

DEPARTAMENT DE MEDICINA

PROCESAMIENTO EMOCIONAL EN PSICOSIS: UN
ESTUDIO DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL.

M^a JOSÉ ESCARTÍ FABRA

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Servei de Publicacions
2009

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 6 d'octubre de 2009 davant un tribunal format per:

- Dra. Carmen Leal Cercós
- Dr. Celso Arango López
- Dr. Enric Álvarez Martínez
- Dr. Luis Martí-Bonmatí
- Dr. Rafael Tabarés Seisdedos

Va ser dirigida per:

Dr. Julio Sanjuán Arias

Dr. Eduardo Aguilar García- Iturrospe

©Copyright: Servei de Publicacions
M^a José Escartí Fabra

Dipòsit legal: V-956-2011

I.S.B.N.: 978-84-370-7723-9

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Arts Gràfiques, 13 baix

46010 València

Spain

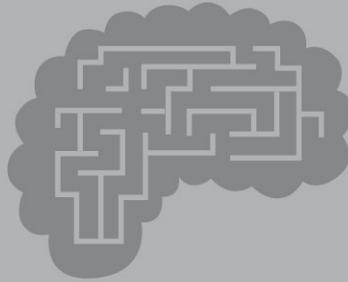
Telèfon:(0034)963864115



VNIVERSITATIS VALÈNCIA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA
Departamento de Medicina

PROCESAMIENTO EMOCIONAL EN PSICOSIS: UN ESTUDIO DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL



TESIS DOCTORAL
M^a José Escartí Fabra

Dirigida por:
Prof. D. Julio Sanjuán Arias
Dr. D. Eduardo J. Aguilar García-Iturrospe

Valencia, 2009



VNIVERSITATIS VALÈNCIA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA
Departamento de Medicina

Tesis Doctoral

PROCESAMIENTO EMOCIONAL EN PSICOSIS: UN ESTUDIO DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL

Memoria presentada por M^a José Escartí Fabra para optar al grado de doctor

Directores de la tesis:
Prof. Julio Sanjuán Arias
Dr. Eduardo J. Aguilar García-Iturrospe

Valencia, 2009



VNIVERSITATIS VALÈNCIA

Don Julio Sanjuán Arias, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Titular de Psiquiatría de la Universidad de Valencia y Don Eduardo Aguilar García-Iturrospe, Doctor en Medicina y Cirugía.

DECLARAN:

Que el trabajo que contiene la memoria titulada “Procesamiento emocional en psicosis: un estudio de neuroimagen funcional” que presenta la Licenciada en Medicina y Cirugía, Sra. María José Escartí Fabra, para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia, ha estado realizado bajo nuestra dirección.

Revisado dicho trabajo, quedamos conformes que la Sra. María José Escartí Fabra puede presentar esta memoria y defenderla delante del tribunal correspondiente con la finalidad de optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Valencia a dieciocho de Junio de dos mil nueve.

Fdo:

Dr. Julio Sanjuán Arias

Dr. Eduardo Aguilar García-Iturrospe

Esta tesis ha sido realizada gracias a la “*Beca para Psiquiatras Recién Especializados 2007-2008*” concedida por la Fundación de Psiquiatría Biológica desde enero hasta diciembre de 2007, con el soporte del FIS P.I. 2005 (PI 052332), Imagen Médica Molecular y Multimodalidad IM3 (Red Nacional Española, Instituto de Salud Carlos III, G03/185) y el Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM).

*Para mis padres y mi hermana:
Ellos han recorrido este camino junto a mí y le dan sentido a cada segundo.*

*–¿Quiere decirme, por favor, qué camino debo tomar para salir de aquí?
–Eso depende mucho de a dónde quieres ir –respondió el Gato.
–Poco me preocupa a dónde ir –dijo Alicia.
–Entonces poco importa el camino que tomes –replicó el gato.
–Con tal de que conduzca a alguna parte –añadió Alicia como conclusión.
–¡Oh! Puedes estar segura de que llegarás a alguna parte –dijo el gato– si caminas lo suficiente.*

Alicia en el País de las Maravillas
Lewis Carroll

Agradecimientos:

Y después de tanto esfuerzo y horas dedicadas, me encuentro delante de esta hoja en blanco y es el momento de dar las gracias a todos aquellos que han contribuido de alguna forma a que este bonito proyecto haya llegado a su consecución.

En primer lugar, me gustaría agradecer a todos los participantes que dieron su consentimiento para participar en el estudio. Es por ellos que se realiza la investigación y sin ellos este proyecto no tendría sentido.

A Julio y Eduardo, por confiar en mí y darme la oportunidad de dedicarme a lo que para mí es un placer, estudiar los mecanismos cerebrales de los que depende la conducta humana. No todo ha sido fácil, pero con ellos he crecido como persona y como investigadora.

A mis compañeros del Hospital Clínico, en especial a mis chicas de investigación. Ana, la emoción la llevamos dentro, a Olga, porque algún día conoceremos San Diego y a Esther, por compartir este año de entrega de tesis. A Inma, Blanca, Neus, Manolo y José Carlos por compartir sesiones y congresos. A Concha, por enseñarme lo que es la asertividad.

A mis compañeros del CSM de Foios, Eloísa, Elena, Gabriel, Pedro, Carmen y Manolo. Seguiremos batallando con las dinastías de la huerta.

A “mis informáticos”, Gracián, Juanjo, Josevi, Luís y Josete y sobretodo a Mariam por su incansable optimismo y capacidad de trabajo, ¡contigo todo fluye!

A mis compañeros del Hospital de Sant Pau, porque allí aprendí lo que es el compañerismo, el calor humano y la comprensión. Son y serán mi referente en la Psiquiatría y en la vida. A Víctor y a Enric, por ser jefes y amigos. A Lumi, Ana y Dolors, por enseñarme a batallar en las guardias. A mis compañeros de residencia, en especial a Rosi, por acompañarme en toda mi formación y por su capacidad de sorprenderse ante la vida. A l'Anna por su particular forma de encauzar la vida. A Judith y a Thaïs, por su comprensión y cariño. A Eva, por entender mis silencios. I als meus infermers preferits, Núria i Albert.

A Marga, Leti, Eva Bonsaksen y Raquel por compartir mis mejores años de estudiante en Barcelona.

A Marisa, por ser mi compañera y amiga. Por estar siempre ahí. A Silvia y a Maupo, por crecer con vosotros.

A mis padres, Toni y Amparo, por apoyar mis errores y aciertos. A mi hermana Mariam, mi red y mi soporte. Al resto de mi familia, mis tíos, Vicent y Pepa, a mi prima-hermana, Majo y a mi iaia, por ser el referente en mi familia y seguir aquí con nosotros. A mis sobrinos, Jorge y Mar, por derrochar vitalidad y alegría en mi existencia. A María, Pepe y Miguel.

Y en especial, dedico esta tesis a Jose, porque ya sabes que *antes de ti yo no era yo y que antes de mí tú no eras tú*. Gracias por transformarlo todo.

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN.....	17
1. La esquizofrenia.....	19
2. Las alucinaciones: síntoma clave en psicosis.....	21
2.1. Concepto.....	21
2.2. Tipos de alucinaciones.....	23
2.3. Grupos de sujetos con alucinaciones.....	23
2.4. Las alucinaciones auditivas.....	24
2.4.1. Hacia un modelo de las alucinaciones auditivas.....	26
2.4.2. Hallazgos de neuroimagen en las alucinaciones auditivas.....	40
2.4.2.1. Estudios de morfometría.....	40
2.4.2.2. Estudios funcionales.....	43
2.4.2.3. Estudios de coincidencias.....	51
3. Bases biológicas del procesamiento emocional.....	54
3.1. Neuroanatomía de las emociones.....	54
3.2. Neuroanatomía funcional de las emociones.....	61
3.3. Procesamiento emocional por vía auditiva.....	66
4. El procesamiento emocional en psicosis.....	72
4.1. Alteraciones emocionales en pacientes con psicosis.....	72
4.1.1. Alteraciones en la expresión emocional.....	73
4.1.2. Alteraciones en la identificación emocional.....	79
4.1.3. Alteraciones en la experiencia emocional.....	91
4.1.3.1. Estudios subjetivos.....	91
4.1.3.2. Estudios objetivos.....	98
4.1.3.2.1. Estudios psicofisiológicos.....	98
4.1.3.2.2. Estudios de neuroimagen.....	99
5. Emoción y alucinaciones auditivas.....	113
5.1. Antecedentes emocionales.....	113
5.2. Relación con el contenido emocional de las alucinaciones.....	113
5.3. Consecuencias emocionales de las alucinaciones.....	113
5.4. Asociación entre las alucinaciones y los déficits del procesamiento emocional..	114
5.5. Estudios de Neuroimagen que utilizan un paradigma emocional auditivo...	115
6. La resonancia magnética funcional.....	116
6.1. Conceptos generales.....	116
6.1.1. La técnica.....	116
6.1.2. Campos magnéticos que intervienen en IRM.....	117
6.1.3. Resonancia magnética funcional y contraste BOLD.....	118
6.1.4. Descripción de la técnica.....	120
6.1.5. Características del contraste BOLD.....	121
6.1.6. Realización del experimento y análisis de la señal en RMf.....	121
6.1.7. Paradigma: elementos a tener en cuenta.....	122
6.2. Procesamiento y análisis de la señal.....	123
6.2.1. Conceptos generales.....	123
6.2.2. Análisis de componentes independientes.....	125
6.2.3. Modelo de mezcla.....	127
6.2.4. Estimando independencia.....	127
6.2.5. Aplicación a datos de RMf.....	130
6.3. Estudios realizados con la aplicación de ICA en esquizofrenia.....	131
7. Justificación.....	135

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	137
1. Hipótesis de trabajo.....	139
2. Objetivos.....	139
MATERIAL Y MÉTODOS.....	141
Material.....	143
1. Diseño del estudio.....	143
2. Ámbito del estudio.....	143
3. Sujetos.....	143
4. Criterios de inclusión y exclusión.....	143
5. Características demográficas y clínicas de la muestra.....	144
Métodos.....	146
1. Elaboración del paradigma.....	146
2. Adquisición de las imágenes.....	147
3. Análisis de los datos.....	148
3.1. Preprocesado.....	148
3.2. Análisis de componentes independientes.....	149
3.2.1. Análisis de grupo mediante ICATB.....	150
3.2.2. Análisis Multi-grupal ICA propuesto y selección de componentes..	151
4. Presentación de las componentes de interés.....	153
RESULTADOS.....	155
1. Selección de componentes de interés.....	157
2. Resultados durante la sesión de palabras neutras.....	158
2.1. Grupo de controles.....	158
2.2. Pacientes psicóticos con alucinaciones auditivas.....	159
2.3. Pacientes psicóticos sin alucinaciones auditivas.....	161
3. Resultados durante la sesión de palabras emocionales.....	162
3.1. Grupo de controles.....	162
3.2. Pacientes psicóticos con alucinaciones auditivas.....	165
3.3. Pacientes psicóticos sin alucinaciones auditivas.....	167
DISCUSIÓN	173
1. Discusión general.....	175
2. Limitaciones.....	185
CONCLUSIONES.....	189
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	193
GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	231

INTRODUCCIÓN

1. LA ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia es un trastorno común en todas las culturas, con una prevalencia del 1 % en la población humana (Jablensky, 2003). Esta supuesta categoría diagnóstica comprende una serie de cuadros clínicos caracterizados por alteraciones en las siguientes esferas: sensoperceptiva, cognitiva, ideativa y del humor, de la interacción sociofamiliar y de las funciones psíquicas básicas. De la combinación de estas alteraciones y de las diferencias de proporción entre ellas resultan pacientes con el mismo diagnóstico que poco se parecen entre sí.

Actualmente se considera que la esquizofrenia es una enfermedad de origen multifactorial en la que están involucrados factores genéticos y factores ambientales que constituirían elementos de vulnerabilidad. Los resultados obtenidos cuando se trata de buscar la etiopatogenia de la esquizofrenia son dispares. La búsqueda e identificación de estos elementos está dificultada por dos hechos fundamentales: por una parte porque nuestro conocimiento de la fisiología del cerebro es incompleta y por otra, porque los estudios se realizan seleccionando sujetos con el diagnóstico por criterios de consenso (DSM-IV o CIE-10).

Si bien las actuales clasificaciones de la esquizofrenia son útiles para el manejo clínico, pues comportan claves importantes para el tratamiento y el pronóstico, no lo son para la investigación biológica, ya que bajo un mismo diagnóstico se presentan diversidad de síntomas con probables correlatos biológicos diversos. Para afrontar el reto de encontrar los correlatos biológicos de lo que llamamos esquizofrenia se necesitan fenotipos que nos permitan definir de forma precisa qué estamos investigando.

Uno de los fenotipos más accesibles y cercanos a la clínica son los subtipos clínicos como la esquizofrenia I y II de Crow, los subtipos positivo o negativo, desorganizado, o los acercamiento dimensional o categorial a la esquizofrenia. Otro fenotipo lo constituyen las dimensiones de la personalidad: se han propuesto esquizotipia y esquizotaxia, situadas en un *continuum* con la normalidad. Pero tanto los subtipos clínicos como la personalidad son de dudosa validez biológica.

