 549–562.
- Javitt DC, Zukin SR (1991). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 148, 1301–1308.
- Kegeles LS, Abi-Dargham A, Frankle WG, Gil R, et al. (2010). Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 67, 231–239.
- Kegeles LS, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Rodenhiser-Hill J, et al. (2000). Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by

- ketamine in humans: implications for schizophrenia. *Biological Psychiatry* 48, 627–640.
- Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Cadenhead K, *et al.* (2003). Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophrenia Bulletin* 29, 703–715.
- Moghaddam B, Javitt D (2012). From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology* 37, 4–15.
- Olney JW, Farber NB (1995). Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 52, 998–1007.
- Provencher SW (1993). Estimation of metabolite concentrations from localized *in vivo* proton NMR spectra. *Magnetic Resonance in Medicine* 30, 672–679.
- Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RK, Heinimaa M, *et al.* (2010). Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European prediction of psychosis study. *Archives of General Psychiatry* 67, 241–251.
- Stone JM, Day F, Tsagaraki H, Valli I, *et al.* (2009). Glutamate dysfunction in people with prodromal symptoms of psychosis: relationship to gray matter volume. *Biological Psychiatry* 66, 533–539.
- Stone JM, Howes OD, Egerton A, Kambeitz J, *et al.* (2010). Altered relationship between hippocampal glutamate levels and striatal dopamine function in subjects at ultra high risk of psychosis. *Biological Psychiatry* 68, 599–602.
- Wood SJ, Berger G, Velakoulis D, Phillips LJ, *et al.* (2003). Proton magnetic resonance spectroscopy in first episode psychosis and ultra high-risk individuals. *Schizophrenia Bulletin* 29, 831–843.
- Yamamoto H, Kitamura N, Lin XH, Ikeuchi Y, *et al.* (1999). Differential changes in glutamatergic transmission via *N*-methyl-D-aspartate receptors in the hippocampus and striatum of rats behaviourally sensitized to methamphetamine. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2, 155–163.
- Yung AR, McGorry PD (1996). The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophrenia Bulletin* 22, 353–370.
- Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, *et al.* (2003). Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ('prodromal') group. *Schizophrenia Research* 60, 21–32.