

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

INTEGRIDAD DE SUSTANCIA BLANCA EN PACIENTES CON PRIMER EPISODIO PSICÓTICO

EVALUADO CON IMAGEN POR TENSOR DE DIFUSIÓN Y ANÁLISIS DE COMPONENTES

PRINCIPALES

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA

“MANUEL VELASCO SUÁREZ”

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALIDAD MÉDICA EN PSIQUIATRÍA PRESENTA

DRA. MARIANA ESTEFANÍA AZCÁRRAGA QUIZA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA

MANUEL VELASCO SUÁREZ

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

DEPARTAMENTO QUE PROPONE

Psiquiatría

TÍTULO DEL PROTOCOLO

INTEGRIDAD DE SUSTANCIA BLANCA EN PACIENTES CON PRIMER EPISODIO PSICÓTICO

EVALUADO CON IMAGEN POR TENSOR DE DIFUSIÓN Y ANÁLISIS DE COMPONENTES

PRINCIPALES

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

Dr. Pablo León Ortiz

Dirección de Enseñanza

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

Dr. Jesús Ramírez Bermúdez

Neuropsiquiatría

TUTOR PRINCIPAL

Dr. Pablo León Ortiz

Psiquiatría Experimental

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dr. Camilo de la Sandoval

Neuropsiquiatría

TUTOR METODOLÓGICO

Dr. Pablo León Ortiz

Psiquiatría Experimental

COLABORADORES

Dra. Patricia Alvarado Alanis	Laboratorio de Psiquiatría Experimental, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México
Dr. Francisco Reyes Madrigal	Laboratorio de Psiquiatría Experimental, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México
Rafael Favila	MR Advanced Applications, GE Healthcare, Ciudad de México, México
Oscar Rodríguez Mayoral	Hospital Fray Bernardino Álvarez, Ciudad de México, México Unidad de Cuidados Paliativos, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México
Humberto Nicolini	Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México, México
Ariel Graff	Multimodal Neuroimaging Schizophrenia Group, Research Imaging Centre and Geriatric Mental Health Program, Centre for Addiction and Mental Health, Department of Psychiatry, University of Toronto, Canada
Laura Rowland	Maryland Psychiatric Research Center, Department of Psychiatry, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, USA Russell H.Morgan Department of Radiology and Radiological Science, Johns Hopkins University, Baltimore, USA

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a todas las personas con las que compartí cualquier momento, trascendente o fugaz, durante estos últimos cuatro años.

Estoy especialmente agradecida con el Dr. Camilo de la Fuente quien me apoyó de manera incondicional desde el inicio de mi formación como psiquiatra.

CONTENIDO

1. Resumen.....	6
2. Antecedentes.....	7
3. Metodología	22
4. Análisis Estadístico.....	24
5. Resultados	25
6. Discusión.....	32
Referencias	35

1. RESUMEN.

Antecedentes

Los estudios realizados a través de Imagen por Tensor de Difusión (ITD) en pacientes con esquizofrenia han demostrado alteraciones en la microestructura de los tractos de sustancia blanca. Específicamente, se ha descrito disminución en la Fracción de Anisotropía (FA) en múltiples tractos de sustancia blanca. La mayoría de estos estudios se han realizado en pacientes tratados previamente con antipsicóticos.

Objetivo

Comparar la FA en pacientes que cursan un primer episodio psicótico (PEP) y que nunca recibieron tratamiento con antipsicóticos y sujetos sanos. Demostrar que la varianza de la FA puede agruparse adecuadamente en cuatro factores; de acuerdo a la clasificación teórica de los tractos de sustancia blanca, a través de un Análisis de Componentes Principales (ACP).

Material y Métodos

Se realizó ITD a 35 pacientes con PEP sin tratamiento y 35 sujetos sanos. Se analizaron las imágenes con el método TBSS y ACP.

Resultados

El análisis de IDT mostró una reducción significativa en la FA de los tractos de sustancia blanca en los pacientes con PEP comparados con los sujetos sanos. El ACP agrupó a los tractos de sustancia blanca en cuatro factores, explicando el 66% de la varianza.

Conclusión

Este estudio confirma las alteraciones de los tractos de sustancia blanca en pacientes con esquizofrenia, específicamente en aquellos con PEP sin tratamiento antipsicótico previo. El ACP mostró que las fibras de proyección explican la mayor parte de la varianza. Estos resultados podrían estar en relación a los síntomas deficitarios de los pacientes con PEP. Este estudio aumenta la evidencia de la necesidad de nuevos tratamientos dirigidos a la estructura y función de la sustancia blanca en PEP.

2. ANTECEDENTES

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave y representa uno de los trastornos mentales más heterogéneos dentro de las enfermedades humanas.

La heterogeneidad etiológica y sintomática refleja un origen multifactorial. Desde el punto de vista neurobiológico, la participación de distintas células de tipo no neuronal, actúan en varias regiones cerebrales, contribuyendo a la aparición de la sintomatología. Los pacientes diagnosticados con esquizofrenia, con frecuencia presentan síntomas positivos, negativos y afectivos; es decir, alucinaciones, ideas delirantes, desorganización del pensamiento; así como aislamiento social, apatía, y trastornos del ánimo como depresión y ansiedad. De la misma forma, presentan alteraciones cognitivas, incluyendo la atención, memoria de trabajo, funciones ejecutivas, etc.¹

2.1 Estadios Clínicos de Esquizofrenia

En las últimas décadas se ha identificado a esta patología como un trastorno del neurodesarrollo. Si el trastorno comienza en la vida prenatal o perinatal, entonces el inicio de la sintomatología durante la adolescencia no debe ser visto como el comienzo de la enfermedad, sino como una etapa tardía de la patología.²

De hecho, se han comenzado a formular la hipótesis de cuatro etapas de la esquizofrenia, (Tabla 1). En la actualidad, el diagnóstico se basa en los síntomas y signos de psicosis. Con el advenimiento de los biomarcadores y nuevas herramientas cognitivas, así como la identificación de sutiles características clínicas, estamos empezando a detectar las etapas anteriores de riesgo y del síndrome prodrómico.³

Durante las últimas dos décadas, el trabajo pionero de McGorry y colaboradores⁴ han establecido el pródromo de la esquizofrenia como la segunda etapa válida dentro del curso de la enfermedad, antes de que se desarrollen los síntomas de psicosis. El síndrome prodrómico, también conocido como de ultra alto riesgo de psicosis o síndrome pre psicótico, se caracteriza por cambios sutiles en el pensamiento (como ideas extrañas que no cumplen las características de ideas delirantes), aislamiento social y deterioro en la funcionalidad (ej. Disminución en el rendimiento académico). Estos síntomas pueden ser

confundidos con manifestaciones propias de la adolescencia. Por ello es que, se desarrolló la Entrevista Estructurada de Síndrome Prodrómico (SIPS) para identificar a los sujetos que cursan con síndrome prodrómico.⁵

Tabla 1.

	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 4
Características	Vulnerabilidad genética Exposición ambiental	Déficits cognitivos, sociales y conductuales Búsqueda de ayuda	Pensamiento y conductas anormales Curso recaída-remisión	Pérdida de la funcionalidad Complicaciones médicas
Diagnóstico	Secuenciación genética Historia familiar	SIPS Estudios de imagen	Entrevista clínica Pérdida del insight	Entrevista clínica Pérdida del insight
Discapacidad	Ninguna/ Deterioro cognitivo leve	Cambios académicos y en el funcionamiento social	Pérdida aguda de la funcionalidad Stress familiar agudo	Discapacidad crónica Desempleo Situación de calle
Intervención	Se desconoce	Entrenamiento cognitivo (¿?) Ácidos grasos polinsaturados (¿?) Apoyo familiar (¿?)	Fármacos Intervenciones psicosociales	Fármacos Intervenciones psicosociales Servicios de rehabilitación

Estadio 1: pre sintomático, Estadio 2: pródromo o pre psicótico, Estadio 3: psicosis aguda, Estadio 4: Enfermedad crónica

Con esta entrevista es posible diagnosticar a los sujetos en alguno de los tres síndromes propuestos. El primero de ellos se conoce como Síndrome de Síntomas Psicóticos Breves Intermitentes; se describe como la clara presencia de síntomas psicóticos que son recientes y de corta duración; haber comenzado en los últimos tres meses y tienen que haber estado presente al menos durante varios minutos al día, mínimo una vez al mes. El segundo de ellos, es el Síndrome de Síntomas Positivos Atenuados, el cual se define por la presencia de síntomas positivos atenuados, estos síntomas tienen que haber comenzado en el último año, o bien tienen que haber aumentado de magnitud respecto al año previo, y deben presentarse al nivel actual de intensidad, al menos una vez por semana durante el último mes. El último de los síndromes, es Riesgo Genético y Deterioro Funcional, se describe como una combinación de riesgo genético para algún trastorno del espectro de la

esquizofrenia y deterioro funcional reciente. El riesgo genético se establece si el paciente tiene un familiar de primer grado con un trastorno psicótico afectivo o no afectivo y/o el paciente cumple con los criterios del DSM IV para el Trastorno de Personalidad Esquizotípica. El deterioro funcional se define operativamente como un descenso del 30% o más en la puntuación de la Escala de Funcionalidad Global durante el último mes, al compararlo respecto a 12 meses⁶ previos.

Cannon y colaboradores demostraron en un estudio, que la combinación de riesgo genético con deterioro funcional reciente, contenido inusual del pensamiento y discapacidad social tiene un poder predictivo positivo de 74-81% de conversión a psicosis en los siguientes dos años y medio.⁷

Existe un interés importante en validar el fenotipo clínico que describe la definición operacional del síndrome prodrómico. Para esto, se han estudiado posibles biomarcadores que puedan ayudar a definir el nivel del riesgo de conversión a psicosis y el posible uso de tratamientos individualizados.⁶

En años recientes ha existido un gran interés en el estudio de posibles biomarcadores para los principales trastornos mentales. Esto ha ocurrido de manera casi exclusiva en los diagnósticos tradicionales, evaluándose principalmente etapas tardías de las diferentes enfermedades. Se han identificado algunas alteraciones en estudios de neuroimagen, tanto en el proceso inflamatorio, como en el de estrés oxidativo; sin embargo, ninguno de estos biomarcadores ha alcanzado una especificidad adecuada para funcionar como método de diagnóstico; y parecen estar muy influenciados por la etapa de la enfermedad.

6

2.2 Alteraciones de Sustancia Blanca en Esquizofrenia

A través del tiempo se ha conceptualizado a la esquizofrenia como un trastorno de la conectividad neuronal^{8,9}. La esquizofrenia es también un trastorno asociado al neurodesarrollo, su diagnóstico actualmente se encuentra fundamentado en la aparición de la sintomatología durante la adolescencia tardía, así como en el inicio gradual de los síntomas. Se sabe que, durante esta etapa de la vida, es frecuente el inicio de la patología.