Por otro lado, las alteraciones neurofisiológicas (como las descritas en la onda p50 y en movimientos oculares) y las alteraciones detectadas mediante técnicas de neuroimagen (por ejemplo reducción del volumen en hipocampo, en circunvolución temporal superior e hipofrontalidad), tienen la ventaja de estar situados más cerca del genotipo, ser aplicables a modelos animales y poseer una gran validez biológica. Con todo, la especificidad con la esquizofrenia es baja. Esta baja especificidad es el mismo problema que plantean los déficits cognitivos tomados como fenotipos alternativos

(déficits globales, en la memoria de trabajo y en funciones ejecutivas o la disimetría cognitiva). Las ventajas del fenotipo cognitivo son la continuidad con la normalidad y el conocimiento de los mecanismos fisiológicos implicados. Existen fenotipos extremos como la historia familiar, el inicio precoz, las formas catatónicas o los alucinadores crónicos. Los hallazgos al respecto de estos fenotipos extremos son más consistentes, sin embargo, explican sólo una pequeña parte de todos los pacientes con esquizofrenia. Por último, la respuesta a un antipsicótico u otro, a pesar de proporcionar una idea acerca de los mecanismos de acción de los fármacos y de las implicaciones terapéuticas inmediatas que tiene, presenta la desventaja de carecer de una definición operativa de respuesta a la medicación (Sanjuán, 2006).

Desde nuestra perspectiva, para intentar afrontar el reto de encontrar correlatos biológicos en la esquizofrenia, nos vamos a centrar en dos aspectos esenciales de la sintomatología psicótica: las alteraciones perceptivas (alucinaciones auditivas) y las alteraciones en la respuesta emocional.

2. LAS ALUCINACIONES: SÍNTOMA CLAVE DE LAS PSICOSIS

Las alucinaciones, sobretudo las auditivas, constituyen uno de los síntomas clave dentro del diagnóstico de esquizofrenia. Sin embargo, pese a su indudable valor diagnóstico, no siempre indican la presencia de un trastorno mental, o dicho en otros términos, su aparición no está reservada en exclusiva a personas con trastornos mentales. Algunas personas sanas mentalmente pueden experimentarlas en ciertas situaciones, pueden ser provocadas bajo condiciones estímulares especiales. A pesar de los numerosos estudios que han profundizado en este fenómeno psicopatológico quedan aún muchos interrogantes por esclarecerse sobre el origen, la naturaleza y la respuesta al tratamiento. El interés de su estudio minucioso reside en la posibilidad de que esto permita establecer fenotipos con correlatos fisiológicos bien definidos.

Los análisis factoriales o análisis de grupo realizados en las distintas escalas de las alucinaciones sugieren que el factor emocional es el primero que permite diferenciar a los pacientes con alucinaciones crónicas (González y cols., 2006). En general, los investigadores que han estudiado el aspecto emocional de las alucinaciones han observado que en la fase aguda los pacientes muestran perplejidad y miedo hacia éstas, pero que en la fase de cronicidad la mayoría consiguen tolerarlas, e incluso algunos de ellos manifiestan curiosidad y las perciben como agradables (Sanjuán y cols., 2004; González y cols., 2006). Estos cambios coinciden con la respuesta a la medicación antipsicótica. Según estas investigaciones los antipsicóticos actúan modificando las características físicas y emocionales de la alucinación. En la mayoría de los pacientes, éstas no desaparecerán con el tratamiento (Miller, 1996). Algunos autores han sugerido que la acción antipsicótica servirá para soportarlas mejor, disminuyendo su repercusión emocional, pero sin hacerlas desaparecer del todo (Kapur, 2003). En un estudio reciente Reske y cols. (2007) observaron mejorías en la activación de las áreas responsables de la respuesta emocional en primeros episodios psicóticos tras 6 meses de tratamiento antipsicótico.

2.1 CONCEPTO

El diccionario de Psicología de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) define la alucinación como “*una falsa percepción sensorial que tiene un total sentido de realidad a pesar de la ausencia de un estímulo externo*”. La alucinación ha sido definida de diferentes maneras, a destacar entre las existentes, la reciente y completa definición de David A.S. (2004) que propone que es:

“Una experiencia sensorial que ocurre en ausencia de la correspondiente estimulación externa del órgano sensorial relevante, que tiene un significado suficiente de realidad como parecerse a una percepción verdadera, sobre la que el sujeto siente que carece de control voluntario directo y ocurre en estado de consciencia”.

Esta definición es una revisión y extensión de una propuesta de Slade y Bentall (1988) que desde una perspectiva cognitiva la definieron como:

- a) cualquier experiencia similar a la percepción que ocurre en ausencia de un estímulo apropiado,
- b) tiene toda la fuerza e impacto de la correspondiente percepción real y
- c) no es susceptible de ser dirigida ni controlada voluntariamente por quien la experimenta.

El autor matiza el primer criterio, ya que no tiene por qué existir ausencia total de estímulos del órgano sensorial (por ejemplo, el paciente puede oír voces mientras escucha la televisión). Especifica también el segundo, debido a que si la experiencia es sobrenatural como la voz de un poder sobrehumano, ¿con qué comparamos esta experiencia para decidir si es real sino tenemos un equivalente real? Por último, respecto a la falta de control sobre las mismas, parece un criterio demasiado exigente según la definición de Slade y Bentall, porque algunos pacientes alucinadores, mediante distintas estrategias de afrontamiento, son capaces de controlar estos síntomas y otros que son capaces de inducirlos mediante pensamientos o acciones.

El autor también matiza el hecho de que se produzcan en estado de consciencia, excluyendo los sueños muy vividos que podrían ser considerados como alucinaciones, concepto defendido previamente por otros autores (Aleman y de Hann, 1998).

Desde otro punto de vista, existen desde hace años estudios epidemiológicos en psicosis (Posey y Losch, 1983; Barrett y Etheridge, 1992) que entienden la alucinación como un fenómeno dimensional que puede aparecer en individuos normales. Debido a esta necesidad de diferenciar las alucinaciones en individuos sin enfermedad de las patológicas, Liester (1998), propone la siguiente matización: *“se considera que la alucinación está relacionada etiológicamente con un trastorno mental o físico y que no es experimentada o aceptada de forma habitual por otros miembros del grupo cultural”*.

La definición de alucinación que tenemos hasta el momento es incompleta y seguirá generando intensos debates en el futuro.

2.2. TIPOS DE ALUCINACIONES

Las alucinaciones pueden involucrar una amplia variedad de modalidades y tipos: auditiva, verbal, visual, olfativa, cinestésica, gustativa, táctil, musical, hipnagógica, hipnopómpica, o multimodal. Los fenómenos alucinatorios no se limitan a los trastornos psicóticos, sino que ocurren también en otras muchas situaciones (trastornos disociativos, duelo, privación sensorial, daños neurológicos, etc.). Así, su valor como indicador diagnóstico específico es muy limitado, ya que cualquier tipo de alucinación, a priori, puede aparecer en varios síndromes psiquiátricos o enfermedades neurológicas. Sin embargo, ciertos tipos de alucinaciones tienen connotaciones importantes para el diagnóstico, siendo algunas modalidades más específicas de determinados diagnósticos.

Las alucinaciones permiten hacer distintas clasificaciones según el criterio con el que deseamos operar (complejidad, temas o contenidos sobre los que versan y modalidad sensorial son los más usuales). Habitualmente, se ha escogido la esfera sensorial como el criterio de clasificación de los fenómenos alucinatorios que ocurren en las enfermedades psiquiátricas.

Las dos modalidades sensoriales en la que con más frecuencia se experimentan fenómenos alucinatorios son la auditiva y la visual. Los estudios de neuroimagen sugieren que las alucinaciones de una determinada modalidad suelen involucrar a las áreas cerebrales encargadas de procesar la información de esa vía sensorial (Braun y cols., 2003).

2.3. GRUPOS DE SUJETOS CON ALUCINACIONES

Las alucinaciones pueden ocurrir en diferentes grupos de poblaciones. Se pueden observar en pacientes con diferentes patologías psiquiátricas, como esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, trastornos afectivos, trastornos disociativos, trastornos límite de personalidad y trastornos conversivos. Además, también aparecen en los pacientes con enfermedades neurológicas (accidentes cardiovasculares, tumores cerebrales, traumatismos craneoencefálicos), enfermedades degenerativas (Demencia de cuerpos de Lewy, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer), y en pacientes con alteraciones sensoriales (síndrome de Charles-Bonnet, personas con pérdida parcial o total de la audición). Estas poblaciones difieren en las características fenomenológicas de las alucinaciones. Por ejemplo, las alucinaciones auditivas son más propias de las enfermedades psiquiátricas y las visuales más de las enfermedades neurológicas.

Según si el origen de las alucinaciones es más psicológico o biológico se pueden distinguir tres grupos: las observadas en pacientes psiquiátricos, las observadas en pacientes neurológicos y las observadas en pacientes con abuso de sustancias.

También se han descrito alucinaciones en sujetos no clínicos, lo que induce a pensar en las alucinaciones como un fenómeno dimensional más que categorial.

La presencia de las alucinaciones en otras patologías no psiquiátricas y su presencia en sujetos sin patología médica ni psiquiátrica pone en cuestionamiento dos aspectos, la posible especificidad de las alucinaciones para una posible patología y el concepto de que su presencia indique patología en el sujeto que las sufre.

A continuación nos centraremos en las alucinaciones auditivas.

2.4 LAS ALUCINACIONES AUDITIVAS

Son las alucinaciones más frecuentes en sujetos con trastornos psicóticos y las que serán objeto de nuestro estudio. Pueden variar en la forma y en el contenido. Adquieren normalmente dos formas: no verbales y/o verbales. Las no verbales han sido denominadas acoasmas y pueden ser sonidos primitivos (como ruidos, sonidos poco estructurados, campanas, motores, golpes, crujidos o truenos) u otro tipo de sonidos como cantos, lloros, risas o suspiros (Nayani y David, 1996 a; Watkins, 1998). Wernicke en 1900 denominó a las verbales, fonemas (citado en Hamilton, 1986) y suelen presentar un tono amenazante o imperativo en las psicosis esquizofrénicas. Por ejemplo, el paciente puede percibir voces que hacen comentarios a una tercera persona sobre los actos del enfermo.

Otros tipos de psicosis también pueden presentar alucinaciones. Las psicosis afectivas graves de tipo depresivo pueden acompañarse de alucinaciones verbales que suelen tener contenido imperativo o culpable (en especial, las alucinaciones en segunda persona) para el sujeto que las experimenta, siendo congruentes con el estado de ánimo hipotímico del paciente. Por el contrario, los episodios maníacos se pueden acompañar de alucinaciones verbales de contenido agradable o de grandiosidad congruentes con el estado expansivo del paciente.

Es importante anotar que el contenido de las alucinaciones puede influir directamente en el comportamiento del paciente y provocar conductas bizarras, destructivas, o suicidas. Pese a que en la mayoría de ocasiones las alucinaciones provocan malestar y angustia (Johns y cols., 2002), algunas veces resultan

tranquilizadoras y no molestan al paciente (Close y Garety, 1998; Copolov y cols., 2004; Johns y cols., 2002; Sanjuán y cols., 2004).

Según la localización, las voces pueden oírse dentro o fuera de la cabeza (Nayani and David, 1996 a) y los pacientes también pueden precisar desde donde perciben la fuente (arriba, abajo, enfrente). En algunos casos no hay una fuente específica y el paciente puede decir que llega desde el cielo o desde una parte distante del universo (Watkins, 1998). Otros pacientes localizan las voces dentro de su cabeza, algunos las describen como su propio pensamiento y otros refieren que las oyen desde sus orejas. No existe evidencia de que la localización de las alucinaciones tenga una relación con factores demográficos, clínicos, estructurales o de otro tipo (Copolov y cols., 2004). Existen otras características relevantes, como que puedan escucharse con nitidez o vagamente, el ser pobres en detalles, prolijas, o que lleguen a convertirse en un auténtico discurso.

El estudio de las características fenomenológicas de las alucinaciones puede proporcionar importante información sobre el paciente, mejorar la relación médico-paciente, ayudar a individualizar el tratamiento y aportar información sobre los cambios en la evolución del estado mental y emocional del paciente.

Existen diferentes escalas para el estudio específico de las características de las alucinaciones (p.ej., frecuencia, control, respuesta emocional, localización, características físicas) que las escalas utilizadas generalmente en la esquizofrenia no incluyen. En esta tesis se ha utilizado la escala de evaluación de síntomas psicóticos para alucinaciones auditivas (PSYRATS) para el estudio de las alucinaciones auditivas (Haddock y cols., 1999; González y cols., 2004).

2.4.1 HACIA UN MODELO DE LAS ALUCINACIONES AUDITIVAS

En la actualidad se desconoce cuál es la etiología y la patofisiología de las alucinaciones. Existen modelos que, desde distintas perspectivas, intentan dar una posible explicación de su origen.

MODELOS SOCIALES-CULTURALES

Los estudios epidemiológicos señalan que las alucinaciones auditivas pueden existir en la población general (Strauss, 1969; van Os y cols., 2000; 2001). Existen sujetos normales que tienen experiencias alucinatorias y no necesitan acudir a los servicios médicos o psiquiátricos. Por ejemplo, Posey y Losch (1983) encontraron en una comunidad de 375 estudiantes que el 71% había tenido una experiencia al menos corta de oír voces durante los periodos de insomnio y el 39% de ellos había escuchado en algún momento voces (normalmente, sus pensamiento en voz alta) ocasionales durante periodos de debilidad.

La escala de Launay-Slade para alucinaciones mide la predisposición a experimentar alucinaciones (Launay y Slade, 1981). Bentall y Slade (1985) y Young y cols. (1986) administraron una versión modificada de esta escala a 136 y 203 estudiantes, respectivamente. Ambos estudios encontraron que una considerable proporción de sujetos puntuaban en los síntomas positivos de Schneider, es decir, los sujetos referían oír una voz que explicaba sus pensamientos en voz alta.

Los estudios que evalúan la experiencia alucinatoria en grupos de estudiantes usan cuestionarios. De estos estudios se pueden extraer conclusiones consistentes y se observa que existe una proporción no despreciable de individuos que experimentan alucinaciones alguna vez en su vida. Pocos estudios han evaluado la prevalencia de las alucinaciones en la población adulta.

Sidgewick y cols. (1894) entrevistaron a 17.000 adultos, excluyendo a sujetos con enfermedad mental o física, usando una entrevista estándar. Cerca del 8% de los hombres y el 12% de las mujeres refirieron haber tenido al menos una experiencia alucinatoria en sus vidas. En un estudio posterior, West (1948) distribuyó un cuestionario en la misma área que el que se utilizó en el estudio de Sidgewick. De los 1.519 sujetos que contestaron, 217 (14.3%) refirieron haber tenido alucinaciones. Con el primer cuestionario moderno de alucinaciones, McKellar (1968) valoró a 500 sujetos normales y 125 (25%) de ellos refirieron al menos una experiencia alucinatoria. Tien, mediante el programa NIMH Epidemiologic Catchment Area Program (ECA), recopiló información en Estados Unidos entre 1980-1984. En el programa se entrevistó a 18.572 residentes de la comunidad usando la *NIMH Diagnostic Interview Schedule* (DIS). La prevalencia de las alucinaciones (no relacionadas con drogas ni problemas médicos)

en esta muestra fue del 10% en hombres y del 15% en mujeres y los porcentajes fueron similares para las diferentes modalidades (visuales, auditivas y táctiles). Es más, las proporciones de alucinaciones que no causaban malestar ni alteración funcional eran mayores que las que si se asociaban (Tien, 1991).

Romme y cols. (1992) realizaron unas encuestas sobre las alucinaciones auditivas en un grupo de 450 personas que respondían a una solicitud por televisión. El 67% de los 173 sujetos que contestaron a la encuesta no recibían tratamiento psiquiátrico. Barrett y Etheridge (1992) observaron que entre el 30 y el 40% de una muestra de 586 estudiantes de un colegio oían voces y casi la mitad de ellos indicaban que la experiencia ocurría al menos una vez al año. Estos resultados no se correlacionaban con psicopatología.

En un estudio reciente, Escher y cols. (2002) seleccionaron a 80 adolescentes que oían voces sin tener ningún diagnóstico psiquiátrico e hicieron un seguimiento de los mismos durante tres años. Para estos autores las estrategias de afrontamiento y el componente emocional en la forma de vivir las voces serían un factor esencial en la aparición posterior de un síndrome psicótico. En otro interesante estudio, Jenner y van de Willige (2005) obtuvieron de una muestra de 3.605 niños de entre 7 y 8 años, que el 8.7% referían voces que no podían controlar y que les provocaba sufrimiento. Éstas, además, estaban asociadas a trastornos de la conducta tanto en los niños como en sus padres.

Según este modelo, debemos entender las alucinaciones como un fenómeno dimensional que arranca en la normalidad.

Además de la prevalencia en la población normal, se ha observado que las alucinaciones aparecen en todas las culturas con una prevalencia semejante (Al-Issa, 1977). Sin embargo, varios estudios han observado que la incidencia de los síntomas psicóticos es mayor en inmigrantes y en minorías étnicas comparado con la población nativa (Cantor-Graae y cols., 2005). Han sido descritas diferencias étnicas en la presentación clínica, el curso de la enfermedad y la evolución (Morgan y cols., 2006). La cultura, además, influye claramente en el contenido de la alucinación, en la interpretación que hace el sujeto y la sociedad y, por tanto, en la repercusión social de las mismas. Por ejemplo, en sociedades de indios nativos de Norteamérica la satisfacción que el individuo refiere tras la alucinación es totalmente opuesta al humor exaltado (agitación, depresión, ansiedad, euforia) que experimentan los sujetos blancos bajo la influencia de los tóxicos (Wallace, 1959). Además, las actitudes y creencias sobre las alucinaciones pueden jugar un cierto papel en la consideración de estos síntomas como normales o patológicos (Al-Issa, 1995).

MODELOS PSICOLÓGICOS

Los modelos propuestos son los siguientes:

MODELO DE LAS REPRESENTACIONES MENTALES EN IMÁGENES

Se derivan de la investigación existente sobre la imagen mental e intentan establecer un vínculo entre la calidad de la imagen mental y la alucinación. La distinción entre imagen mental y alucinación es difícil de hacer; se consideran dos tipos de experiencia existentes en un continuo en el que son dimensiones fundamentales la intensidad y el grado de control sobre la percepción. Desde esta perspectiva, se podría conceptualizar la alucinación como la exageración de la imagen. Autores como Mintz y Alpert (1972) argumentaron que los sujetos alucinadores tienen imágenes mentales de una intensidad anormalmente alta, pero una deficiente capacidad de comprobar la realidad, de distinguir entre lo real y lo imaginario. La cuestión de si los alucinadores tienen o no imágenes mentales anómalas sigue siendo objeto de controversia en la actualidad pues existen estudios más actuales (Evans y cols., 2000; Aleman y cols., 2002; Aleman y cols., 2003; Sack y cols., 2005) que no encuentran relación entre imagen mental y alucinación.

MODELO DE LA SUBVOCALIZACIÓN O HABLA INTERNA

Son aquellos que establecen una relación entre las alucinaciones auditivas y la subvocalización. Se fundamentan en las evidencias de que el habla interiorizada se acompaña la mayor parte de las veces de subvocalizaciones, es decir, de actividad en los músculos responsables del habla que, en ocasiones, acompaña al pensamiento verbal (Sokolov, 1972). Las teorías de la subvocalización disfrutaban de algún apoyo empírico procedente de casos clínicos y de estudios de Electromiografía (EMG) (Gould, 1950).

Las investigaciones con personas congénitamente sordas con esquizofrenia apoyan la teoría de habla interna pues han encontrado que estos pacientes afirman oír voces hablando por lenguaje de señas. Según Frith (1992), las personas sordas suelen tener capacidad para hablar aún cuando ésta sea deficiente o difícil de entender, por lo que las alucinaciones del sordo pueden estar basadas en habla interna.

MODELOS NEUROCOGNITIVOS

Para los modelos neurocognitivos la clave estaría en un déficit en el procesamiento de la información, bien por un filtraje erróneo de los estímulos o bien por una atribución incorrecta del origen. Los modelos más recientes asumen que las alucinaciones están relacionadas con un proceso metacognitivo particular, llamado, falsa atribución de los acontecimientos privados. Estos acontecimientos privados pueden incluir: imágenes propias, habla propia, voces, pensamientos intrusivos, sueños vividos, o sensaciones corporales. Desde diferentes perspectivas se ha intentado explicar esa falsa atribución, siendo lo más defendido en la literatura: la incorrecta atribución del habla interna, la existencia de problemas en la monitorización de la fuente y la relación entre las alucinaciones y las creencias. A continuación se expondrá de forma más detallada estos modelos.

FALSA ATRIBUCIÓN DEL HABLA INTERNA

Existe cierto consenso en la literatura que las alucinaciones se producen cuando el individuo atribuye incorrectamente el habla interna a una fuente externa o ajena a su propia persona (Bentall, 1990; Frith, 1992; Hoffman, 1986). Según Bentall (2000) “habla interna” es el diálogo interno que uno usa para regular su propia conducta.

El desarrollo del habla interna en los niños fue descrito por Lev Vygotsky (1962) y Alexander Luria (1981). Según sus teorías la adquisición del habla interna ocurre sobre los 3 años. Al principio los niños se ordenan en voz alta, es decir, responden a las instrucciones de otros en voz alta. Posteriormente los niños aprenden a internalizar estas instrucciones, resultando el habla interna en el adulto. Pero este discurso no es siempre interno en la edad adulta (Bentall, 2003). Por ejemplo, en situaciones de estrés o soledad el habla interna se suele externalizar.

En conclusión, podemos decir que el habla interna es un diálogo con uno mismo que puede ser, público o privado, según la edad y los factores ambientales.

El habla interna en los adultos se acompaña de subvocalizaciones en los músculos responsables del habla (McGuigan, 1978). Algunos estudios han demostrado que las alucinaciones auditivas se acompañan de subvocalizaciones (Gould, 1948; 1949; Green y Preston, 1981). Otros estudios han observado que el inicio del registro de la subvocalización coincide con el inicio de la alucinación (Green y Kinsbourne, 1990; Inouye y Shimizu, 1970; McGuigan, 1966).

Algunos autores especularon que las alucinaciones podrían ser suprimidas si se ocupaban los músculos responsables del habla de alguna manera (directamente o con una tarea verbal). Esta hipótesis se confirmó en estudios posteriores (Gallagher y cols., 1994; Margo y cols., 1981). Margo y cols. (1981) sometieron a los pacientes con alucinaciones auditivas a tres condiciones: condición control (sin auriculares), condición de restricción sensorial (con auriculares pero sin ningún estímulo) y otras condiciones donde los pacientes escuchaban, por ejemplo, una conversación interesante. Tras el experimento se les preguntaba por sus voces. Los pacientes refirieron oír menos sus voces cuando escuchaban una conversación interesante que en las otras dos condiciones. Estos resultados fueron replicados por Gallegher en 1994.

Siguiendo esta línea, los estudios de neuroimagen muestran activación en las áreas responsables del lenguaje durante las alucinaciones auditivas, que en la mayoría de los sujetos se localiza en el hemisferio izquierdo. Estos estudios aportan evidencia sobre que el habla interna puede ocurrir simultáneamente con las alucinaciones auditivas y, se puede concluir, que las alucinaciones reflejan el juicio erróneo del individuo sobre la fuente y la localización de su propio lenguaje.

En contra de esta teoría hay estudios que no encuentran que las alucinaciones auditivas se asocian a la activación de áreas relacionadas con el lenguaje (Copolov y cols., 2003; Lennox y cols., 1999; Lennox y cols., 2000; Shergill y cols., 2000; Shergill y cols., 2001; Silbersweig y cols., 1995; Van de Ven y cols., 2005).

Además, de estos estudios no se puede concluir porqué los pacientes hacen una falsa atribución de su habla en forma de alucinaciones auditivas. Concretamente estos estudios sobre el habla interna no dan una explicación del proceso cognitivo responsable de la falsa atribución.

Por otro lado, modelos cognitivos recientes han propuesto una solución a esta limitación haciendo una distinción entre déficit y sesgos cognitivos. Según Bentall (1995; 1996), un déficit cognitivo ocurre cuando se produce una disrupción de una función cognitiva específica. Por ejemplo, problemas en la memoria de trabajo o atención. Se estudian mediante tareas neutras y son debidos a anormalidades neurobiológicas. Por otra parte, los sesgos cognitivos se producen cuando unas formas de información se procesan en preferencia a otras. Se estudió mediante tareas relevantes emocional y personalmente. Por ejemplo, la preferencia por información negativa en pacientes deprimidos o de palabras relacionadas con su enfermedad en pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo (limpieza, contaminación).

Algunos autores han argumentado que la atribución incorrecta de información interna a fuentes externas refleja un déficit cognitivo estable (David, 1994; Frith, 1987; Garety y cols., 2001; Hemsley, 1993; Hoffman, 1986). Localizando el fallo en una estructura o mecanismo del sistema. Por otra parte, otros autores han postulado que se debe a un déficit cognitivo y a un sesgo (Bentall, 1990; Morrison y cols., 1995) eso es, que factores “bottom-up” (fallos en un proceso cognitivo) y factores de “top-down” (sesgos cognitivos) son responsables de las alucinaciones.

MODELO BASADOS EN DÉFICIT COGNITIVO

Ralph Hoffman y sus colaboradores (Hoffman, 1986; Hoffman y Rapaport, 1994) sugirieron que había una relación entre el lenguaje incoherente y las alucinaciones auditivas. Estos autores propusieron que el lenguaje de los pacientes con esquizofrenia es incoherente porque palabras y frases no relacionadas con el tema sobre el que el paciente tiene intención de hablar, aparecen insertadas al azar en el discurso del paciente. Además, esas palabras incoherentes son percibidas por el paciente como ajenas. Siguiendo esta propuesta, estas frases ajenas, son la base de las alucinaciones. Esta propuesta parece sugerir que dos déficit cognitivos son los responsables de la aparición de las alucinaciones, la falta de inhibición y las dificultades para la planificación del discurso. La inhibición se refiere a la idea de que el paciente con esquizofrenia tiene especial sensibilidad hacia la aparición de ideas y estímulos. La planificación del discurso se refiere a la dificultad del paciente para planificar lo que quiere decir. En conclusión, la consecuencia de ambos déficit formales es que el paciente es invadido por ideas intrusivas irrelevantes y pensamientos durante la conversación, y que además existe una discrepancia entre lo que el paciente dice o piensa y lo que intenta decir o pensar. En los artículos más recientes de estos autores (Hoffman y cols., 1999) intentan enfatizar más en la importancia del déficit en la percepción del habla que en los errores en la planificación del discurso.