Esta etapa también se encuentra asociada al desarrollo de la materia blanca; la cual es la base física de las conexiones entre las regiones cerebrales¹⁰. Con la llegada de nuevas técnicas de resonancia magnética, especialmente las imágenes por tensor de difusión (ITD), se ha logrado investigar la manera en la que la sustancia blanca se desarrolla a través de las etapas de la vida. Con la ayuda de esta técnica también ha sido posible establecer las alteraciones que podrían estar involucradas en las génesis de los síntomas de esquizofrenia¹¹.

2.2.1 Desarrollo de la Sustancia Blanca durante la Adolescencia

A nivel microscópico, el desarrollo normal de la sustancia blanca incluye la formación de axones y proyecciones durante el periodo prenatal y la eliminación de los axones después del nacimiento, hasta la edad adulta (poda neural). La eliminación de los axones se inicia después del nacimiento y se completa antes de la pubertad.¹² La mielinización de casi todos los tractos en los humanos se completa en el primer año de vida, pero continúa durante la infancia, adolescencia y adultez, persistiendo sólo en algunas regiones específicas¹³⁻¹⁵.

Diversas investigaciones han evaluado la mielinización a lo largo de la vida con estudios histopatológicos pos mortem. Con ellos, se determinó que la mielinización de las áreas sensoriales y motoras termina en los primeros meses de la vida posnatal. Los pedúnculos cerebelosos, los tractos piramidales y estriatales concluyen su desarrollo en los primeros años de vida; y las grandes comisuras cerebrales y las radiaciones talámicas antes de los 10 años. La mielinización de las áreas de asociación, continúa durante el resto de la vida adulta¹⁵.

La imagen por Tensor de Difusión (ITD) es una técnica de IRM capaz de mostrar información detallada de la integridad de la microestructura de los tractos de sustancia blanca, la orientación de las fibras, los diámetros axonales y el grado de mielinización. Este método de imagen utiliza la difusión del agua. Para obtener la medida de difusión, se calcula la Fracción de Anisotropía (FA). Se ha establecido que valores elevados de FA podrían deberse a aumento de la densidad axonal y mayor grosor de la vaina de mielina.

De manera contraria, los valores reducidos de FA podrían deberse a factores como: disminución de la densidad axonal y/o aumento de la permeabilidad de la membrana. Estos datos sugieren que a menor FA la integridad de la sustancia blanca podría estar afectada^{16,17}.

Las evaluaciones con IDT a través de diversas etapas del desarrollo han evidenciado diferencias en la FA en diferentes áreas de la sustancia blanca. Uno de los primeros estudios con FA, realizado por Paul y colaboradores, mostró aumento de la densidad de la sustancia blanca desde la infancia hasta la adolescencia, con cambios más pronunciados en los tractos corticoespinal y el fascículo longitudinal superior (FLS)¹³. Durante la adolescencia se ha visto incremento sustancial en la FA en varios tractos, pero el más consistente es en el FLS¹⁸. Entre otros hallazgos, se ha encontrado que la FA del tracto corticoespinal tiene un pico al inicio de la tercera década de la vida, seguida por el cuerpo calloso y los tractos de asociación con el cíngulo con un pico de los 30 a los 40 años¹⁸, evidenciándose diferencias de género, pues las mujeres completan la mielinización más temprano que los hombres¹⁹.

Las diferencias encontradas tanto en la edad como en el sexo, enfatizan la relevancia que la edad causa en la sustancia blanca. De hecho la mielinización que ocurre en la primera década de la vida parece estar restringida a las regiones intra-corticales¹⁵.

2.2.2 Determinantes Moleculares y Genéticos de la Mielinización

Múltiples estudios en humanos y animales han probado la importancia de conocer las bases genéticas y moleculares que participan en el desarrollo de la sustancia blanca durante la adolescencia. Existe evidencia de que el desarrollo de la sustancia blanca está relacionado con las etapas puberales, con la posible influencia hormonal en este proceso¹⁹. Se ha encontrado que la testosterona contribuye en el desarrollo de la sustancia blanca en los hombres adolescentes y también depende del genotipo del receptor de andrógenos²⁰.

La mielina está formada 70% por lípidos, incluyendo glicolípidos, fosfolípidos y colesterol. Éstas moléculas forman parte de casi todas las membranas celulares de los mamíferos²¹. Los ácidos grasos de cadena larga son componentes esenciales para formar la membrana celular incluyendo la de los oligodendrocitos, quienes forman la cubierta miélica de los axones. Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga provienen de la dieta, por lo que la cantidad que se ingiere es uno de los factores que afectan la síntesis de fosfolípidos y puede afectar la cantidad y calidad de éstos en las membranas celulares, en el sistema nervioso²². Si estos lípidos no están presentes durante la adolescencia puede ocurrir amielinización o dismielinización²³. La síntesis de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga no sólo está afectada por la ingesta; también se ve influenciada por factores genéticos. Recientemente se ha encontrado un haplotipo específico para los genes que codifican los ácidos grasos no-saturados. Este haplotipo está asociado a la disminución de la síntesis de omega-3 y omega-6, los cuales se relacionan con un pobre desarrollo de sustancia blanca durante la infancia y la edad adulta²⁴.

La combinación de factores genéticos y factores ambientales puede influenciar las bases moleculares de la maduración de la sustancia blanca¹¹.

2.2.3 Desarrollo de la Sustancia Blanca y Desempeño Cognitivo

Los cambios que ocurren en la sustancia blanca durante la adolescencia se han relacionado con el desarrollo cognitivo en sujetos sanos²⁵. Existe una relación entre el aumento de la FA en el FLS y el incremento en la memoria de trabajo y el desarrollo de las funciones del lenguaje durante la adolescencia²⁶. Este tracto se ha relacionado con el desempeño de la memoria de trabajo en sujetos con inicio reciente de esquizofrenia²⁷, y su FA ha mostrado pleiotropía; es decir estos tres elementos comparten genes²⁸. La FA del fascículo fronto-occipital inferior se ha asociado con el desarrollo cognitivo global, sobre todo con la velocidad de procesamiento, desde la infancia hasta la edad adulta²⁴. El aumento de la FA en el giro del cíngulo está asociado al desarrollo de funciones ejecutivas y control cognitivo durante la transición de la adolescencia a la adultez^{24,29}. Esta información sugiere que el desarrollo de la sustancia blanca durante la adolescencia, está

relacionada con funciones cognitivas de mayor orden que son indispensables para la conducta adaptativa, y las fallas en este fenómeno podrían explicar en parte, el inicio de la esquizofrenia²⁵.

La adolescencia es un periodo crítico para el desarrollo de la sustancia blanca, caracterizado por aumento del contenido de mielina y del diámetro axonal. Este crecimiento es más pronunciado en el FSL, en la adolescencia y en el giro del cíngulo, durante la transición de la adolescencia a la edad adulta. Estos cambios facilitan el desarrollo de las funciones cognitivas que se han visto afectadas en las etapas tempranas de los trastornos esquizofreniformes.

Las hormonas sexuales y los ácidos grasos de cadena larga juegan un papel muy importante en el desarrollo saludable de la sustancia blanca a través de la adolescencia y sugieren nuevos blancos para estrategias de intervención tempranas, y que han demostrado resultados prometedores^{30,31}.

Si las intervenciones dirigidas a los ácidos grasos de cadena larga impactan a la mielinización en sujetos jóvenes, entonces podrían considerarse como medidas de primera línea, en sujetos con alto riesgo de desarrollar psicosis y una intervención razonable en pacientes que se encuentre cursando el primer episodio de psicosis, especialmente en aquellos, en los que el proceso de mielinización esté afectado.

3. El Desarrollo de la Sustancia Blanca en Esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno que suele presentar sus primeros síntomas durante la adolescencia y en la edad adulta temprana. Se ha dividido en una serie de etapas o estadios, que generalmente progresan con la edad. McGorry³² ha propuesto un modelo de cinco etapas, explicado previamente en este documento. Se han encontrado cambios en la sustancia blanca a través de las etapas descritas por este autor.

3.1 Estadio 1 o Riesgo Genético

Los sujetos con alto riesgo genético para padecer psicosis, han sido estudiados para comprender mejor cómo diversos factores pueden contribuir al desarrollo de esquizofrenia. Una de las ventajas de estudiar a esta población, es que no han estado expuestos al efecto farmacológico, lo que se reconoce como un importante confusor en este tipo de estudios. Una gran cantidad de estudios han explorado los endofenotipos neurales en estos individuos.

Se han realizado investigaciones en familiares de primer grado (hermanos, gemelos o hijos) de pacientes con esquizofrenia diagnosticada. Estos individuos tienen mayor riesgo genético, a pesar de no presentar ningún tipo de sintomatología. Con estos estudios se ha evidenciado disminución de la FA y del volumen de la sustancia blanca en un amplio número de regiones del cerebro, incluyendo: corteza prefrontal³³, cíngulo³⁴, regiones hipocampales^{33,35}, lóbulo parietal^{36,37} y fascículo uncinado³⁴. En un estudio realizado por Boos y colaboradores, se demostró un aumento de la FA en el fascículo arcuato³⁸. Esto parece indicar, que el riesgo genético se asocia a afección de la sustancia blanca iniciando desde la adolescencia y pudiendo continuar en la edad adulta. Además, se evidenció que los familiares de primer grado de los pacientes con esquizofrenia de inicio en la infancia, mostraron alteraciones en la microestructura de la sustancia blanca, al compararla con controles, indicando que el riesgo genético también podría implicar desarrollo normal alterado³⁷.

Otra forma de estudiar a esta población es analizando individualmente los genes que se han asociado a este trastorno, tanto en sujetos sanos, como en aquellos con el padecimiento. Uno de los genes que ha sido más estudiado es el gen de la neuregulina-1 (NRG1) y su receptor ERBB4, los cuales se relacionan con la migración neuronal, guía axonal y mielinización³⁹. La variabilidad de NRG-1 ha sido asociada con la disminución de la FA en regiones frontales mediales³⁹ y tanto NRG-1 y ERBB4 se han relacionado con decremento de la FA en el brazo anterior de la cápsula interna^{40,41}. Otro locus que se ha involucrado, es el 22q.11 (el cual incluye al gen de la COMT), que está asociado con síntomas de esquizofrenia que ocurren en la delección del locus 22q.11, o síndrome cardio-velo-facial o de DiGeorge⁴². La investigación en estos pacientes reporta

disminución de la FA en regiones fronto-temporales⁴³ y parietales⁴⁴. Thomason y colaboradores estudiaron a sujetos de 9 a 15 años y demostraron que el gen de la COMT influye en la FA de la sustancia blanca⁴⁵; lo cual sugiere la posible influencia de la dopamina en el desarrollo de las fibras. Es necesario contar con más estudios que exploren el rol de otros genes relacionados con el desarrollo de la sustancia blanca, a través de las diferentes etapas de la vida.