Otra hipótesis interesante sería la planteada por Frith (1987; 1992) que propuso un fallo en la monitorización o en la automonitorización de los actos. Según su propuesta, errores en la automonitorización pueden provocar que acciones generadas internamente sean atribuidas a un origen externo. En el caso de las alucinaciones sería una incorrecta atribución del habla interna por un fallo en el reconocimiento de la fuente. En los estudios que han analizado esa hipótesis (Johns y McGuire, 1999; Nayani y David, 1996; Johns y cols., 2001) se observa que los pacientes con esquizofrenia comenten más errores cuando tienen que determinar de quién es la voz que escuchan que los controles. Además, cuando se compara pacientes con esquizofrenia alucinadores con no alucinadores, obtienen peores puntuaciones los alucinadores, pero sólo cuando las alucinaciones auditivas están presentes (Johns y

cols., 2006). Otros estudios no replican estos resultados (Versmissen y cols., 2007). Allen y cols. (2004; 2006) cuestionaron también estos resultados, dado que en sus estudios observaron que las alteraciones de la auto monitorización se relacionaban tanto con las alucinaciones como con los delirios.

Las limitaciones de estos modelos son las siguientes: no cuentan con las variaciones culturales e históricas en la forma, contenido y prevalencia de las alucinaciones. Si las alucinaciones son debidas a déficit cognitivos solamente, no deberían presentar variaciones culturales ni por periodos históricos. Tampoco aportan explicaciones a la influencia de agentes externos como el estrés o la emoción en la formación de la alucinación.

Las creencias también están involucradas en la aparición de las alucinaciones, pero no son específicas de este síntoma.

MODELOS QUE INCLUYEN DÉFICIT Y SEGOS COGNITIVOS

Se exponen a continuación los modelos de Bentall y Morrison:

MODELO DE BENTALL (1990)

Bentall (1990) propuso que las alucinaciones podían explicarse como un fallo en un aspecto específico de la monitorización de la fuente, concretamente en la habilidad de discriminar entre hechos externos (reales) e internos (imaginarios) (Johnson y cols., 1981; Johnson y cols., 1993), proceso llamado monitorización de la realidad y, también, revelan un sesgo específico en atribuir los propios pensamientos como externos. Concretamente este sesgo de monitorización parece relacionado con un déficit cognitivo y la relevancia emocional del estímulo en tareas de monitorización de la fuente. Estos hallazgos parecen confirmar que una codificación incorrecta de la relevancia emocional del estímulo puede provocar un fallo en la monitorización del lenguaje (Johnson y cols., 1996) y un incremento en los errores de localización de la fuente. Varios estudios han mostrado que la carga emocional provoca más o menos fallos en la auto-monitorización (van't Wout y cols., 2004; Delespaul y cols., 2002).

Se han encontrado importantes limitaciones a esta hipótesis, porque varios trabajos no han mostrado relación entre las alucinaciones y la tendencia a no recordar hechos generados internamente como externos (Larøi y Woodward, 2007).

MODELO DE MORRISON (1995)

Morrison y cols. (1995) parten de la suposición de que las cogniciones internas son incorrectamente atribuidas a un origen externo, pero su explicación para la falsa atribución, es que las alucinaciones tienen relación con los pensamientos intrusivos que en relación con factores motivacionales esos pensamientos intrusivos se externalizan. Se forman las llamadas creencias metacognitivas, que se generan cuando el pensamiento intrusivo choca con las creencias de los sujetos creándose una situación de arousal y provocando la externalización del pensamiento intrusivo. Varios estudios apoyan esta hipótesis (Morrison y Wells, 2003) y, otros lo relacionan también con los delirios (Larøi y Van der Linden, 2005a) y en otro tipo de pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo (García-Montes y cols., 2006).

Finalmente, otros procesos cognitivos, tales como la inhibición y la memoria contextual también pueden estar involucrados en el desarrollo y el mantenimiento de las alucinaciones.

MODELOS NEUROBIOLÓGICOS

Dentro de estos modelos destacan el propuesto por los autores Aleman y Larøi junto con el de Sanjuán y colaboradores.

MODELO PROPUESTO POR ALEMAN Y LARØI (2008)

Estos autores proponen un modelo multidimensional y multifactorial. Este modelo incorpora la riqueza fenomenológica de las alucinaciones, identifica las diferentes alteraciones cognitivas, emocionales y neurales, incluye las alucinaciones de diferentes grupos clínicos y considera los aspectos culturales. En el se integran propuestas de Manford y Andermann (1998), Behrendt y Young (2004), Bentall (1990), Grossberg (2000) y Hoffman y McGlashan (2006). También incluye conceptos propuestos por Frith (1992) y Collerton y cols. (2005).

Se proponen cuatro vías cognitivas (o la combinación de éstas) que pueden contribuir en la fisiopatología de la experiencia perceptiva anómala. Las dos primeras vías tienen más relación con las alucinaciones de origen orgánico. En cambio, las vías tercera y cuarta tienen más relación, según estos autores, con el resto de alucinaciones, tanto las inducidas por sustancias, las propiamente psicóticas y las experiencias alucinatorias en sujetos sanos.

1. **Liberación del fenómeno por lesiones en las vías sensoriales o en el sistema de atención:** La capacidad de generar alucinaciones se localiza en el córtex de asociación y, esta capacidad puede liberarse por lesiones o pérdida de inputs cortico-corticales y alteraciones en el sistema de activación reticular (tronco del encéfalo y tálamo). En este modelo, la liberación de alucinaciones proviene de lesiones en las vías sensoriales que reciben el estímulo o en las vías de conexión de las áreas que procesan la experiencia sensorial.

2. **Actuación de procesos irritativos en áreas corticales que procesan la información perceptiva:** La alucinación causada por activación espontánea de las áreas corticales sensoriales fue descrita en la epilepsia. Las alucinaciones se producirían por alteraciones en la corteza sensorial primaria, como alteraciones metabólicas que causarían irritación en los tejidos cercanos. Según este modelo, los procesos irritativos producirían por una activación aberrante de las áreas responsables de la modulación de la experiencia sensorial.

3. **Foco atencional:** Crick (1984) propuso que el núcleo reticular talámico actuaba como el centro responsable de la atención hacia ciertas características del entorno y el responsable de la intensificación de esas características. El tálamo es un nodo importante en la red que determina la atención selectiva, formado por el córtex prefrontal, el parietal y el tálamo (Kastner y Ungerleider, 2000). Se especula que una fuerte activación del tálamo (foco atencional) sin la presencia de un estímulo puede producir una experiencia sensorial y podría explicar el carácter involuntario de las alucinaciones. Esta fuerte activación podría producirse por anomalías en los neurotransmisores, por alteraciones en las aferencias sensoriales o por un input aberrante desde las áreas frontales (ver explicación completa en el próximo párrafo). El sistema talámico-reticular está fuertemente relacionado con las alucinaciones hipnagógicas e hipnopómpicas.

4. **Vías cognitivas:** Responsables de la generación de estados afectivos, de los mecanismos de regulación de la percepción y de funciones metacognitivas (monitorización de la fuente). Estas vías tienen una gran importancia en la generación de las alucinaciones en la población normal y en los pacientes psicóticos.

a. **Emoción y motivación:** La idea es que los estados afectivos (estrés y ansiedad) influyen negativamente en los sistemas de monitorización, ocasionando la atribución externa de fenómenos generados internamente, con influencia también de factores como las expectativas perceptivas. Existen evidencias de que los factores emocionales pueden modular la auto-monitorización verbal (Johns y cols., 2001; Seal y cols., 1997) y la determinación del origen de la fuente (Baker y Morrison, 1998; Larøi y cols., 2004). En estudios de neuroimagen se ha detectado que el estado afectivo puede influir en la percepción y la imaginación y se observa que la activación de la amígdala en respuesta al estímulo emocional puede provocar la activación de áreas perceptivas (Dolan, 2002). Así pues, el estado emocional puede modular las áreas primarias de percepción por mecanismos descendentes. Mohanty y cols. (2005) observaron que la activación de la amígdala puede provocar alucinaciones en sujetos normales con tendencia a alucinar. Aleman y Kahn (2005) propusieron que, un aumento de la activación de la amígdala puede estar asociado a los síntomas positivos y, una disminución de la actividad, puede asociarse a los síntomas negativos.

Respecto a los factores descendentes (*top-down*) podemos decir que se trata de la influencia que ejerce el conocimiento previo, es decir, las expectativas perceptuales y la atención sobre la percepción. Se hipotetiza que una excesiva activación de tales factores podría activar las áreas responsables de la experiencia sensorial. Esta experiencia adquiriría características de realidad debido a una excesiva modulación de factores descendentes y sería fácilmente confundible con verdaderas percepciones. Estos factores activan áreas primarias sensoriales. La activación del tálamo también ha sido observada en estudios funcionales en conexión con áreas prefrontales (Zikopoulos y Barbas, 2006), quienes han sugerido conexiones entre áreas frontales y talámicas que tienen la función de seleccionar los signos relevantes. Al mismo tiempo, el incremento de la activación de áreas perceptivas (p.ej. área de Wernicke) desde áreas frontales (área de Broca) puede afectar al núcleo reticular por medio de las proyecciones corticotalámicas originadas en el córtex de asociación sensorial. Se observa aquí una interconexión entre mecanismos descendentes y las áreas responsables de la atención. Desde esta perspectiva, se postula que un incremento de los factores descendentes puede ocasionar una activación espontánea de las representaciones sensoriales sin que exista un estímulo sensorial externo (Hoffman y McGlashan, 2006).

b. Funciones metacognitivas (monitorización): La monitorización se refiere a la capacidad para decidir si un fenómeno es externo o interno. En la figura 2 se observa que existen dos tipos de representaciones perceptivas: las imágenes internas y las percepciones ascendentes (*bottom-up*). La línea vertical divide las imágenes de las percepciones y simboliza el límite en la clasificación entre el fenómeno percibido como de origen interno o externo. La clasificación de uno u otra forma depende de dos características: la intensidad y el sentido de realidad. La intensidad de la percepción, que en lo real es muy claro y rico en detalles y, en lo imaginativo, es más difuso. El sentido de realidad también depende de lo que esperamos y de nuestro conocimiento previo (factores descendentes). Los errores en la monitorización del propio pensamiento podrían ser la causa de la clasificación incorrecta. Existen dudas de si estos errores pueden causar las alucinaciones. Y está todavía menos claro, como nuestra propia habla, o nuestros recuerdos pueden transformarse en experiencias sensoriales con calidad de percepción sólo por realizar una clasificación incorrecta, situándola en un medio externo (Behrendt y Young, 2004). Sin embargo, se cree que cuando los mecanismos descendentes están hiperactivados, se producen sesgos que podrían contribuir en la decisión y ocasionar un juicio erróneo. Las alucinaciones han sido asociadas a errores en la auto-monitorización. Según estudios previos, existen áreas relacionadas con la monitorización de los sucesos, estas áreas son: el córtex cingulado anterior (Frith, 1992), el córtex premotor y la circunvolución temporal superior (McGuire y cols., 1996).

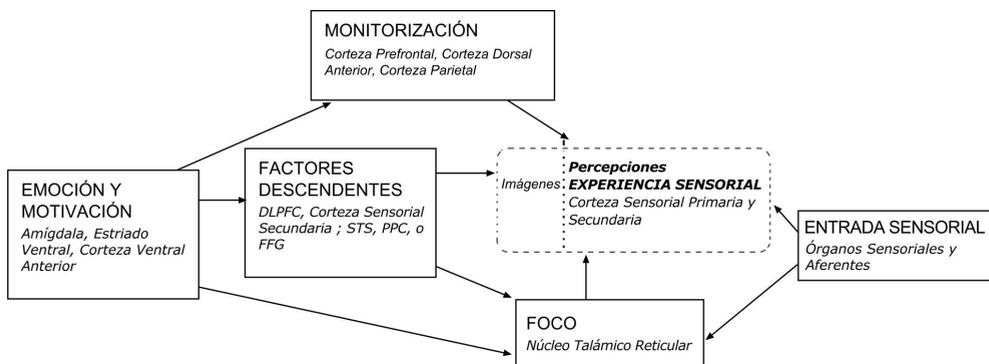


Figura 1. Esquema modificado del modelo propuesto por Aleman y Larøi, 2008. Extraído del libro *Hallucinations: The science of idiosyncratic perception*. APA: Washington.

MODELO PROPUESTO POR SANJUÁN Y COLABORADORES

Los autores proponen un modelo etiopatogénico de las alucinaciones, centrándose principalmente en las auditivas por ser consideradas como las más específicas de la patología psiquiátrica. En este modelo se describen alteraciones a nivel de las áreas responsables de la percepción sensorial de los estímulos (tálamo y áreas sensoriales primarias), de las áreas responsables del lenguaje (lóbulo temporal) y de las áreas responsables de la respuesta emocional (córtex prefrontal, cíngulo y amígdala). Además, estos autores incluyen dentro de su modelo las posibles alteraciones genéticas que pueden predisponer al fenómeno de oír voces, tanto a nivel de alteraciones en algunos genes relacionados con el lenguaje como los relacionados con la respuesta emocional.