En sujetos sanos, la FA de la sustancia blanca se ha relacionado con genes de riesgo para esquizofrenia: microRNA-137⁴⁶, DISC1⁴⁷ y aquellos que transcriben la formación de oligodendrocitos⁴⁸. También se ha estudiado a la proteína de zinc 804A (ZNF804A) la cual se relaciona con la sustancia blanca. Sin embargo, otros estudios han tenido resultados negativos^{47,48}. En una muestra de adultos que incluía sujetos sanos y pacientes con esquizofrenia, hallaron una interacción entre pacientes con genotipo T/T con un déficit mayor en FA que los controles, y en los pacientes se encontraron alteraciones en cortezas parietal, temporal y del cíngulo⁴⁹. Todos estos hallazgos solo destacan la importancia de los factores genéticos tanto en sujetos sanos como en pacientes, y su interacción junto con otros factores de riesgo.

3.2 Etadio 2: Síndrome prodrómico

Durante esta etapa, inicia de forma insidiosa el desarrollo de los síntomas psicóticos, este estadio^{4,50}, puede tomar años. A los individuos que se encuentran en esta fase se les conoce como de alto riesgo clínico (ARC). Se identifican con la combinación de una serie de factores que incluyen: presencia de síntomas que no pueden ser considerados psicóticos (atenuados), síntomas psicóticos breves que remiten de forma espontánea en menos de una semana, y disminución en la funcionalidad, más riesgo genético⁵. Los estudios en estos sujetos han sido especialmente relevantes ya que logran evaluar al individuo antes, durante y después del inicio de la enfermedad; lo cual brinda la oportunidad de caracterizar todos los factores que podrían estar implicados con el desarrollo del padecimiento. Estos estudios ofrecen la ventaja de relacionar estudios genéticos de forma conjunta. A pesar de que son altamente informativos, resultan un

desafío metodológico ya que los síntomas que se presentan durante esta fase son muy variables; y una vez que los sujetos son identificados, una porción de ellos no progresará a algún padecimiento psicótico.

Hasta el momento existe, relativamente, poca investigación con IDT en esta población. Algunos de los estudios se han concentrado en la comparación entre sujetos en ARC y controles, y otros han seguido a los sujetos en ARC a lo largo del tiempo, con la intención de encontrarlos al momento de la conversión. En aquellos estudios en los que se compara a los individuos con ARC y los controles, se ha encontrado disminución de la FA en los sujetos con ARC. Jacobson y colaboradores estudiaron a niños de 11 a 13 años con síntomas positivos atenuados y encontraron disminución en la FA en el fascículo fronto-occipital inferior, en el cíngulo parahipocampal y fascículo longitudinal inferior⁵¹. Este estudio fue el primero en identificar la afección de sustancia blanca en sujetos que no habían recibido ningún tratamiento y aborda las diferencias micro estructurales de la sustancia blanca en aquellos adolescentes en los que se sospecha la enfermedad. En una investigación de Peters, se halló disminución en lóbulos frontales en regiones superiores y medias, en sujetos con síntomas atenuados⁵². También se ha encontrado discreta disminución de la FA de la sustancia blanca, en el FLS de los sujetos con síndrome prodrómico, al compararlos con controles¹⁰, y las investigaciones de Clemm y su equipo encontraron el mismo hallazgo además de afección de la integridad de la coronada radiada y el cuerpo caloso⁵³.

La interpretación de estos estudios debe ser cautelosa, pues hay que considerar que sólo una porción de los sujetos con este síndrome tendrán conversión a psicosis y otra porción tendrá remisión de los síntomas⁵. Existen otros estudios que se han concentrado en el desarrollo longitudinal de estos sujetos para identificar algunos factores que se asocian al pronóstico. La disminución de la FA en las regiones mediales del lóbulo temporal predicen una pobre funcionalidad tras 16 meses de seguimiento⁵⁴. Se ha encontrado que estos sujetos no tiene el mismo FA esperado para la edad en la región temporal medial⁵⁴. Power realizó el primer estudio en el que se analiza de forma longitudinal a los sujetos con ARC hasta la conversión, y no encontró ninguna diferencia entre aquellos que

desarrollaron psicosis y los que no⁵⁵. El equipo de Bloemen investigó el mapa completo de FA en sujetos en estadio preclínico antes y después de la conversión y halló reducción de la FA en regiones frontales mediales cercanas a la radiación talámica izquierda y en el fascículo fronto-occipital inferior⁵⁶. En este mismo estudio, también se describieron alteración en la FLS y en el fascículo longitudinal inferior en la región temporal superior y en el fascículo fronto-occipital inferior en quienes desarrollaron psicosis. Por último, Carletti et al encontraron disminución relativa de la FA en los controles en: FLS, cuerpo calloso, y fascículo fronto-occipital inferior⁵⁷. Si bien en este caso la FA no fue capaz de predecir la conversión, se observó que aquellos que no desarrollaron psicosis tuvieron un desarrollo normal de FA en las regiones frontales izquierdas, así como en el brazo anterior de la cápsula interna, cuerpo calloso, y en el fascículo fronto-occipital; mientras que los convertidores no mostraron aumento de la FA y en realidad presentaron disminución.

En resumen, el uso de DTI para el estudio de individuos con riesgo genético y clínico de esquizofrenia, aún se encuentra en etapas tempranas. Tomados en conjunto, los datos existentes indican que, en ambos grupos, de riesgo genético y de alto riesgo clínico, existe evidencia de disminución de la integridad de la sustancia blanca y que es observable no sólo en la edad adulta, sino en la adolescencia. Los estudios en familias, apoyan el impacto de la genética en el desarrollo de la sustancia blanca, y la búsqueda de genes individuales ha producido asociaciones valiosas con varios de los genes relacionados al riesgo de esquizofrenia. Los estudios de sujetos con síndrome prodrómico han mostrado disminución de la FA basal en un amplio número de individuos; sin embargo, la predicción de conversión a psicosis, es un área en la que todavía se generan conclusiones contradictorias y un tiene un número limitado de investigaciones. Esto podría deberse a la heterogeneidad diagnóstica en el grupo de sujetos con este síndrome, diferencias en la etapa en el cual los individuos son reclutados, diferencias de los medicamentos empleados, y las diferencias en la definición de pródromo y de conversión. El uso de DTI para la predicción es un área que necesitan mayor investigación.

3.3 Estadio 3: Primer episodio de esquizofrenia

3.3.1 Hallazgos en la sustancia blanca en pacientes con primer episodio psicótico

Se ha estudiado a los pacientes, dentro de los dos primeros años después de haber presentado el primer episodio psicótico. Una de las ventajas de esta investigación es la ausencia del efecto farmacológico⁵⁸. Los estudios con ITD han comprobado anomalías de la sustancia blanca en los pacientes de primer episodio⁵⁹⁻⁶⁴ y pacientes crónicos³⁹; aunque los resultados han sido menos consistentes en el grupo del primer episodio. Un número importante de estas investigaciones han demostrado diferencias entre el primer episodio, pacientes crónicos y personas sanas^{60,65,66}, mientras los análisis de vóxel cerebral completo tienden a producir conclusiones positivas y los análisis de la región de interés no indican ninguna anomalía^{60,65,66}. Un factor que podría contribuir a los resultados contradictorios es la variabilidad de los antecedentes clínicos, los síntomas y el uso de farmacoterapia. Con el incremento de la identificación de individuos en fase temprana y fase prodrómica, ha habido un aumento en el uso de medicamentos y aún se desconoce cómo estos medicamentos pueden afectar la sustancia blanca.

La información sobre la relación entre las medidas de IDT y las variables clínicas hasta ahora son limitadas, sin embargo es interesante que se han encontrado correlaciones positivas entre la FA y los síntomas positivos^{61,66}, estos hallazgos confirman los resultados obtenidos en los estudios realizados en los pacientes crónicos⁶⁷⁻⁶⁹. La dosis de medicamentos antipsicóticos se relaciona con la severidad de la enfermedad. La diferencia observada en las investigaciones en la sustancia blanca en individuos que reciben antipsicóticos en dosis superiores o durante más tiempo puede deberse directamente al tratamiento, o a una diferencia neuronal subyacente relacionada con un curso más grave de la enfermedad. Es por esta razón que los estudios en pacientes de primer episodio que no han sido tratados con antipsicóticos resultan particularmente relevantes, ya que muestran reducciones de FA no atribuibles a la medicación antipsicótica^{61,70-72}.

Por otro lado, los síntomas negativos se han asociado con alteración de la FA del fascículo unciforme⁷³ y la memoria de trabajo se correlacionó con la FA de la SLF¹⁰, el coeficiente intelectual se ha relacionado con la FA fronto-parietal⁷⁴ y la afección del sistema

psicomotor y ejecutivo se ha asociado a disfunción de varias regiones incluyendo la sustancia blanca córtico-cortical, córtico-subcortical y córtico-espinal/ fascículo pontino⁷⁵. Pocos estudios de ITD han podido explicar la fisiopatología de estas anomalías en la sustancia blanca. Una aplicación nueva del MR-ITD (representación libre de agua) mostró aumento del volumen extracelular en aquellos pacientes que cursaban un primer episodio psicótico. Esta observación puede sugerir a la neuroinflamación, como un proceso predominante que podría afectar la integridad de la sustancia blanca⁷⁶. Las concentraciones de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en membranas eritrocitarias han mostrado correlaciones positivas con la FA de la sustancia blanca en pacientes con primer episodio psicótico^{77,78}. Estos hallazgos podrían sugerir que las deficiencias de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga⁷⁹, están causalmente relacionados con déficits de la sustancia blanca observados en el inicio de la enfermedad.

3.3.2 Progreso de las anomalías de la sustancia blanca después del inicio del primer episodio psicótico

Las alteraciones en el desarrollo de la sustancia blanca, a través de las etapas de la enfermedad, es complejo y la interpretación de los datos existentes puede ser difícil debido a los desafíos para entender los modelos del desarrollo normales y los modelos específicos de la enfermedad. Además de considerar las diferencias individuales en la gravedad de los síntomas y los efectos de la medicación y la cronicidad. En primer lugar, se ha formulado la hipótesis de que las anomalías de la FA, después de la aparición de la esquizofrenia, pueden ser el resultado de la enfermedad; en este modelo, el desarrollo temprano está intacto, los cambios ocurren al inicio del padecimiento y continúan con la progresión de la enfermedad. La segunda hipótesis sugiere que las anomalías de la FA iniciaron en etapas tempranas del desarrollo, no presentando el mismo crecimiento que los sujetos sanos, dando como resultado menor integridad de la sustancia blanca, estas alteraciones podrían persistir, pero no avanzar. O bien, podría deberse a una combinación de cambios durante el desarrollo temprano con cambios posteriores al inicio de la sintomatología.

La IRM estructural y la ITD en pacientes que iniciaron con síntomas en la adolescencia y pacientes con esquizofrenia de inicio en la infancia, mostraron mayor número de anomalías de la sustancia blanca, ello sugiere que estos sujetos presentaron una maduración retardada y alterada de la sustancia blanca, al compararlo con controles sanos⁵⁹. De manera interesante, algunas anomalías encontradas en la esquizofrenia de inicio en la adolescencia, fueron menos marcadas o desaparecieron durante el seguimiento longitudinal de dos años⁵⁹. Estudios con IRM en pacientes con esquizofrenia de inicio en la infancia y niños sanos, mostraron que las tasas de crecimiento de sustancia blanca fueron más lentas durante un período de 5 años, en los pacientes³⁷. Se evaluaron a los hermanos de estos pacientes de entre 7 y 14 años, y mostraron tasas de crecimiento más lentas en región parietal izquierda, comparados con controles sanos; estas diferencias no fueron perceptibles a edades mayores, lo que implica que los déficits de crecimiento tempranos pueden normalizarse con la edad en los individuos con riesgo genético que no desarrollan la enfermedad. Todavía no se conoce si esta diferencia es debida a que los hermanos no afectados y afectados no comparten genes relacionados con el desarrollo de sustancia blanca, o si la enfermedad es el efecto de los cambios del desarrollo en pacientes y no en sus hermanos no afectados. Además, los análisis genéticos en estos pacientes han mostrado que los portadores del alelo de neuregulina-1 tenían una mayor tasa de pérdida en el volumen de sustancia blanca durante la adolescencia, comparados con aquellos sujetos sin ese alelo⁸⁰.

Son pocos los estudios que han comparado directamente a los pacientes con primer episodio y a aquellos con múltiples episodios o crónicos. En estos estudios de corte transversal, se concluyó que el déficit de sustancia blanca en los pacientes de primer episodio estuvieron ausentes o fueron menos graves que en los pacientes con múltiples episodios^{65,81,82}. Varios estudios han encontrado mayor disminución de la FA, a mayor edad, en los pacientes con esquizofrenia, en comparación con controles sanos⁶⁰. Este hallazgo es coherente con el modelo que incluye la disminución después de la aparición de la enfermedad, descrito anteriormente. Además se ha demostrado que los pacientes que presentaron mala evolución tenían menor anisotropía inicial; lo que sugiere que la

disminución de FA en pacientes con mala evolución ocurren en una etapa más temprana de la enfermedad⁸³. Aquellos pacientes jóvenes y adultos de primer episodio que tuvieron mala respuesta al tratamiento en los tres a seis meses de seguimiento; tenían menor FA, en comparación con pacientes con una buena respuesta y controles sanos^{62,84}. Por último, la duración de la enfermedad no tuvo relación con la FA en dos muestras de pacientes adultos con inicio de enfermedad reciente⁸⁵⁻⁸⁷. Un meta análisis de estudios de primer episodio y de episodios múltiples, demostró una duración más larga de los episodios asociada con anormalidades más severas de la sustancia blanca⁸⁸. Sin embargo, estos estudios transversales se ven obstaculizados por los efectos posibles de la cohorte, es decir, diferencias entre pacientes de primer episodio y episodios múltiples, pueden no reflejar la progresión de la enfermedad sino el sesgo de selección de pacientes de mal pronóstico, sobre todo, porque en estos estudios los pacientes con múltiples episodios, fueron reclutados en instituciones de larga estancia.

Estudios longitudinales recientes en pacientes de primer episodio, han proporcionado datos valiosos sobre el cambio progresivo de sustancia blanca durante el curso temprano de la enfermedad. Análisis longitudinales en pacientes con primer episodio, después de 12 semanas demostraron un aumento en FA en respondedores y no respondedores, que correlacionaron positivamente con la exposición a antipsicóticos⁸⁴. Una limitación de este estudio es que el tratamiento no fue estandarizado y probablemente fue una combinación de diferentes antipsicóticos, lo que dificulta la hipótesis sobre cuál podría ser el mecanismo específico que explica los efectos observados⁷⁴. Por otra parte, esta disminución se correlaciona con aumento sérico de LDL y colesterol²⁴ lo cual sugiere que los efectos secundarios metabólicos pueden comprometer la integridad de la sustancia blanca. Una cohorte grande de pacientes de primer episodio evaluada por Ho et al, mostró decremento progresivo del volumen de materia blanca durante un seguimiento promedio de 7.2 años, y era más evidente entre los pacientes que recibieron tratamiento antipsicótico más elevado⁸⁹.

En resumen, estos resultados apoyan la existencia de un patrón general de desarrollo interrumpido de la sustancia blanca en pacientes de primer episodio, especialmente si el

inicio de la enfermedad se presenta en la niñez o adolescencia. Las anormalidades más severas y extensas que se hallan en pacientes crónicos, se asocian a un pronóstico más pobre. Todavía no sabemos la causa de estos cambios, se sugiere que puede deberse a efectos de envejecimiento anormal o excesivo, efectos neurotóxicos relacionados con la enfermedad, o la medicación antipsicótica; pero también podría deberse a efectos de cohorte. En este momento la evidencia es consistente con el modelo de "desarrollo neurológico con caída posterior", descrito anteriormente.

Tal como se presenta, existe cierta concordancia entre algunos de los tractos de materia blanca en los estudios de pacientes de PEP; sin embargo, no se han confirmado las regiones definitivas⁷⁴. Estos resultados podrían ser secundarios a la heterogeneidad de la enfermedad, diferentes métodos de análisis de imagen o análisis estadístico. En nuestro estudio, examinamos la microestructura de la materia blanca en pacientes de PEP sin antipsicótico, con ITD, Método de Estadística Espacial Basado en los Tractos (TBSS)⁹⁰ y análisis de componentes principales (PCA). Elegimos este método porque el análisis de región de interés probablemente tenga más errores de tipo II (falsos negativos) que el análisis de TBSS⁹¹ y porque este método también toma en cuenta las distribuciones no normales de FA en ciertas regiones del cerebro⁹².

3. METODOLOGÍA

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética y el Comité Científico del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México (INNN). Todos los participantes que fueron incluidos en el estudio firmaron un consentimiento informado. Treinta y cinco pacientes fueron reclutados de: la sala de emergencias del INNN, del Departamento de Neuropsiquiatría; o del Programa de Evaluación Neuropsiquiátrica y de Imagen del Adolescente (PIENSA) del INNN durante su primer episodio psicótico no afectivo. Para su inclusión en el estudio, los sujetos fueron evaluados mediante la entrevista clínica estructurada basada en el DSM-IV (SIPS) y la psicopatología se evaluó mediante la Escala de Síntomas Positivo y Negativo (PANSS)⁹³.

Los criterios de exclusión fueron enfermedad médica o neurológica concomitante, antecedentes de traumatismo craneoencefálico, abuso actual o historia de dependencia de sustancias (excepto nicotina), comorbilidad en el Eje 1, alto riesgo de suicidio o agitación psicomotora. No se permitió el uso de otros medicamentos concomitantes (p. ej., benzodiazepinas, estabilizadores del estado de ánimo o antidepresivos) antes de la realización del estudio de imagen. Treinta y cinco controles sanos pareados por edad, género y lateralidad fueron reclutados. Los participantes controles fueron evaluados de la misma manera que los pacientes y no se incluyeron controles con historia de enfermedades psiquiátricas, antecedentes familiares de esquizofrenia o abuso o dependencia a sustancias exceptuando nicotina. Todos los participantes fueron evaluados con pruebas de tamizaje de drogas (cannabis, cocaína, heroína, opiáceos y benzodiazepinas) en el momento de la inclusión y una hora antes de los estudios de neuroimagen.

3.1 Adquisición de Imagen

Los estudios de IRM fueron adquiridos en un escáner de alta definición GE HD xt 3 T (GE Healthcare, Waukesha, WI, USA), con un coil de ocho canales (In vivo, Orlando, FL, USA). Para cada sujeto, se adquirió el ITD cubriendo todo el cerebro, obteniendo una secuencia de imagen de difusión ponderada eco planar de un solo disparo (DW-EPI) en orientación axial (FOV= 256mm, 60 corte, matriz 128x128; factor ASSET=2, TR=12,000ms, TE=70ms, valor $b= 700s/mm^2$, grosor del corte= 2.6mm, espacio entre los cortes=0mm, 35 direcciones de difusión no colinear) y una imagen no DW.

3.2 Análisis de imagen

3.2.1 Procesamiento de datos

Los datos fueron procesados usando Brain Software Library para de IRM Funcional (FSL) (www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)⁹⁴. Primero, cada conjunto de datos fue corregido para el movimiento de cabeza usando un registro para el primer volumen en la serie. Después, el tejido no cerebral fue removido de las imágenes usando una herramienta de extracción cerebral. El tensor de difusión para cada vóxel fue estimado con un algoritmo de ajuste

lineal multivariado. Finalmente, los valores de FA fueron calculados con sus valores propios de la matriz del tensor de difusión.

3.3.2 Análisis TBSS

El análisis de las imágenes de FA fue realizado con TBSS, versión 1.2. Los mapas de FA fueron normalizados con el espacio estándar del Instituto Neurológico de Montreal (MNI). Cada mapa se proyecta sobre un esqueleto promedio de FA para crear un mapa, este método determina el valor más alto de FA local y asigna este valor al vóxel correspondiente de la estructura del esqueleto. Un umbral de FA de 0.2 fue elegido para este análisis. Nuestro análisis incluye 48 extensiones de la fibra de la materia blanca, similar al enfoque utilizado en un estudio reciente en pacientes de primer episodio psicótico previamente medicados⁹⁵.

4. Análisis Estadístico

Los resultados se presentan en términos de medias y desviaciones estándar (\pm SD). Las características clínicas y demográficas fueron comparadas entre el grupo control y los sujetos de primer episodio psicótico. Las diferencias de grupos en las variables demográficas y clínicas fueron exploradas usando prueba exacta de Fisher. Las comparaciones estadísticas se realizaron con un nivel de significancia establecido en $p < 0.05$. Las correlaciones parciales exploratorias entre los tractos con menor FA y las variables clínicas (síntomas positivos y negativos de la PANSS) se calcularon con coeficiente de correlación de Spearman. Estos análisis fueron restringidos a las zonas que inicialmente mostraron una diferencia significativa de grupo entre PEP pacientes y controles sanos.

Para evaluar las diferencias entre grupos, los datos del esqueleto de FA fueron alimentados a un análisis estadístico de vóxeles^{96,97} usando el software de aleatorización de FSL. Este análisis utiliza inferencias no paramétrica basada en permutación en el marco del modelo lineal general⁹⁸. Diez mil permutaciones fueron utilizadas, incluyendo corrección de completo para las comparaciones múltiples en el espacio. Se realizaron dos pruebas t para comparar cada uno de los valores de FA de cada vóxel de todo el cerebro a

los controles y a los pacientes con un umbral de corrección de vóxel de $p < 0.05$ (corregido). Un segundo análisis se realizó mediante una técnica de mapas basado en el atlas de tractografía de la Universidad de Johns Hopkins University (JHU) de materia blanca⁹⁹ y de Consorcio Internacional de Mapeo Cerebral (ICBM) DTI-81¹⁰⁰. Esta técnica evalúa los valores de FA de 48 extensiones de fibra de la materia blanca por forma automática. Para este análisis, también utilizamos FSL, y se realizó una prueba T para comparar pacientes y controles. Por último y debido a que el número de variables fue muy amplio, decidimos utilizar la parcelación propuesta por Mori¹⁰⁰ como marco de referencia para analizar cómo se agrupa la varianza de la FA en los controles y en los PEP, el método estadístico seleccionado para reducir la dimensionalidad de las zonas con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, fue el Análisis de Componentes Principales (ACP) de cada uno de ellos. Se realizó una rotación varimax para entender la varianza. Se decidió utilizar este método porque simplifica la interpretación, ya que cada factor representa solamente un pequeño número de variables. Se fijó el umbral en valores propios-mayor-uno como criterio para la extracción de factor, pues tal análisis es más confiable cuando el número de variables es entre 20 y 50. Sólo los elementos con mayor de 0.40 comunalidad fueron retenidas y asignados a los factores. Se usó el método de Tasa de Error por Familia para corregir para comparaciones múltiples, y se aplicó el método Threshold-Free Cluster Enhancement para encontrar la agrupación de los datos. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando la versión 17 de SPSS.