Podemos subdividir las alteraciones cognitivas en dos mecanismos fundamentales:

1. Por un lado, los sujetos tendrían una predisposición a 'oír voces'. Esta predisposición se relacionaría con alteraciones a dos niveles:

-Los sujetos presentarían alteraciones en las vías aferentes responsables de la recepción del estímulo y en el tálamo, que es considerado como una estación integradora de la información sensitiva (excepto olfatoria, que probablemente se integre a un nivel inferior con el gusto y otras sensaciones), motora, mantenimiento y regulación de la conciencia, atención y memoria (Schmahmann, 2003). Estas alteraciones podrían ser las responsables de presencia de alucinaciones de diferentes modalidades. Algunos estudios han implicado al tálamo en el fenómeno alucinatorio (Sim, 2006). Se han encontrado alteraciones en los metabolitos del tálamo, concretamente una disminución de la ratio NAA/Co en el tálamo derecho en pacientes con esquizofrenia y alucinaciones auditivas en comparación con pacientes con esquizofrenia sin alucinaciones auditivas y sujetos sanos y una disminución bilateral comparando pacientes con esquizofrenia y sujetos sanos (Martínez-Granados y cols., 2008).

-Además encontraríamos alteraciones en las áreas implicadas en el procesamiento del lenguaje, que serían las responsables de la presencia de las alucinaciones auditivas en forma de voces que son más específicas de la psicosis, pero no patognomónicas. A nivel estructural y funcional se han encontrado alteraciones en el lóbulo temporal en los sujetos con alucinaciones auditivas (García-Martí y cols., 2008; Martí-Bonmatí y cols., 2007). A nivel genético, se ha encontrado una vulnerabilidad genética que implica variaciones en genes relacionados con el lenguaje (FoxP2), provocando alteraciones funcionales en los mecanismos de la regulación motora del lenguaje (Sanjuán y cols., 2005; Sanjuán y cols., 2006).

2. Por otro lado, este componente por sí mismo, no sería suficiente para la aparición de las voces características de la psicosis, sino más bien el responsable del proceso alucinatorio que puede aparecer en sujetos con diferentes patologías y en población no clínica. Además sería necesario que esas voces provocaran una respuesta emocional anormal y, sobre todo, que éstas se vivieran como extrañas al sujeto. Este es el aspecto de divergencia con el modelo propuesto por Aleman y Larøi (2008), ambos modelos proponen una alteración en la respuesta emocional a las alucinaciones auditivas. Aleman considera que esa alteración puede ocasionar alucinaciones tanto en sujetos con patología psiquiátrica como en población normal, pero Sanjuán destaca este aspecto como característico de la psicosis.

Esta vulnerabilidad a una respuesta emocional anómala y a una falsa atribución estarían implicados (entre otros) variaciones en los genes CCK-AR (Sanjuán y cols., 2004; Toirac y cols., 2007) y en los genes de la regulación del sistema serotoninérgico, en particular, el 5-HTT (Sanjuán, J., Rivero, O. y cols., 2006). La variabilidad en estos genes implicaría una alteración en la activación de las áreas responsables del procesamiento emocional (amígdala, cíngulo, córtex prefrontal), provocando finalmente la respuesta emocional psicótica. Los antipsicóticos actuarían sobre esta anormal respuesta emocional y no sobre el fenómeno alucinatorio en sí. La atribución del origen de las voces como externas al sujeto implicaría alteraciones en el córtex prefrontal derecho.

Por último, los factores culturales y de aprendizaje de cada sujeto serían esenciales en el contenido de las alucinaciones y en el grado de repercusión (desajuste) social que provocan a corto y a largo plazo. Creemos que este modelo permite explicar por qué algunos sujetos de población general pueden tener la experiencia de oír voces sin llegar a sufrir un cuadro psicótico (tendrían una vulnerabilidad específica al fenómeno alucinatorio). También puede explicar por qué muchos sujetos psicóticos no tienen la experiencia alucinatoria (poseerían una vulnerabilidad específica a una anormal respuesta emocional).

En la figura 2 se esquematiza el modelo propuesto.

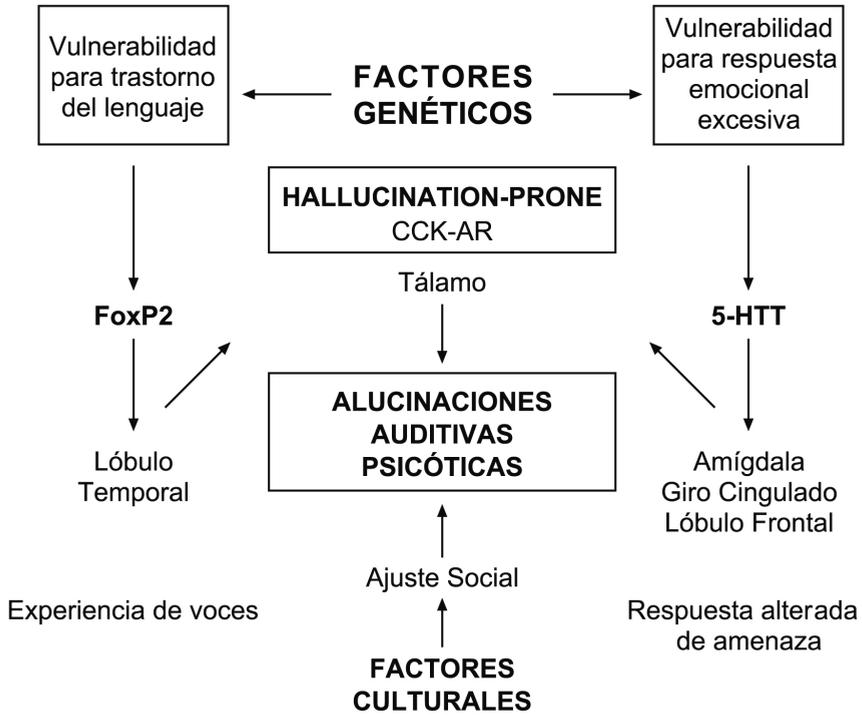


Figura 2. Modificada del modelo propuesto por Sanjuán J. (2006)
Revista de Neurología.

2.4.2 HALLAZGOS EN NEUROIMAGEN EN LAS ALUCINACIONES AUDITIVAS

La introducción de técnicas de neuroimagen estructurales y funcionales (RMf y Tomografía por emisión de positrones (PET)) se ha labrado una posición única en la caracterización de las vías del procesamiento cerebral de las alucinaciones auditivas.

A continuación resumiremos en tablas los principales hallazgos en los estudios de neuroimagen estructural y funcional que han permitido investigar lo que sucede en el cerebro de los sujetos que sufren alucinaciones.

2.4.2.1. ESTUDIOS ESTRUCTURALES

TABLA 1. Resumen de los principales estudios de resonancia magnética estructural centrados en esquizofrenia y alucinaciones auditivas

AUTOR / AÑO	MUESTRA	EVALUACIÓN CLÍNICA	TÉCNICA RM	ASOCIACIÓN CON AA
Barta y cols. (1990)	15 varones, SQZ medicados. 15 Controles	Escala SAPS retrospectiva	ROIs	Reducción GTS izquierdo
Culberg y Nyback (1992)	33 pacientes con esquizofrenia		Tomografía computerizada	Asociación con el tamaño del tercer ventrículo
DeLisi y cols. (1994)	85 primeros episodios 40 Controles	SADS	ROIs	Sin asociación con el tamaño o la lateralización del planum temporal o GTS.
Zipursky y cols. (1994)	22 varones SQZ crónicos. 20 Controles	BPRS	ROIs	Sin asociación con el GTS o el hipocampo
Flaum y cols. (1995)	166 pacientes del espectro psicótico	CASH	ROIs	Reducción GTS izquierdo
Noga y cols. (1995)	14 SQZ 14 Controles	Escala SAPS retrospectiva	ROIs	↓ Cingulado anterior izquierdo, sin significación después de la corrección de Bonferroni
Cowell y cols. (1996)	91 pacientes del espectro psicótico 114 controles		ROIs	No asociación con GTS

AUTOR / AÑO	MUESTRA	EVALUACIÓN CLÍNICA	TÉCNICA RM	ASOCIACIÓN CON AA
Marsh y cols. (1997)	56 varones, SQZ crónicos 52 Controles	BPRS	ROIs	Sin asociación con GTS.
Havermans y cols. (1999)	30 SQZ - 15 con AA - 15 sin AA 17 Controles	BPRS	ROIs	Sin asociación con GTS ni otras estructuras del lóbulo temporal
Levitan y cols. (1999)	30 SQZ con historia de AA.	SAPS	ROIs	↓ GTS anterior izquierdo
Rajarethinam y cols. (2000)	20 varones con esquizofrenia 20 Controles	BPRS	ROIs	↓ GTS anterior izquierdo
Matsumoto y cols. (2001)	40 primeros episodios 40 Controles	PANSS	ROIs	↓ Sustancia gris GTS derecho
Rossell y cols. (2001)	71 varones SQZ - 42 con AA - 29 sin historia de AA 33 Controles	SAPS	ROIs	Sin asociación con áreas del cuerpo caloso.
Rajarethinam y cols. (2001)	20 SQZ 20 Controles	BPRS	ROIs	↓ Hipocampo anterior izquierdo
Shapleske y cols. (2001)	74 SQZ (30 sin y 44 con AA) 32 Controles	SAPS	ROIs	Asimetría en la cisura de Silvio (más severo en el lado izquierdo)
Shapleske y cols. (2002)	72 varones SQZ - 41 con AA - 31 sin AA	SAPS	Método basado en Voxel similar a VBM	↓ Ínsula izquierda y en el lóbulo temporal medio derecho. Lóbulo parietal inferior derecho y un exceso en los tractos de conexión de sustancia blanca entre el parietal y temporal izquierdo
Milev y cols. (2003)	123 pacientes del espectro psicótico Seguimiento de 5 años.		Método de parcelación esterotáxica automática	↓ Sustancia gris del lóbulo temporal bilateral (asociado con la persistencia de las AA).
Gaser y cols. (2004)	85 SQZ -56 sin AA -29 con AA	SAPS	Método basado en campos de deformación	↓ Giro de Heschl izquierdo, giro prefrontal medio e inferior derecho y en el giro supramarginal inferior izquierdo

AUTOR / AÑO	MUESTRA	EVALUACIÓN CLÍNICA	TÉCNICA RM	ASOCIACIÓN CON AA
Onitsuka y cols. (2004)	23 varones SQZ crónicos 28 Controles	SAPS	ROIs	↓ GTS izquierdo y giro temporal medio
Shin y cols. (2005)	25 pacientes SQZ sin tratamiento previo con AA (n=17) y sin AA (n=8)	SCID	Método esterotático automático basado en la parelación	Exceso de sustancia gris en el lóbulo temporal y frontal y de sustancia blanca en el lóbulo temporal derecho
Sumich y cols. (2005)	25 pacientes con primer episodio	PANSS	ROIs	↓ Giro de Heschl izquierdo.
Neckelmann y cols. (2006)	12 SQZ 12 Controles	BPRS	VBM	↓ GTS izquierdo, tálamo izquierdo y cerebelo derecho
O'Daly y cols. (2007)	28 SQZ con AA 32 Controles	BPRS	Análisis de vóxel automático	↓ GTS derecho, fusiforme derecho, giro temporal izquierdo. ↓ Ínsula bilateral, pero no correlacionada con las AA Exceso de sustancia gris en núcleo caudado derecho y Giro temporal medio izquierdo
García-Martí y cols. (2008)	18 SQZ con AA 19 controles	PSYRATS	VBM	↓ Ínsula (bilateral), superior temporal gyrus (bilateral) y la amígdala izquierda. ↓ Frontal inferior izquierdo, giro postcentral derecho correlacionado con las AA.

Abreviaturas: GTS= Giro o circunvolución Temporal Superior; AA= alucinaciones auditivas; BPRS= Brief Psychiatric Rating Scale; PANSS=Escala de Síndrome Positivo y Negativo; PSYRATS=Escala de Evaluación de Síntomas Psicóticos para alucinaciones auditivas; VBM= morfometría basada en vóxel; ROIs= region of interest; SQZ= Pacientes con diagnóstico de esquizofrenia; SAPS= Scales for the Assessment of Positive Symptoms; SCID= Structured Clinical Interview for DSM-III-R; SADS= Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia; CASH= The Comprehensive Assessment of Symptoms and History.

En general, y siendo el hallazgo más consistente, los estudios muestran una reducción de sustancia gris en la Giro o Circunvolución Temporal Superior (GTS) izquierda, concretamente en el córtex auditivo primario. Esto es consistente con estudios que relacionan el área cerebral con el área responsable de la modalidad sensorial de la alucinación (Braun y cols., 2003). También se han observado reducciones de volumen de sustancia gris en regiones no sensoriales. La reducción en las áreas prefrontales y cerebelares puede estar relacionada con fallos en la monitorización, la atención y la voluntad del habla interna.

Respecto a los hallazgos en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y morfometría (VBM), es interesante resaltar los resultados de dos artículos muy recientes con un elevado número de pacientes. En un metaanálisis reciente, Glahn y cols. (2008) incluyeron 31 artículos sobre VBM a partir de los que se obtuvo una muestra final de sujetos que constaba de: 1.262 controles y 1.195 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. En este metaanálisis se encontró una disminución de sustancia gris en la ínsula, en el córtex cingulado, en la circunvolución parahipocampal izquierda, en la circunvolución temporal media izquierda, en la circunvolución postcentral y en el tálamo. Se mostró también un aumento de sustancia gris en los ganglios de la base. En otro estudio colaborativo multicéntrico, Segall y cols. (2009) combinaron los resultados con VBM de dos estudios multicéntricos en Estados Unidos (The Functional Biomedical Informatics Research Network and the Mind Clinical Imaging Consortium). En la muestra final se incluyeron 266 controles y 237 pacientes del espectro psicótico. En este estudio encontraron pérdida de sustancia gris en el lóbulo temporal, en el córtex cingulado anterior y en las regiones frontales.

2.4.2.2. ESTUDIOS FUNCIONALES

En los estudios con resonancia magnética funcional se pueden distinguir dos tipos de estudio:

-Un tipo de estudios son los que registran la actividad cerebral durante la experiencia alucinatoria. Se llaman “estudios de actividad”. Los estudios más relevantes se muestran en la Tabla 2.

-El otro tipo de estudios, son los que comparan sujetos con y sin alucinaciones a los que se aplica una tarea cognitiva para valorar un procesamiento cognitivo que se presupone relacionado con la predisposición a alucinar. Se denominan “estudios cognitivos”. En la Tabla 3, se muestran los principales estudios encontrados en la literatura.

TABLA 2. Estudios de actividad.

AUTOR/AÑO	TAMAÑO/DISEÑO	MÉTODO	HALLAZGOS
McGuire y cols. (1993)	12 pacientes con esquizofrenia y AA (con y sin síntomas)	SPECT	↑ Área Broca ↑ Cingulado anterior izquierdo ↑ Lóbulo temporal izquierdo
Suzuki y cols. (1993)	5 pacientes con esquizofrenia y AA (con y sin síntomas)	PET	↑ Circunvolución temporal superior izquierda ↑ Cingulado Anterior
Woodruff y cols. (1995)	1 Paciente con esquizofrenia y AA (con y síntomas)	RMf	↑ Circunvolución temporal superior y media
Silbersweig y cols. (1995)	5 pacientes con esquizofrenia y AA (con y sin AA)	PET	↑ Hipocampo/ Parahipocampo ↑ Tálamo derecho e izquierdo ↑ Estriado ventral derecho ↑ Cingulado anterior derecho
Szechtman y cols. (1998)	8 voluntarios sanos (alucinando bajo hipnosis) 6 voluntarios (no alucinando bajo hipnosis)	PET	↑ Cingulado anterior
Kasai y cols. (1999)	1 mujer de 88 años, con alucinaciones musicales.	SPECT	↑ Circunvolución temporal superior/inferior derecha durante las alucinaciones musicales
Lennox y cols. (1999)	1 Paciente con esquizofrenia y AA.	RMf	↑ Lóbulo temporal medio derecho
Dierks y cols. (1999)	3 Pacientes con esquizofrenia y AA (comparados en diferentes periodos con y sin AA).	RMf	↑ C. temporal posterior superior izquierda ↑ C. temporal anterior superior izquierda ↑ Circunvolución temporal media izquierda ↑ Hipocampo/ amígdala ↑ Área de Broca (Circunvolución frontal inferior)
Shergill y cols. (2000a)	6 Pacientes con esquizofrenia y AA (comparados en diferentes periodos con y sin AA)	RMf	↑ Circunvolución frontal Inferior ↑ Cingulado anterior ↑ Córtex temporal izquierdo y derecho ↑ Tálamo derecho ↑ Colículo Inferior ↑ Circunvolución parahipocampal/hipocampal izquierda
Lennox y cols. (2000)	8 Pacientes con esquizofrenia y AA (comparados en diferentes periodos con y sin AA)	RMf	↑ Circunvolución temporal superior derecha/izquierda ↑ Circunvolución inferior parietal izquierda ↑ Circunvolución medio frontal izquierda

Shergill y cols. (2001)	1 Paciente con esquizofrenia y alucinaciones auditivas/táctiles	RMf	↑ Corteza Somatosensorial, tálamo, córtex parietal durante alucinaciones táctiles ↑ Corteza temporal derecho durante alucinaciones auditivas
AUTOR/AÑO	TAMAÑO/DISEÑO	MÉTODO	HALLAZGOS
Bentaleb y cols. (2002)	1 Paciente con esquizofrenia y AA 1 sujeto sano	RMf	↑ Corteza auditiva primaria izquierda ↑ Circunvolución temporal media izquierda
Shergill y cols. (2004)	2 pacientes con AA	RMf	↑ Activación en el Frontal inferior izquierdo y en la circunvolución temporal media derecha antes del inicio de la AA. Activación del circunvolución temporal bilateral e insula izquierda coincide con la percepción de la AA.
Izumi y cols. (2002)	1 Paciente con AA y alucinaciones musicales	SPECT	↑ Área frontal Bilateral y ganglios de la base durante las alucinaciones musicales. ↑ Área temporal izquierda, áreas frontales derechas y ganglios de la base izquierdos durante las alucinaciones verbales
Van de Ven y cols. (2005)	6 Pacientes con esquizofrenia y AA (con el método ICA para establecer la asociación con la AA)	RMf sICA	↑ Corteza auditiva primaria (Circunvolución de Heschl) en 3 pacientes
Hoffman y cols. (2008)	6 pacientes con esquizofrenia y AA	RMf	↑ Periodos pre-AA revelan una activación en la insula anterior izquierda y en la circunvolución temporal medial derecha. ↓ Cingulado anterior y parahipocampal

AA= alucinaciones auditivas; SPECT= single photon emission computed tomography; RMf= positron emission tomography; ICA= independent component analysis; sICA= spatial independent component analysis.

La conclusión principal de estos estudios es que se observa activación en áreas relacionadas con el lenguaje o con la corteza auditiva primaria durante las alucinaciones auditivas. Esto implica al lóbulo temporal, más específicamente a la circunvolución temporal superior o media. Otros estudios (Silbersweig y cols., 1995; Dierks y cols., 1999; Shergill y cols., 2000) encuentran también una activación de estructuras límbicas y paralímbicas (amígdala, hipocampo/ parahipocampo) durante la experiencia alucinatoria. Estos hallazgos pueden sugerir la existencia de una alteración emocional en respuesta a las alucinaciones que se refleja en la actividad neural observada en el sistema límbico durante las alucinaciones auditivas.

TABLA 3. Estudios de activación cognitiva, asimetría y conectividad.

ACTIVACIÓN COGNITIVA			
AUTOR/AÑO	TAMAÑO/TAREA	MÉTODO	HALLAZGOS
David y cols. (1996)	1 paciente con esquizofrenia y AA Tarea: Estimulo auditivo y visual externo	RMf	↓ activación de la GTS para el estímulo auditivo durante las AA.
McGuire y cols. (1996a)	6 pacientes con esquizofrenia y AA 6 sin AA 6 voluntarios sanos Tarea: <i>Inner speech/ auditiva de imagineria verbal</i>	PET	↓ GTM y área suplementaria motora (ASM) para la tarea auditiva de imagineria verbal
McGuire y cols. (1996b)	6 controles sanos Tarea: <i>automonitorización verbal</i>	PET	La monitorización del habla auto-generada se asocia con activaciones del temporal bilateral.
Woodruff y cols. (1997)	8 Pacientes con esquizofrenia y AA. 7 sin AA 8 voluntarios sanos Tarea: <i>Percepción auditiva del habla</i>	RMf	No diferencias en la activación del córtex temporal entre pacientes con síntomas positivos y síntomas negativos cuando experimentan alucinaciones severas y cuando éstas se reducen. Respuesta de la GTM derecho al habla externa.
Shergill y cols. (2000b)	8 Pacientes con esquizofrenia y AA 6 voluntarios sanos Tarea: <i>Inner speech/tarea auditiva de imagineria verbal</i>	RMf	↓ Cerebelo posterior, hipocampo, núcleo lenticular bilateral, tálamo derecho, GTM y GTS durante la tarea de imagineria verbal auditiva.
Shergill y cols. (2003)	8 Pacientes con esquizofrenia y AA. 8 voluntarios sanos Tarea: <i>inner speech</i>	RMf	↓ GTS derecho, circunvolución parahipocampal derecha, cerebelo derecho durante la generación del habla.
Copolov y cols. (2003)	8 Pacientes con esquizofrenia y AA. 7 pacientes sin AA 8 Voluntarios sanos Tarea: <i>Percepción de habla generada externamente.</i>	PET	↑ Córtex auditivo bilateral, regiones límbicas izquierdas, corteza prefrontal media derecha y corteza prefrontal derecha.
Fu y cols. (2006)	13 voluntarios sanos Tarea: <i>automonitorización verbal</i>	RMf	↑ de la activación del lóbulo temporal en las atribuciones correctas que en las atribuciones incorrectas
Aleman y cols. (2005)	6 voluntarios sanos Tarea: <i>Usando una evaluación de estrés metrical</i>	RMf	La parte posterior del STS/GTS izquierdo se activa durante la condición de imagineria.
Plaze y cols. (2006)	15 Pacientes con esquizofrenia y AA. Tarea: <i>Escuchar una oración</i>	RMf	La severidad de las AA se correlaciona con la disminución de la activación del GTS izquierdo

AUTOR/AÑO	TAMAÑO/TAREA	MÉTODO	HALLAZGOS
Allen y cols. (2007)	10 Pacientes con esquizofrenia y AA. 10 Pacientes sin AA 11 Voluntarios sanos <i>Tarea: Monitorizar la fuerte en una charla pregrabada</i>	RMf	↓ Cingulado anterior ↑ Activación GTS derecho asociado con la falsa atribución del habla propia en pacientes con AA comparados con el grupo control
Bentaleb y cols. (2006)	6 Psicóticos con alucinaciones previas en remisión <i>Tarea: escuchar palabras previamente alucinadas</i>	RMf	↑ Activación en el córtex orbitofrontal y córtex prefrontal medio cuando escuchan las palabras con las que alucinaban
Sanjuán y cols. (2007)	11 pacientes SQZ con AA 10 controles <i>Tarea: Escuchar palabras con contenido emocional y neutro</i>	RMf	↑ Activación del lóbulo frontal, corteza temporal, insula, cingulado y amígdala derecha
Kang y cols. (2009)	14 SQZ con AA 14 SQZ sin AA 28 controles <i>Tarea: escucha pasiva de sonidos de risa y llanto mientras realizan una tarea de identificación de género</i>	RMf	↓ de la amígdala izquierda y hipocampo bilateral cuando procesaban sonidos de llanto en los pacientes con alucinaciones

ASIMETRÍA/CONECTIVIDAD

AUTOR/AÑO	TAMAÑO/TAREA	MÉTODO	HALLAZGOS
Shapleske y cols. (2001)	44 esquizofrenia y AA 30 Pacientes sin AA 32 Controles	sMRI (ROI)	No se observan diferencias en el planum temporal ni en la cisura de Silvio (CS) ↑ Asimetría izquierda de la CS en correlación con la severidad de las AA.
Sommer y cols. (2001)	12 pacientes con esquizofrenia 12 controles <i>Tarea: Tarea de generación verbal y decisión semántica</i>	RMf	Procesamiento lingüístico menos lateralizado. Mayor activación en el hemisferio derecho. Asociación entre la menor lateralización y la severidad de las alucinaciones
Lawrie y cols. (2002)	8 Pacientes con esquizofrenia. 10 Controless <i>Tarea: Completar una oración</i>	RMf	↓ Los coeficientes de correlación entre el córtex temporal izquierdo y córtex prefrontal en el grupo de esquizofrenia. Correlacionan negativamente con la severidad de las AA.

AUTOR/AÑO	TAMAÑO/TAREA	MÉTODO	HALLAZGOS
Hubl y cols. (2004)	13 Pacientes con esquizofrenia y AA 13 Pacientes sin AA 13 Controles	MRI (DTI)	↑ Sustancia blanca en la parte lateral de la sección temporoparietal del fascículo arcuato y en la parte del cuerpo calloso anterior
Weiss y cols. (2006)	7 Pacientes con esquizofrenia (5 naives) <i>Tarea de fluencia verbal</i>	RMf	↓ La lateralización izquierda en la circunvolución frontal inferior asociada a la severidad de las alucinaciones
Mechelli y cols. (2007)	10 Pacientes con esquizofrenia y AA 10 Pacientes sin AA 11 Controles <i>Tarea: Identificación de la fuente del discurso</i>	RMf (DCM)	↓ de la conectividad entre GTS izquierdo y cíngulo anterior en pacientes con AA comparados con el grupo control
Shergill y cols. (2007)	33 Pacientes con esquizofrenia MRI 4 Controles	DTI	↓ Anisotropía (FA) en pacientes con esquizofrenia en el fascículo superior bilateral y el codo del cuerpo calloso. AA asociadas con el ↑ FA en el fascículo longitudinal y en el cíngulo anterior
Stephane y cols. (2006)	8 Pacientes con esquizofrenia y AA 10 Pacientes sin AA 12 Controles <i>Tarea: Leer una palabra simple</i>	PET	↑ Actividad en el área de Wernicke en todos los pacientes durante la lectura. Pacientes con AA muestran una lateralidad revertida en el área suplementaria motora
Plaze y cols. (2006)	15 pacientes con esquizofrenia y AA <i>Tarea: 32 frases en francés y otra en silencio</i>	RMfe	Correlación negativa entre la severidad de la alucinaciones (PSYRATS) y activación lóbulo temporal izquierdo
Zhang y cols. (2008)	26 pacientes con esquizofrenia paranoide -13 con AA -13 sin AA <i>Tarea: Escuchar palabras desde el lado derecho e izquierdo y determinar lateralidad</i>	RMfe	↑ Activación lóbulo parietal superior derecho y precuneus derecho por voces izquierdas vs. derechas. El área de Wernicke izquierda fue significativamente activada por ambos lados, en el grupo de alucinadores respecto a no alucinadores. Los pacientes muestran una asimetría reducida. Los síntomas de AA se correlacionan con disfunción en las áreas responsables del lenguaje en el hemisferio izquierdo

GTS= Giro o Circunvolución Temporal Superior; GTM= Giro o Circunvolución Temporal Medio; SPECT= single photon emission computed tomography; PET= positron emission tomography; RMf= resonancia magnética funcional; AA= alucinaciones auditivas; sMRI=magnetic resonance spectroscopy; DTI=Diffusion tensor imaging; DCM= dynamic causal modelling; FA= fraccional anisotropy; RMfe: Resonancia magnética funcional event-related; PSYRATS: Escala de Evaluación de Síntomas Psicóticos para alucinaciones auditivas; SQZ= Pacientes con diagnóstico de esquizofrenia; CS= Cisura de Silvio.