5. Resultados

5.1 Características Clínicas y Demográficas

Los diagnósticos del DSM-IV de los pacientes de PEP incluidos en el estudio fueron los siguientes: trastorno psicótico breve ($n=11$), trastorno esquizofreniforme ($n=16$) y esquizofrenia ($n=8$). Los años de escolaridad de los controles fueron comparados con el grupo de PEP ($t(68)=4.71, p<0.001$). La duración media de la psicosis no tratada en el grupo del PEP fue semanas 25.14 (SD + 27.59, rango de 1-104 semanas). Los pacientes de PEP y el grupo control fueron similares en edad, género, lateralidad, consumo de cannabis y el

consumo de tabaco (ver tabla 2). La puntuación promedio de la PANSS para el grupo de PEP fue de $97,3 \pm 16,1$ en el momento de la realización de la IRM.

Tabla 2. Características Clínicas y Demográficas de la Muestra

	<u>Grupo</u> <u>Control</u>	<u>Grupo</u> <u>PEP</u>
Edad (\pmSD) años	24.54 (6.27)	24.60 (6.24)
Género (masculino/femenino)	22/13	22/13
Educación (\pmSD) años	15.09 (3.76)	11.14 (3.21)*
Lateralidad (derecha/izquierda)	35/0	35/0
Tabaquismo	11/35	11/35
Cannabis	5/35	6/35
Duración de la psicosis no tratada (\pmSD) semanas	----	25.14 (27.59)
PANSS Síntomas Positivos	----	23.03 (4.36)
PANSS Síntomas Negativos	----	24.66 (5.69)
PANSS Síntomas Generales	----	49.54 (9.75)

PEP, Primer Episodio Psicótico; PANSS Escala de Síntomas Positivos y Negativos. * $p < 0.05$

5.2 Medidas de Difusión

Los resultados del análisis del DTI basado en voxel de los tractos de sustancia blanca, a través de todo el cerebro mostraron reducción de FA en la materia blanca en pacientes de PEP en comparación con los controles (Fig. 1).

Se usaron los atlas de el JHU y el ICBM-DTI-81, los valores menores de FA fueron encontrados en las fibras de proyección, asociación, comisurales y del tallo en los pacientes con PEP al compararlos con el grupo control. (Tabla 3, Fig.2) Los resultados de las comparaciones de la FA no cambiaron a pesar de usar el nivel de educación como covariable.

Los resultados del análisis basado en vóxel y mapas de grupo de etiquetado fueron muy similares en las regiones con un FA reducido en los pacientes. No se encontraron correlaciones entre la FA y la edad de inicio o duración de los síntomas. Se halló una correlación negativa entre la Escala Negativa de la PANSS y los valores de FA en la cápsula externa derecha ($r=-0.363$, $p=0.03$). Sin embargo, esta correlación no fue significativa tras corregirla para comparaciones múltiples.

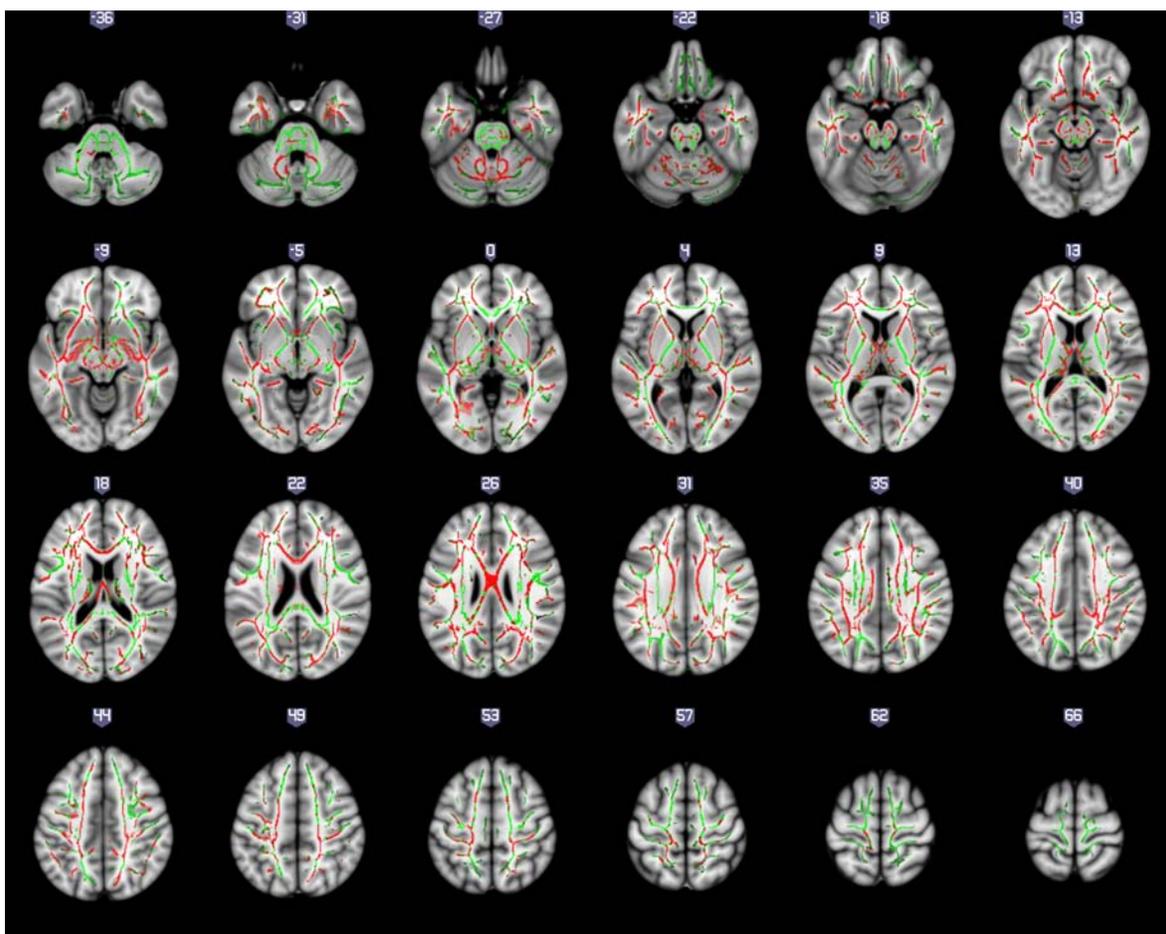


Fig. 1. Las regiones que presentan disminución de Anisotropía Fraccional en sujetos con primer episodio psicótico, comparado con los sujetos sanos, se encuentran representadas en rojo. Las regiones verdes representan aquellas regiones en las que no hubo diferencias entre los controles y los pacientes con PEP. Los resultados son mostrados, sobrepuestos en el mapa de FA de Instituto Neurológico de Montreal.

5.3 Análisis componentes principales

De acuerdo a la propuesta basada en ITD de Mori¹⁰⁰, los tractos de materia blanca fueron clasificados en cuatro grupos posibles: fibras de proyección, de asociación, comisurales y

del tallo. Como resultado final, el análisis de la FA confirmó la distribución de la varianza de la FA de acuerdo a los cuatro grupos teóricos, es decir hubo una distribución correspondiente, especialmente en el ACP de la PEP.

5.3.1 Análisis de componentes principales en el grupo control

La FA del grupo control fue descrito por cuatro factores (tabla 3); sin embargo, los grupos de los tractos de sustancia blanca no estaban claramente agrupados. La mayoría de las fibras de proyección fueron agrupadas en el primer factor. Las fibras de asociación fueron clasificadas por los primeros tres factores; por lo tanto, el comportamiento de estas fibras revela otro subgrupo. Los tractos de la médula oblonga que están representados por los factores primer y cuarto, describen también otro subgrupo.

5.3.2 Análisis de componentes principales en el grupo de primer episodio psicótico

La FA del grupo PEP se agrupó claramente en los diferentes factores teóricos asignados a los grupos de fibras (Tabla 4). Las variables de las fibras de asociación y los tractos de la médula oblonga se separaron por los factores correspondientes. El primer factor agrupa todas las variables de las fibras de proyección y el cuarto factor agrupa a todos los tractos de la médula oblonga, mostrando una alta correlación entre cada tipo de fibras y los factores propuestos. Las fibras de asociación fueron descritas por dos factores; por lo tanto, el comportamiento de estas fibras revela otro subgrupo.

5.3.3 Análisis de componentes principales en pacientes con primer episodio psicótico vs grupo control

La composición de los factores obtenidos por el ACP era cualitativamente diferente entre controles y pacientes. La varianza total en el grupo control fue de 66.2% y en el grupo de pacientes fue del 66,5%. En ambos grupos, el factor que describe la mayoría de la variación correspondió a las fibras de proyección. Esto significa que los valores de FA en las fibras de proyección tienen una alta correlación entre ellas a diferencia de los valores en diferentes factores, mostrando que hay un grupo de fibras que, con la técnica de ITD, se comportan de una manera muy similar.