En general, los estudios muestran una activación en las cortezas sensoriales aunque la lateralidad de esas activaciones varía considerablemente. Los estudios que usan paradigmas de interferencia muestran que las alucinaciones y el procesamiento del estímulo auditivo externo compiten en redes neurofisiológicas comunes en el circunvolución temporal superior. Otros estudios han examinado la monitorización del habla interna y los correlatos de la falsa atribución de la fuente en pacientes sanos y alucinadores. Los pacientes con alucinaciones muestran una atenuación de la activación en el cíngulo, premotor, temporal y regiones subcorticales durante la monitorización del habla interna. La incorrecta atribución del habla interna puede estar asociada con alteraciones en el córtex temporal y en el cíngulo anterior.

Hay pocos estudios utilizando un paradigma emocional auditivo con estímulos por vía auditiva. Dos estudios muestran un aumento de activación en áreas límbicas y prefrontales relacionadas con el procesamiento de las emociones (Bentaleb y cols., 2006; Sanjuán y cols., 2007) y uno encuentra una disminución de la actividad en la amígdala e hipocampo cuando escuchan sonidos de llanto (Kang y cols., 2009).

Una de las hipótesis sobre la etiología de la esquizofrenia se basa en que la lateralización del lenguaje está asociada a la enfermedad. Crow (1998) argumentó que los síntomas de la esquizofrenia son debidos a una falta de lateralización del lenguaje en uno de los hemisferios, esta disrupción provoca que el paciente no pueda distinguir sus pensamientos del habla externa. Un importante número de estudios han demostrado una reducción de la lateralidad en el lenguaje en pacientes con esquizofrenia (Sommer y cols., 2001). Sin embargo, la mayoría de los estudios sobre alucinaciones muestran una predominancia del hemisferio izquierdo, dato que no apoya la hipótesis del fallo en la lateralización y las alucinaciones (Sommer y cols., 2002). Cuatro estudios muestran alteración en la lateralización en sujetos alucinadores. Shapleske y cols. (2001) muestran asimetría en el planum temporal y la cisura de Silvio, pero no encuentran diferencias entre alucinadores, no alucinadores y controles. Sólo se encontró una modesta asociación entre la asimetría izquierda de la cisura de Silvio y el grupo con alucinaciones.

En un estudio funcional del lenguaje, Sommer y cols. (2001) mostraron una correlación entre las alucinaciones y la disminución de la lateralización del lenguaje. Otro estudio reciente, Weiss y cols. (2006) también

encontraron una asimetría alterada en pacientes con alucinaciones. En el estudio aplicaron una tarea de fluencia verbal a pacientes no medicados. Los pacientes con esquizofrenia mostraron una disminución de la lateralización en el córtex frontal. Además, la disminución de la lateralización fue correlacionada con la severidad de las alucinaciones. Stephane y cols. (2006) en un estudio de PET aplicaron una tarea de lectura sencilla a 18 pacientes con esquizofrenia y 12 voluntarios sanos. El subgrupo con alucinaciones mostró una alteración de la lateralidad en el área suplementaria motora comparada con controles. Los autores concluyeron que la alteración de la lateralidad en esta área puede provocar un fallo en la atribución de la generación del habla. Plaze y cols. (2008) encuentran una asociación inversa entre la severidad de las alucinaciones y la activación del lóbulo temporal izquierdo durante el procesamiento de un estímulo auditivo (frases).

La integración de las diferentes áreas en pacientes con y sin alucinaciones también ha sido estudiada. Hubl y cols. (2004) investigaron la integridad de los tractos en pacientes con y sin alucinaciones. La técnica de Diffusion tensor imaging (DTI) informa sobre la direccionalidad de la difusión del agua (anisotropía), que está restringida por estructuras como las fibras de la sustancia blanca.

La reducción de la anisotropía implica la pérdida de sustancia blanca. Los pacientes con alucinaciones muestran un aumento de los valores de anisotropía en la sección temporoparietal de fascículo arcuato. Este tracto es el responsable de la conexión de las áreas de producción con las áreas de percepción del lenguaje. Los autores especulan que, durante el habla interna, un aumento de la conectividad de estas áreas puede provocar una disfunción y asociar el estímulo generado internamente con un estímulo generado desde una fuente externa. Shergill y cols. (2007) estudiaron con DTI la integridad del fascículo mayor, que conecta los córtex fronto-parieto-temporal. Todos los pacientes mostraron reducción de la anisotropía en el fascículo longitudinal bilateral y el cuerpo caloso. Los pacientes alucinadores mostraron aumento de la anisotropía en el fascículo longitudinal superior y en el cíngulo anterior.

Sobre la conectividad efectiva, destacamos dos estudios. Lawrie y cols. (2002) encontraron que la conectividad funcional del frontotemporal está reducida en pacientes con esquizofrenia y que puede estar relacionada con las alucinaciones auditivas. Mechelli y cols. (2007) evaluaron la conectividad

efectiva en pacientes con y sin alucinaciones. Observaron que los pacientes con alucinaciones y los controles tenían una conectividad mayor entre el temporal superior izquierdo y el córtex cingulado anterior para la identificación de la voz ajena más que la propia. Los autores concluyeron que los pacientes con alucinaciones tienen más tendencia a atribuir su habla a una fuente externa por un fallo en la conectividad entre el temporal superior izquierdo y el córtex cingulado anterior.

En resumen, podemos decir que, aunque hay evidencia de que existe una alteración en la asimetría, estos resultados no son concluyentes. Cuatro estudios aportan evidencia sobre la existencia de una disrupción en la conectividad entre el córtex temporal, prefrontal y cingulado anterior. Las alteraciones estructurales y funcionales de las redes responsables del lenguaje y la atención, pueden ser cruciales para la comprensión de este síntoma.

2.4.2.3. COINCIDENCIAS ENTRE RESONANCIA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL

Los mecanismos neurobiológicos son difíciles de interpretar si se analizan los datos estructurales y funcionales por separado. Algunos autores (Martí-Bonmatí y cols., 2007; Calhoun y cols., 2006) han estudiado las áreas de coincidencia entre las áreas con pérdida de sustancia gris y las áreas con alteraciones en la funcionalidad. Martí-Bonmatí y cols. (2007) estudió a un grupo de pacientes con esquizofrenia con alucinaciones auditivas persistentes (n=21) comparándolo con un grupo control. El objetivo era determinar si las anomalías funcionales asociadas a la escucha de palabras emocionales (Sanjuán y cols., 2007) se correlacionaba con alteraciones estructurales. Con este objetivo, se obtuvieron las imágenes de la sustracción entre la activación secundaria a la escucha de palabras emocionales y neutras y las imágenes estructurales. A partir de estas imágenes se generó un mapa de coincidencias entre los mapas funcionales y morfométricos (para detalles técnicos Martí-Bonmatí y cols., 2007). Se obtuvieron clusters de coincidencia en el Circunvolución temporal superior y media bilateral. Otros clusters de coincidencia más pequeños fueron encontrados en el cingulado anterior y posterior derecho, en la circunvolución frontal inferior izquierda y en la circunvolución occipital media.

Estos resultados apoyan la hipótesis de Kicher y Thien (2005) de la interacción neurofisiológica entre la psicopatología, la función cerebral y la estructura. Esta interacción se basa en que zonas con pérdida de sustancia gris, muestra una hiperactivación (y no hipoactivación) de la funcionalidad. Se ha hipotetizado que estas áreas necesitan una mayor respuesta hemodinámica para compensar las anormalidades morfológicas subyacentes. Otros autores no corroboran estos hallazgos, mostrando que áreas de pérdida de sustancia gris en el lóbulo temporal se correlacionan con hipoactivación, así como, zonas de aumento de sustancia gris muestran una disminución de la conectividad funcional (Calhoun y cols., 2006). Existe todavía mucha controversia sobre la interpretación de los resultados.

RESUMEN

Las alucinaciones pueden ser definidas como una experiencia sensorial que ocurre en ausencia de la estimulación externa del correspondiente órgano sensorial y que tiene la suficiente relevancia para confundirse con una percepción real. Es necesaria también la falta de control voluntario sobre la experiencia. Las alucinaciones pueden ocurrir en diferentes modalidades sensoriales e incluso combinando varias al mismo tiempo.

La emoción juega un papel central en las alucinaciones. Tiene su relevancia en diferentes aspectos: aparece en la sintomatología que precede a su inicio, está presente en el contenido de las alucinaciones, que a menudo implica alta emocionalidad y, también, en la reacción que se tiene ante su presencia. Por último, el origen de las alucinaciones se ha relacionado con alteraciones en el procesamiento emocional.

Las alucinaciones pueden presentarse en diferentes grupos de poblaciones, entre ellas: pacientes psiquiátricos, neurológicos, personas que sufren pérdida parcial o total de audición y también en población normal. Es cuestionable su especificidad para una determinada patología y que su presencia signifique patología. No deberían entenderse como un fenómeno categorial, sino más bien, como un continuum desde la normalidad, siendo consideradas como un fenómeno o entidad dimensional.

Respecto a la explicación sobre la existencia de las alucinaciones se han propuesto diferentes modelos, de estas propuestas destacamos dos modelos: el modelo neurobiológico descrito por Aleman (2008) y el modelo etiopatogénico propuesto por Sanjuán (2006). Ambos modelos destacan la importancia del componente emocional en el origen, mantenimiento y tratamiento de las alucinaciones.

Para finalizar el capítulo, se han resumido los hallazgos más significativos de los diferentes estudios que han utilizado técnicas de Neuroimagen (morfométricas/funcionales) para el estudio de las bases neurales de las alucinaciones auditivas. Los estudios estructurales han sugerido la existencia de una reducción de volumen de materia gris en el lóbulo temporal asociado a las alucinaciones auditivas. Los estudios funcionales muestran asociaciones entre la presencia de alucinaciones y la activación del área sensorial correspondiente a la modalidad de la alucinación. Además, el cerebro de los pacientes con alucinaciones, se caracteriza por aumento de la actividad de las áreas subcorticales receptoras del estímulo (tálamo), disminución del control del córtex prefrontal dorsolateral, la activación inadecuada de áreas responsables de la respuesta emocional (amígdala) y la hipoactivación del córtex cingulado anterior, responsable probablemente de la monitorización del origen de la fuente.

3. BASES BIOLÓGICAS DE LAS EMOCIONES

3.1 NEUROANATOMÍA DE LAS EMOCIONES

El origen del estudio de las emociones desde una perspectiva biológica se localiza en el trabajo de Darwin *La Expresión de las Emociones en el Hombre y en los Animales* (1872) (Darwin, 1998). Desde ese momento, el interés de los investigadores se orientó a la localización y análisis de las estructuras biológicas implicadas en la emoción, tanto en la dimensión expresiva, como en la dimensión interpretativa.

Las técnicas de neuroimagen estructurales y funcionales se han convertido en una herramienta indispensable para el estudio de los procesos cognitivos, entre ellos el procesamiento emocional.

Los principales hallazgos en las diferentes estructuras cerebrales son los siguientes:

1. **Amígdala:** De las estructuras subcorticales es la que se ha relacionado de un modo más consistente con la emoción, tanto en animales como en humanos (LeDoux, 1993). Sobre todo en el miedo (Davis, 1992; Feldman y cols., 1990; Kalin y cols., 2004).

Funcionalmente la amígdala está considerada la estructura fundamental para el procesamiento emocional de las señales sensoriales, ya que recibe proyecciones de todas las áreas de asociación sensorial. Además de las proyecciones corticales, recibe proyecciones talámicas. El conjunto de proyecciones, tanto talámicas como corticales, hacia la amígdala es lo que posibilita que se dote de un significado afectivo a las características estímulas. Mediante conexiones tálamo-amigdalinas se producirá un procesamiento del significado afectivo de las características estímulas sensoriales muy simples, mientras que a través de las conexiones tálamo-corticales se produciría procesamiento estimular complejo sin componentes afectivos. Por el contrario, mediante conexiones córtico-amigdalares se dota a la información compleja del componente emocional. El orden temporal en el que tiene lugar la activación de cada una de estas proyecciones es diferente, sugiriéndose que puesto que la vía tálamo-amígdala es más corta y se activa antes que la vía tálamo-cortical, las características estímulas más simples activarían previamente los circuitos emocionales amigdalares, preparando esta estructura para recibir la información más compleja y elaborada procedente de la corteza y entonces dotarla de su componente emocional (LeDoux, 1989). De los estudios realizados en pacientes con lesión en la amígdala se desprende que esta estructura es necesaria para la asociación de estímulos sensoriales con el afecto,

para la generación de distintas emociones, especialmente de tipo desagradable o negativo, así como, para mediar el nivel de arousal vegetativo e identificar expresiones emocionales faciales.