Tabla 2. Anisotropía fraccional de los pacientes de primer episodio psicótico y el grupo control

Tracto	Lado	Promedio FA		Estadística	
		Control	TEP	T	p
Cuerpo del cuerpo caloso	-	0.583 ± 0.017	0.566 ± 0.029	3.130	0.030
Fornix (columna y cuerpo del fórnix)	-	0.415 ± 0.045	0.383 ± 0.042	3.092	0.003
Pedúnculo cerebeloso inferior	D	0.501 ± 0.022	0.479 ± 0.031	3.431	0.001
Pedúnculo cerebeloso inferior	I	0.506 ± 0.019	0.484 ± 0.029	3.671	<0.0001
Pedúnculo cerebeloso superior	D	0.546 ± 0.028	0.527 ± 0.024	3.177	0.002
Pedúnculo cerebeloso superior	I	0.514 ± 0.025	0.497 ± 0.020	3.067	0.003
Pedúnculo cerebral	D	0.631 ± 0.023	0.617 ± 0.019	2.820	0.006
Pedúnculo cerebral	I	0.635 ± 0.020	0.618 ± 0.020	3.714	<0.0001
Brazo anterior de la cápsula interna	D	0.533 ± 0.021	0.522 ± 0.021	2.211	0.030
Brazo anterior de la cápsula interna	I	0.518 ± 0.019	0.508 ± 0.017	2.237	0.029
Región retrolenticular de la cápsula interna	I	0.561 ± 0.025	0.547 ± 0.023	2.446	0.017
Corona radiada anterior	I	0.432 ± 0.020	0.421 ± 0.021	2.183	0.033
Estriado sagital (incluye fascículo longitudinal inferior y fascículo fronto-occipital inferior)	D	0.513 ± 0.023	0.495 ± 0.020	3.617	0.001
Estriado sagital (incluye fascículo longitudinal inferior y fascículo fronto-occipital inferior)	I	0.477 ± 0.018	0.462 ± 0.019	3.533	0.001
Cápsula externa	D	0.386 ± 0.015	0.378 ± 0.015	2.260	0.027
Cápsula externa	I	0.396 ± 0.013	0.386 ± 0.014	3.280	0.002
Cíngulo (giro del cíngulo)	I	0.486 ± 0.031	0.466 ± 0.032	2.727	0.008
Cíngulo (hipocampo)	D	0.386 ± 0.032	0.354 ± 0.026	4.577	<0.0001
Cíngulo (hipocampo)	I	0.381 ± 0.029	0.349 ± 0.025	4.990	<0.0001
Fornix / Estría terminal	I	0.492 ± 0.027	0.477 ± 0.026	2.241	0.028
Fascículo longitudinal superior	D	0.447 ± 0.020	0.436 ± 0.020	2.172	0.033
Fascículo longitudinal superior	i	0.438 ± 0.019	0.426 ± 0.017	2.810	0.006

FA, anisotropía fraccional; PEP, grupo de primer episodio psicótico; D, derecho; I, izquierdo

Figura 2. Diferencias de Anisotropía Fraccional entre pacientes PEP y el grupo control. Los resultados se muestran superpuestos sobre la plantilla del Instituto Neurológico de Montreal.

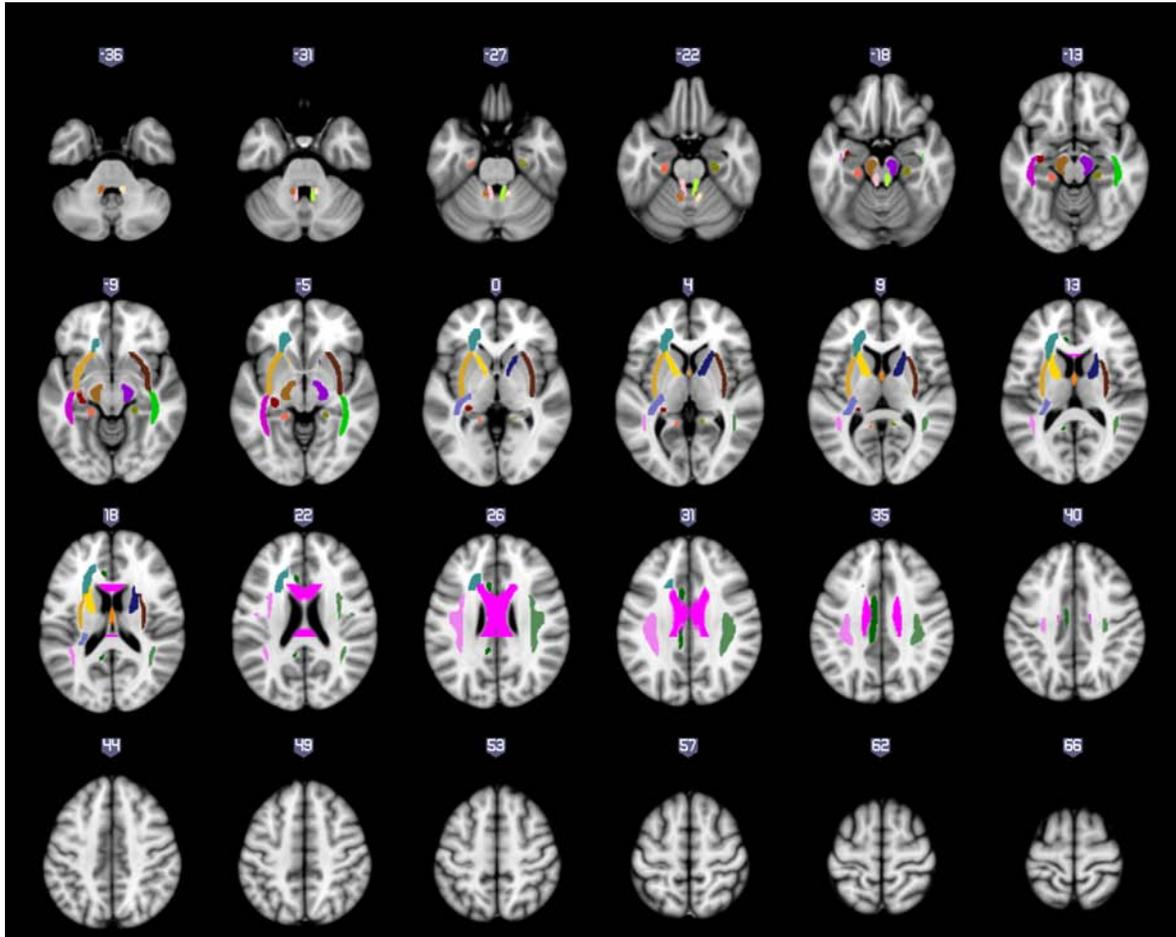


Tabla 3. Factor de anisotropía fraccional regional en el modelo de cuatro factores-Varimax en pacientes de psicosis de primer episodio

Parcelación	Región	Factores			
		1	2	3	4
Fibras de proyección	Brazo anterior de la cápsula interna I	0.894			
Fibras de proyección	Pedúnculo cerebral D	0.618			
Fibras de proyección	Brazo anterior de la cápsula interna D	0.803			
Fibras de proyección	Pedúnculo cerebral I	0.712			
Fibras de proyección	Corona radiada anterior I	0.592			
Fibras de proyección	Región retrolenticular de cápsula interna I	0.752			
Fibras comisurales	Cuerpo del cuerpo caloso		0.451		
Fibras de asociación	Cápsula externa D			0.677	
Fibras de asociación	Cíngulo (giro del cíngulo) I			0.715	
Fibras de asociación	Estriado sagital D		0.659		
Fibras de asociación	Estriado sagital I		0.768		
Fibras de asociación	Fascículo longitudinal superior D	0.633			
Fibras de asociación	Fascículo longitudinal superior I			0.539	
Fibras de asociación	Cíngulo (hipocampo) D		0.579		
Fibras de asociación	Cíngulo (hipocampo) I		0.649		
Fibras de asociación	Fornix / Estría terminal I		0.635		
Fibras de asociación	Cápsula externa I			0.721	
Fibras de asociación	Fornix (columna y cuerpo del fórnix)		0.599		
Tractos del tallo	Pedúnculo cerebeloso inferior D				0.67
Tractos del tallo	Pedúnculo cerebeloso inferior I				0.655
Tractos del tallo	Pedúnculo cerebeloso superior D				0.811
Tractos del tallo	Pedúnculo cerebeloso superior I				0.905
	Eigenvalue	5	3.4	3.2	2.9
	Varianza (%)	22.9	15.5	14.7	13.4

D, Derecha; I, Izquierda.

La varianza explicada por el primer factor en el grupo del PEP fue 22.9%, y la varianza en el grupo control fue de 27.1%. En el análisis de los dos modelos, está claro que la parcelación propuesta por Mori es más evidente en el ACP del PEP que en el ACP del grupo control.

Como un resultado secundario, las fibras de asociación parecen revelar una subsegmentación que podría ser estudiada en otras investigaciones. No se observó ninguna correlación entre la media de las subescalas de la PANSS y cada factor de la FA en los pacientes del PEP.

Tabla 4. Factor de anisotropía fraccional regional en el modelo de cuatro factores-Varimax en el grupo control

Parcelación	Región	Factores			
		1	2	3	4
Fibras de proyección	Brazo anterior de la cápsula interna I	0.85			
Fibras de proyección	Pedúnculo cerebral D	0.783			
Fibras de proyección	Brazo anterior de la cápsula interna D	0.757			
Fibras de proyección	Pedúnculo cerebral I	0.718			
Fibras de proyección	Corona radiada anterior I	0.653			
Fibras de proyección	Región retrolenticular de la cápsula interna I		0.795		
Fibras comisurales	Cuerpo del cuerpo caloso	0.549			
Fibras de asociación	Cápsula externa D	0.727			
Fibras de asociación	Cíngulo (giro del cíngulo) I	0.569			
Fibras de asociación	Estriado sagital D		0.746		
Fibras de asociación	Estriado sagital I		0.764		
Fibras de asociación	Fascículo longitudinal superior D		0.55		
Fibras de asociación	Fascículo longitudinal superior I		0.786		
Fibras de asociación	Cíngulo (hipocampo) D			0.863	
Fibras de asociación	Cíngulo (hipocampo) I			0.839	
Fibras de asociación	Fórnix (cres) / Estría terminal I			0.561	
Fibras de asociación	Cápsula externa I	NA	NA	NA	NA
Fibras de asociación	Fornix (columna y cuerpo del fórnix)				0.532
Tractos del tallo	Pedúnculo cerebeloso inferior D				0.678
Tractos del tallo	Pedúnculo cerebeloso inferior I				0.679
Tractos del tallo	Pedúnculo cerebeloso superior D	0.63			
Tractos del tallo	Pedúnculo cerebeloso superior I	0.673			
	Eigenvalue	5.7	3.9	2.6	1.8
	Varianza (%)	27.1	18.4	12.2	8.5

D, Derecha; I, Izquierda.

6. Discusión

Los resultados del presente estudio confirman las anomalías de la integridad de la sustancia blanca que ya se habían descrito en pacientes con PEP. Este estudio de ITD es el primero en investigar en imagen de IRM de 3T la integridad de la sustancia blanca en los pacientes con PEP sin tratamiento farmacológico comparados con controles, con TBSS y ACP. Algunos estudios han evaluado a pacientes como los que hemos mencionado en este estudio^{72,74}, pero han utilizado análisis de diferentes métodos de imagen^{71,72,101,102}. Por otra parte, nuestro estudio utilizó ACP basado en clasificación funcional de las fibras de los

tractos de sustancia blanca. La combinación de un análisis del vóxel de FA con TBSS ha demostrado que mejorar la sensibilidad, objetividad e interpretación de los resultados, incluyendo múltiples imágenes por tensor de difusión para comparación de grupos; y ha demostrado ser más sensible que el análisis de regiones de interés en la detección de cambios en las regiones de sustancia blanca¹⁰³.

El ACP ayudó a explicar las diferencias en los tractos de sustancia blanca entre los pacientes con PEP y los controles. En el análisis de componentes principales, se demostró que la composición del factor es cualitativamente diferente en pacientes que en controles. En ambos grupos, el primer factor estaba principalmente compuesto por fibras de proyección y explicó la mayor parte de la varianza. Dentro de las diferencias encontradas entre pacientes y controles, la parcelación propuesta por Mori¹⁰⁰, se observa más claramente en el ACP de los pacientes con PEP. Esto es evidente en las fibras de proyección y en las fibras del tallo cerebral, donde el modelo de PEP muestra una mejor agrupación, en comparación con el modelo del grupo control. Del mismo modo, en el ACP del PEP, las fibras de asociación y comisurales se compactan en los factores 2 y 3.

Las fibras de proyección juegan un papel clave en la elaboración, coordinación e integración de las aferencias y eferencias de percepción, y alteraciones en estos tractos podrían contribuir significativamente a las fallas neuropsicológicas encontradas en la esquizofrenia⁹⁹. En los pacientes, el segundo y tercer factor incluyen a las fibras de asociación y las fibras comisurales, comprendiendo extensiones tèmoro-límbica que se han asociado con la presencia de la abulia, anhedonia y apatía en la esquizofrenia, especialmente en el inicio temprano de la enfermedad^{104,105}. La anomalía en zonas tèmoro-límbico podría afectar el procesamiento heteromodal de la información, principalmente en procesos como atención, función ejecutiva, función mnemónica y abstracción. La implicación bilateral del fórnix puede afectar la memoria a corto plazo y la formación de nuevos recuerdos, características que se han observado en pacientes con esquizofrenia¹⁰⁶.

El cuarto factor incluye extensiones en la médula oblonga como los pedúnculos cerebelosos inferiores y superiores. Las anomalías en los pedúnculos cerebelosos pueden ayudar a explicar el mayor grado de inestabilidad en la postura en pacientes con esquizofrenia, en comparación con individuos sanos. Wang⁶⁴ estudió específicamente la FA de los pacientes con esquizofrenia en pedúnculos cerebelosos y no encontró ninguna diferencia con los controles. Sin embargo, ese estudio incluyó pacientes medicados, y el tamaño de muestra fue más pequeño que el utilizado en el presente estudio.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, no se incluyeron evaluaciones cognitivas; por lo tanto, no se puede explorar la relación entre rendimiento cognitivo y alteraciones de sustancia blanca. En segundo lugar, los grupos no pueden ser igualados por nivel educativos y estos fueron mayores en el grupo control que en el grupo del PEP.

Aún así, los resultados no cambiaron a pesar de que el nivel educativo se incluyó como covariable en el análisis. Nuestros resultados, obtenidos con TBSS y ACP, sugieren alteraciones extensas en la sustancia blanca en pacientes de PEP. Estas alteraciones ocurren aparentemente antes de la exposición al antipsicótico y durante el PEP, antes de la enfermedad psicótica crónica. Nuestro estudio se suma a un creciente cuerpo de literatura que enfatiza la necesidad de tratamientos dirigidos a la estructura y función de la sustancia blanca. Los futuros estudios deberían integrar técnicas para ayudar a descifrar cuales componentes de la materia blanca (es decir, mielina, axones, matriz extracelular) están especialmente alterados en la esquizofrenia.

Referencias

1. Chew L-J, Fusar-Poli P, Schmitz T. Oligodendroglial Alterations and the Role of Microglia in White Matter Injury: Relevance to Schizophrenia. *Developmental Neuroscience* 2013;35:102-29.
2. McGorry PD, Yung AR, Bechdolf A, Amminger P. Back to the future: predicting and reshaping the course of psychotic disorder. *Archives of general psychiatry* 2008;65:25.
3. Eric JN, Steven EH. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nature Neuroscience* 2010;13:1161.
4. Yung AR, McGorry PD. The Prodromal Phase of First-Episode Psychosis: Past and Current Conceptualizations. *Schizophrenia Bulletin* 1996;22:353-70.
5. Woods SW, Addington J, Cadenhead KS, et al. Validity of the Prodromal Risk Syndrome for First Psychosis: Findings From the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophrenia Bulletin* 2009;35:894-908.
6. McGorry PD. Early Clinical Phenotypes, Clinical Staging, and Strategic Biomarker Research: Building Blocks for Personalized Psychiatry. *Biological Psychiatry* 2013;74:394-5.
7. Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B, et al. Prediction of Psychosis in Youth at High Clinical Risk: A Multisite Longitudinal Study in North America. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:28.
8. Bleuler E. *Dementia praecox, or, The group of schizophrenias*. New York: New York : International Universities Press; 1950.
9. Weinberger DR, Aloia MS, Goldberg TE, Berman KF. The frontal lobes and schizophrenia. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 1994;6:419.
10. Karlsgodt KH, Sun D, Jimenez AM, et al. Developmental disruptions in neural connectivity in the pathophysiology of schizophrenia. *Dev Psychopathol* 2008;20:1297-327.
11. Peters BD, Karlsgodt KH. White matter development in the early stages of psychosis. *Schizophrenia Research* 2015;161:61-9.
12. Lamantia AS, Rakic P. Axon overproduction and elimination in the corpus callosum of the developing rhesus monkey. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 1990;10:2156.
13. Paus T, Zijdenbos A, Worsley K, et al. Structural Maturation of Neural Pathways in Children and Adolescents: In Vivo Study. *Science* 1999;283:1908-11.
14. Sakuma H, Nomura Y, Takeda K, et al. Adult and neonatal human brain: diffusional anisotropy and myelination with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 1991;180:229.
15. Regional Development of the Brain in Early Life. *Arch Dis Child* 1968;43:388.
16. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system – a technical review. In: Van Zijl PC, Le Bihan D, eds. Chichester, UK2002:435-55.
17. Mulert Ce, Shenton ME. *MRI in psychiatry: Heidelberg* : Springer; 2014.
18. Lebel C, Beaulieu C. Longitudinal Development of Human Brain Wiring Continues from Childhood into Adulthood. *Journal of Neuroscience* 2011;31:10937-47.
19. Asato MR, Terwilliger R, Woo J, Luna B. White Matter Development in Adolescence: A DTI Study. *Cerebral Cortex* 2010;20:2122-31.
20. Paus T. Growth of white matter in the adolescent brain: Myelin or axon? *Brain and Cognition* 2010;72:26-35.
21. Sastry PS. Lipids of nervous tissue: Composition and metabolism. *Progress in Lipid Research* 1985;24:69-176.
22. Sugden C. One-carbon metabolism in psychiatric illness. *Nutr Res Rev* 2006;19:117-36.
23. Kobayashi T, Shinnoh N, Kondo A, Yamada T. Adrenoleukodystrophy protein-deficient mice represent abnormality of very long chain fatty acid metabolism. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;232:631-6.

24. Peters BD, Ikuta T, DeRosse P, et al. Age-related differences in white matter tract microstructure are associated with cognitive performance from childhood to adulthood. *Biol Psychiatry* 2014;75:248-56.
25. Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, et al. Neuropsychology of first- episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *The American journal of psychiatry* 2000;157:549.
26. Brauer J, Anwander A, Friederici AD. Neuroanatomical prerequisites for language functions in the maturing brain. *Cereb Cortex* 2011;21:459-66.
27. Karlsgodt KH, van Erp TGM, Poldrack RA, Bearden CE, Nuechterlein KH, Cannon TD. Diffusion Tensor Imaging of the Superior Longitudinal Fasciculus and Working Memory in Recent-Onset Schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2008;63:512-8.
28. Karlsgodt KH, Kochunov P, Winkler AM, et al. A multimodal assessment of the genetic control over working memory. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2010;30:8197.
29. Fjell AM, Walhovd KB, Brown TT, et al. Multimodal imaging of the self- regulating developing brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2012;109:19620.
30. Berger GE, Proffitt TM, McConchie M, et al. Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1867-75.
31. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, et al. Long- chain omega- 3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo- controlled trial. *Archives of general psychiatry* 2010;67:146.
32. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Melbourne, Australia*2006:616-22.
33. Hao Y, Yan Q, Liu H, et al. Schizophrenia patients and their healthy siblings share disruption of white matter integrity in the left prefrontal cortex and the hippocampus but not the anterior cingulate cortex. *Schizophr Res. Netherlands*2009:128-35.
34. Muñoz Maniega S, Lymer GKS, Bastin ME, et al. A diffusion tensor MRI study of white matter integrity in subjects at high genetic risk of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2008;106:132-9.
35. Delisi LE, Szulc KU, Bertisch H, et al. Early detection of schizophrenia by diffusion weighted imaging. *Psychiatry research* 2006;148:61.
36. Hoptman MJ, Nierenberg J, Bertisch HC, et al. A DTI study of white matter microstructure in individuals at high genetic risk for schizophrenia. *Schizophr Res. Netherlands*2008:115-24.
37. Gogtay N, Hua X, Stidd R, et al. Delayed white matter growth trajectory in young nonpsychotic siblings of patients with childhood-onset schizophrenia. *Archives of general psychiatry* 2012;69:875.
38. Boos HBM, Mandl RCW, van Haren NEM, et al. Tract- based diffusion tensor imaging in patients with schizophrenia and their non- psychotic siblings. *European Neuropsychopharmacology* 2012.
39. Winterer G, Konrad A, Vucurevic G, Musso F, Stoeter P, Dahmen N. Association of 5' end neuregulin-1 (NRG1) gene variation with subcortical medial frontal microstructure in humans. *Neuroimage* 2008;40:712-8.
40. McIntosh AM, Moorhead TW, Job D, et al. The effects of a neuregulin 1 variant on white matter density and integrity. *Mol Psychiatry* 2008;13:1054-9.
41. Zuliani R, Moorhead TWJ, Bastin ME, et al. Genetic variants in the ErbB4 gene are associated with white matter integrity. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2011;191:133-7.

42. Murphy KC. Schizophrenia and velo- cardio- facial syndrome. *The Lancet* 2002;359:426-30.
43. Ottet MC, Schaer M, Cammoun L, et al. Reduced fronto-temporal and limbic connectivity in the 22q11.2 deletion syndrome: vulnerability markers for developing schizophrenia? *PLoS One* 2013;8:e58429.
44. Kikinis Z, Asami T, Bouix S, et al. Reduced fractional anisotropy and axial diffusivity in white matter in 22q11.2 deletion syndrome: A pilot study. *Schizophrenia Research* 2012;141:35-9.
45. Thomason ME, Dougherty RF, Colich NL, et al. COMT genotype affects prefrontal white matter pathways in children and adolescents. *Neuroimage* 2010;53:926-34.
46. Lett TA, Chakravarty MM, Felsky D, et al. The genome- wide supported microRNA- 137 variant predicts phenotypic heterogeneity within schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 2013;18:1146.
47. Sprooten E, Sussmann JE, Moorhead TW, et al. Association of white matter integrity with genetic variation in an exonic DISC1 SNP. *Molecular Psychiatry* 2011;16:688.
48. Voineskos AN, Lerch JP, Felsky D, et al. The ZNF804A gene: characterization of a novel neural risk mechanism for the major psychoses. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:1871-8.
49. Kuswanto CN, Woon Ps, Zheng XB, et al. Genome- wide supported psychosis risk variant in ZNF804A gene and impact on cortico- limbic WM integrity in schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2012;159:255-62.
50. Cornblatt B, Lencz T, Obuchowski M. The schizophrenia prodrome: treatment and high-risk perspectives. *Schizophrenia Research* 2002;54:177-86.
51. Jacobson S, Kelleher I, Harley M, et al. Structural and functional brain correlates of subclinical psychotic symptoms in 11- 13 year old schoolchildren. *NeuroImage* 2010;49:1875-85.
52. Peters BD, de Haan L, Dekker N, et al. White Matter Fibertracking in First- Episode Schizophrenia, Schizoaffective Patients and Subjects at Ultra- High Risk of Psychosis. *Neuropsychobiology* 2008;58:19-28.
53. Clemm von Hohenberg C, Pasternak O, Kubicki M, et al. White Matter Microstructure in Individuals at Clinical High Risk of Psychosis: A Whole- Brain Diffusion Tensor Imaging Study. *Schizophrenia Bulletin* 2014;40:895-903.
54. Karlsgodt KH, Niendam TA, Bearden CE, Cannon TD. White Matter Integrity and Prediction of Social and Role Functioning in Subjects at Ultra- High Risk for Psychosis. *Biological Psychiatry* 2009;66:562-9.
55. Power JD, Fair DA, Schlaggar BL, Petersen SE. The Development of Human Functional Brain Networks. *Neuron* 2010;67:735-48.
56. Bloemen OJN, de Koning MB, Schmitz N, et al. White- matter markers for psychosis in a prospective ultra- high- risk cohort. *Psychol Med* 2010;40:1297-304.
57. Carletti F, Woolley JB, Bhattacharyya S, et al. Alterations in White Matter Evident Before the Onset of Psychosis. *Schizophrenia Bulletin* 2012;38:1170-9.
58. Keshavan MS, Schooler NR, Sweeney JA, Haas GL, Pettegrew JW. Research and treatment strategies in first-episode psychoses. The Pittsburgh experience. *Br J Psychiatry Suppl* 1998;172:60-5.
59. Douaud G, Mackay C, Andersson J, et al. Schizophrenia delays and alters maturation of the brain in adolescence. *Brain* 2009;132:2437-48.
60. Peters BD, Blaas J, de Haan L. Diffusion tensor imaging in the early phase of schizophrenia: What have we learned? *Journal of Psychiatric Research* 2010;44:993-1004.
61. Cheung V, Chiu CPY, Law CW, et al. Positive symptoms and white matter microstructure in never- medicated first episode schizophrenia. *Psychological medicine* 2011;41:1709.

62. Luck D, Buchy L, Czechowska Y, et al. Fronto-temporal disconnectivity and clinical short-term outcome in first episode psychosis: a DTI-tractography study. *J Psychiatr Res. England*: 2010 Elsevier Ltd; 2011:369-77.
63. Rathi Y, Kubicki M, Bouix S, et al. Statistical analysis of fiber bundles using multi-tensor tractography: application to first-episode schizophrenia. *Magn Reson Imaging* 2011;29:507-15.
64. Wang Q, Deng W, Huang C, et al. Abnormalities in connectivity of white-matter tracts in patients with familial and non-familial schizophrenia. *Psychological medicine* 2011;41:1691.
65. Kong X, Ouyang X, Tao H, et al. Complementary diffusion tensor imaging study of the corpus callosum in patients with first-episode and chronic schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 2011;36:120-5.
66. Mulert C, Scarr E. Editorial: New treatment strategies in schizophrenia beyond dopamine: glutamatergic neurotransmission and more. *Curr Pharm Biotechnol. Netherlands*2012:1474-5.
67. Hubl D, Koenig T, Strik W, et al. Pathways that make voices: white matter changes in auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry. United States*2004:658-68.
68. Seok J-H, Park H-J, Chun J-W, et al. White matter abnormalities associated with auditory hallucinations in schizophrenia: a combined study of voxel-based analyses of diffusion tensor imaging and structural magnetic resonance imaging. *Psychiatry research* 2007;156:93.
69. Shergill SS, Kanaan RA, Chitnis XA, et al. A diffusion tensor imaging study of fasciculi in schizophrenia. *The American journal of psychiatry* 2007;164:467.
70. Zou L-q, Yuan H-s, Pei X-l, Dong W-t, Liu P-c, Xie J-x. Diffusion Tensor Imaging Study of the Anterior Limb of Internal Capsules in Neuroleptic-Naive Schizophrenia. *Academic Radiology* 2008;15:285-9.
71. Cheung V, Cheung C, McAlonan GM, et al. A diffusion tensor imaging study of structural dysconnectivity in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Psychol Med* 2008;38:877-85.
72. Mandl RC, Rais M, van Baal GC, et al. Altered white matter connectivity in never-medicated patients with schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2013;34:2353-65.
73. Szeszko PR, Robinson DG, Ashtari M, et al. Clinical and neuropsychological correlates of white matter abnormalities in recent onset schizophrenia. *Neuropsychopharmacology. United States*2008:976-84.
74. Wang Q, Cheung C, Deng W, et al. Fronto-parietal white matter microstructural deficits are linked to performance IQ in a first-episode schizophrenia Han Chinese sample. *Psychol Med. England*2013:2047-56.
75. Perez-Iglesias R, Tordesillas-Gutierrez D, McGuire PK, et al. White matter integrity and cognitive impairment in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry. United States*2010:451-8.
76. Pasternak O, Westin C-F, Bouix S, et al. Excessive extracellular volume reveals a neurodegenerative pattern in schizophrenia onset. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2012;32:17365.
77. Peters BD, Duran M, Vlieger EJ, et al. Polyunsaturated fatty acids and brain white matter anisotropy in recent-onset schizophrenia: A preliminary study. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)* 2009;81:61-3.
78. Peters BD, Machielsen MW, Hoen WP, et al. Polyunsaturated fatty acid concentration predicts myelin integrity in early-phase psychosis. *Schizophr Bull* 2013;39:830-8.
79. Hoen WP, Lijmer JG, Duran M, Wanders RJA, van Beveren NJM, de Haan L. Red blood cell polyunsaturated fatty acids measured in red blood cells and schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Research* 2013;207:1-12.
80. Addington AM, Gornick MC, Shaw P, et al. Neuregulin 1 (8p12) and childhood-onset schizophrenia: susceptibility haplotypes for diagnosis and brain developmental trajectories. *Mol Psychiatry. England*2007:195-205.

81. Friedman JI, Tang C, Carpenter D, et al. Diffusion tensor imaging findings in first- episode and chronic schizophrenia patients. *The American journal of psychiatry* 2008;165:1024.
82. Collinson SL, Gan SC, Woon PS, et al. Corpus callosum morphology in first- episode and chronic schizophrenia: combined magnetic resonance and diffusion tensor imaging study of Chinese Singaporean patients. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 2014;204:55.
83. Mitelman SA, Canfield EL, Chu K-W, et al. Poor outcome in chronic schizophrenia is associated with progressive loss of volume of the putamen. *Schizophrenia Research* 2009;113:241-5.
84. Reis Marques T, Taylor H, Chaddock C, et al. White matter integrity as a predictor of response to treatment in first episode psychosis. *Brain* 2014;137:172-82.
85. Mandl RC, Schnack HG, Zwiers MP, van der Schaaf A, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Functional diffusion tensor imaging: measuring task-related fractional anisotropy changes in the human brain along white matter tracts. *PLoS One* 2008;3:e3631.
86. Kanaan R, Barker G, Brammer M, et al. White matter microstructure in schizophrenia: effects of disorder, duration and medication. *The British Journal of Psychiatry* 2009;194:236-42.
87. Kanaan RAA, Borgwardt S, McGuire PK, et al. Microstructural Organization of Cerebellar Tracts in Schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2009;66:1067-9.
88. Bora E, Fornito A, Radua J, et al. Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: A multimodal voxelwise meta- analysis and meta- regression analysis. *Schizophrenia Research* 2011;127:46-57.
89. Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S, Pierson R, Magnotta V. Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:128-37.
90. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 2006;31:1487-505.
91. Pasternak O, Westin CF, Bouix S, et al. Excessive extracellular volume reveals a neurodegenerative pattern in schizophrenia onset. *J Neurosci* 2012;32:17365-72.
92. Smith SM, Johansen-Berg H, Jenkinson M, et al. Acquisition and voxelwise analysis of multi-subject diffusion data with tract-based spatial statistics. *Nat Protoc. England* 2007:499-503.
93. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
94. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 2004;23:S208-S19.
95. Lee S-H, Kubicki M, Asami T, et al. Extensive white matter abnormalities in patients with first- episode schizophrenia: A diffusion tensor imaging (DTI) study. *Schizophrenia Research* 2012.
96. Chung S, Pelletier D, Sdika M, Lu Y, Berman JI, Henry RG. Whole brain voxel-wise analysis of single-subject serial DTI by permutation testing. *Neuroimage* 2008;39:1693-705.
97. Astrakas LG, Argyropoulou MI. Shifting from region of interest (ROI) to voxel-based analysis in human brain mapping. *Pediatr Radiol* 2010;40:1857-67.
98. Nichols TE, Holmes AP. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp. United States: 2001 Wiley-Liss, Inc.; 2002:1-25.*
99. Hua K, Zhang J, Wakana S, et al. Tract probability maps in stereotaxic spaces: Analyses of white matter anatomy and tract- specific quantification. *Neuroimage* 2008;39:336-47.
100. Mori S, Oishi K, Jiang H, et al. Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an ICBM template. *NeuroImage* 2008;40:570-82.

101. Gasparotti R, Valsecchi P, Carletti F, et al. Reduced fractional anisotropy of corpus callosum in first-contact, antipsychotic drug-naive patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2008;108:41-8.
102. Filippi M, Canu E, Gasparotti R, et al. Patterns of brain structural changes in first- contact, antipsychotic drug- naive patients with schizophrenia. *AJNR American journal of neuroradiology* 2014;35:30.
103. Focke NK, Yogarajah M, Bonelli SB, Bartlett PA, Symms MR, Duncan JS. Voxel-based diffusion tensor imaging in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *NeuroImage* 2008;40:728-37.
104. Paillère-Martinot ML, Caclin A, Artiges E, et al. Cerebral gray and white matter reductions and clinical correlates in patients with early onset schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2001;50:19-26.
105. Fujiwara H, Namiki C, Hirao K, et al. Anterior and posterior cingulum abnormalities and their association with psychopathology in schizophrenia: A diffusion tensor imaging study. *Schizophrenia Research* 2007;95:215-22.
106. Fitzsimmons J, Hamoda HM, Swisher T, et al. Diffusion tensor imaging study of the fornix in first episode schizophrenia and in healthy controls. *Schizophr Res* 2014;156:157-60.