En conjunto, podemos decir que la amígdala se encuentra implicada en el procesamiento de la información emocional, especialmente de la información emocional exteroceptiva, con independencia de la modalidad sensorial (Lane y cols., 1997a; Reiman y cols., 1997; Sander and Scheich 2001; Tabert y cols., 2001). Los hallazgos sugieren que la amígdala es importante para la evaluación de los estímulos que son relevantes para el organismo (Davis & Whalen, 2001; Kim y cols., 2003; Whalen, 1998). De acuerdo con esta idea la activación de la amígdala en los estudios de neuroimagen está relacionada con la relevancia o el valor del estímulo visual (Amaral, 2003; Liberzon y cols., 2003; Whalen y cols., 2004).

La amígdala es muy relevante para el escrutinio de la información emocional y socialmente relevante, especialmente para la información amenazante (Amaral, 2003; Phelps, 2006).

2. Hipotálamo y tálamo: Es la estructura responsable de los cambios vegetativos que acompañan a la emoción. Es un punto de comunicación intermedio donde la sensación y el pensamiento se conectan para activar los elementos autónomos, hormonales y musculares de la respuesta emocional. Esa función se produce porque el hipotálamo está ampliamente conectado por una parte con el sistema límbico, incluido la corteza prefrontal y la circunvolución del cíngulo y, por otra parte, también está conectado con los centros del tronco cerebral y del mesencéfalo (sustancia gris periacueductal). La sustancia gris periacueductal (PAG) coordina la información procedente del hipotálamo con las directrices procedentes de las áreas del córtex cerebral de procesamiento sensorial, y después transmitiendo sus conclusiones a grupos de células que supervisan la respuesta viscerales y los músculos (Niehoff, 2000). Es un centro de integración emocional que juega un rol central en algunas concepciones emocionales. El tálamo es conocido por su rol en el procesamiento de los estímulos, está formada por 30 núcleos distintos que se conectan con el córtex por vías córtico-talámicas. El núcleo mediodorsal y el núcleo intralaminar es el que más se ha asociado con los procesos afectivos.

3. Estriado ventral: Esta estructura incluye las porciones ventrales del núcleo caudado y del putamen, el núcleo accumbens y la porción profunda del bulbo olfativo. Funcionalmente juega un papel crítico mediante la vía dopaminérgica mesolímbica en el afecto positivo (Koch y cols., 1996) y en las conductas adictivas (Stein y cols., 1998).

4. Hipocampo: La formación y la consolidación de la memoria declarativa depende del hipocampo. Alteraciones en el hipocampo producen síndromes amnésicos, caracterizados por alteraciones de este tipo de memoria (Squire and Zola-Morgan, 1991). Tiene especial importancia en el procesamiento de la información novedosa. La activación de la memoria frente a un estímulo emocional depende de la cooperación entre la amígdala y el hipocampo, mediada por el sistema noradrenérgico. Ambas estructuras modulan el sistema autonómico, preparando las bases de la respuesta autonómica evocada por un estímulo aversivo o inesperado. En humanos, activaciones del hipocampo y del lóbulo temporal medial están relacionados con tareas de procesamiento de estímulos emocionales, pero más con la percepción del estímulo que con la experiencia emocional. Se ha relacionado con la inhibición de respuestas de estrés mediante conexiones inhibitorias con otras estructuras subcorticales involucradas y activadas en las respuestas de estrés (López y cols., 1999). Gray & McNaughton (2000) han propuesto un rol más complejo para el hipocampo en la regulación del estado afectivo, que implica la inhibición conductual y se centra en el sistema septum-hipocampo. Este sistema tiene la capacidad de facilitar pero, también de inhibir la conducta defensiva y la ansiedad en respuesta a contextos ambientales amenazadores o potencialmente amenazadores. Sirve de punto de inflexión entre la entrada de los estímulos y las áreas de regulación superior.

5. Corteza cingular anterior (CCA): Esta estructura es importante en aspectos de procesamiento atencional (Posner, 1995). Actúa como regulador de la dirección y el objetivo de la atención o atención deliberada. La región ventral de la CCA ha sido asociada con la función autónoma y con la conducta emocional (Devinsky y cols., 1995; Paus, 2001). Esta región tiene extensas conexiones con la amígdala, con la sustancia gris periacueductal, con los núcleos del tálamo anterior y mediano-dorsal, con el núcleo accumbens y con el estriado ventral. Algunos estudios de neuroimagen funcional han encontrado activación de la circunvolución cingulada anterior pregenual y subgenual durante la inducción de estados de ánimo comparado con el estado en reposo (Mayberg y cols., 1999) y activación en la circunvolución cingulada anterior subgenual en respuesta a otras recompensas (Elliott y cols., 2000). La CCA ventral parece tener un papel importante en el procesamiento de información emocional durante la generación y la activación de los estados afectivos.

6. Corteza insular: Esta estructura es básica para la representación visceral (Cechetto & Saper, 1990). La corteza insular recibe aferencias desde las principales regiones autónomas y envía eferencias a las regiones cerebrales que son fundamentales en la regulación de las respuestas autónomas que acompañan

al procesamiento emocional. La ínsula anterior comparte extensas y recíprocas conexiones anatómicas con la amígdala (Augustine, 1996) y forma parte de una red de estructuras en que se incluyen la corteza prefrontal ventromedial, la amígdala, el hipotálamo y la sustancia gris periacueductal, y que parece participar en la producción y organización de las respuestas autónomas a estímulos aversivos y amenazantes (Alexander y cols., 1990; Ongur & Price, 2000). Es probable que la activación de la corteza insular durante la emoción esté asociada con los cambios en el sistema autonómico que típicamente ocurren cuando se evoca una emoción (Davidson & Irwin, 1999). Además, la ínsula también participa en el recuerdo de emociones generadas internamente (Reiman y cols., 1997) y durante la experiencia de culpa (Shin y cols., 2000) y de disgusto.

7. Corteza prefrontal: Se puede dividir en región dorsolateral, orbitofrontal y medial. Y de esas tres son, sobre todo, las regiones orbitofrontal y prefrontal medial las que están implicadas en la respuesta emocional.

7.a. Región orbitofrontal: Región polimodal que recibe aferencias de todas las áreas sensoriales, además de la amígdala, corteza entorrinal parahipocampo y circunvolución del cíngulo (Barbas, 2000). A su vez, envía proyecciones a la corteza temporal inferior, corteza entorrinal, circunvolución del cíngulo, hipotálamo lateral, amígdala, área tegmental, cabeza del núcleo del caudado y la corteza motora. Se encuentra involucrada en la repuesta emocional particularmente cuando en ésta se implican contingencias aprendidas de refuerzo, constituyendo una zona de convergencia de la estimulación exteroceptiva e interoceptiva. De este modo esta región inhibe otras áreas cerebrales cuando un estímulo deja de predecir refuerzo, lo que explicaría conductas perseverativas observadas en sujetos con lesión orbitofrontal. Lesiones en ese área generan alteraciones en la generación y regulación del afecto, en forma de afecto aplanado, incremento de la emociones negativas o emociones inapropiadas al contexto social (Beer y cols., 2003; Berlin y cols., 2004; Hornak y cols., 2003). También se asocia a una reducción de las constantes fisiológicas (p.ej., frecuencia cardíaca y conductancia) (Angrilli y cols., 1999; Roberts y cols., 2004).

7.b. Corteza prefrontal medial: Recibe proyecciones de las mismas regiones que el orbitofrontal y la corteza prefrontal medial recibe más proyecciones hipocámpicas y sensoriales auditivas (Barbas, 2000). Esta región, a diferencia de la orbitofrontal que estaría relacionada con el control emocional e inhibitorio permitiendo el cambio de conducta en función del significado emocional de los estímulos parece estar relacionada con la comunicación emocional.

Se considera que está relacionada tanto con la experiencia como con la expresión emocional, y es crítica para el procesamiento de emociones asociadas con situaciones sociales y personales complejas (Damasio, 1997). Los estudios obtenidos a partir de lesiones de la corteza prefrontal indican que es posible establecer una vinculación entre diferentes sectores prefrontales y distintos tipos de manifestaciones emocionales. Con neuroimagen, sin embargo, la investigación actual no se pone de acuerdo acerca del papel que juega el lóbulo frontal en la emoción. Así, mientras unos estudios conceden un papel más relevante a las estructuras del hemisferio derecho, otros autores encuentran un proceso hemisférico diferencial de los estímulos emocionales, con el hemisferio derecho encargado del procesamiento de estímulos de contenido negativo y el izquierdo positivos.

8. Cerebelo: En los últimos años se han publicado varios estudios sobre la importancia del cerebelo en el procesamiento de las emociones. Estudios realizados en pacientes con daño cerebelar observan alteraciones en la regulación emocional (“el síndrome cognitivo-afectivo cerebelar”) (Parvizi y cols., 2001; Schmahmann & Sherman, 1998). Turner y cols. (2007) estudiaron mediante técnica de PET a un grupo de 6 sujetos con infarto cerebelar comparándolos con 9 sujetos sanos. En este estudio se objetivó que los pacientes con lesión cerebelar tenían una reducción de la percepción de placer, aunque mantenían intacta la percepción de la valencia afectiva. Este grupo defiende la teoría de que el cerebelo es un nodo en el circuito neural que regula la experiencia emocional subjetiva.

En conjunto, la percepción emocional puede ser entendida como tres subprocesos que generan y regulan una reacción emocional (Ochsner & Gross, 2008; Yamasaki y cols., 2002) o un estado afectivo (Phillips y cols., 2003) (Fig. 3). Estos tres subprocesos se componen de:

- La identificación de la información emocionalmente relevante en el ambiente,
- la producción de un estado y conducta emocional,
- la regulación tanto del estado como de la conducta emocional.

Estos hallazgos indican que el procesamiento emocional dependería de dos sistemas neurales uno ventral y otro más dorsal. Según Phillips y cols. (2003 a):

- El sistema ventral incluiría al estriado ventral, el núcleo talámico, la amígdala, la ínsula anterior y las regiones ventromediales de la corteza prefrontal y cingular anterior. Estas estructuras son relevantes para la identificación del significado emocional del estímulo ambiental, así como, la producción y regulación autónoma del estado emocional.

- Y el sistema dorsal, incluiría el hipocampo y las regiones dorsales de la CCA y de la corteza prefrontal (dorsolateral), regiones donde los procesos cognitivos se integran con el input emocional y pueden ser modelados por él. Por otra parte, las regiones dorsales prefrontales tienen un rol particular en la regulación voluntaria de la conducta emocional. Este sistema más dorsal es importante para la realización de funciones ejecutivas, incluidas la atención selectiva, la planificación y el esfuerzo en lugar de la regulación autónoma de los estados afectivos.

Existe una regulación recíproca entre ambos sistemas. Se sabe que anomalías en el funcionamiento de uno o ambos sistemas puede estar asociado a trastornos emocionales propios de las enfermedades mentales (Phillips y cols., 2003a).

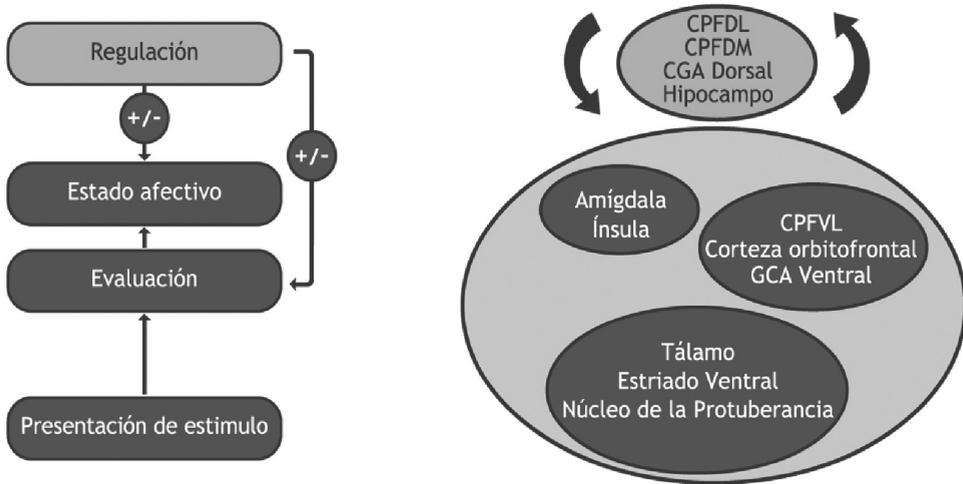


Fig 3. Diagrama esquemático de los tres subprocesos de la percepción emocional (Modificado de Phillips M.P. 2003a. Biol. Psychiatry 54: 515-528). Abreviaturas: CPFDL, Corteza prefrontal dorsolateral; CPFDM, Corteza prefrontal dorsomedial; CGA Circunvolución cingulado anterior; CPFVL, Corteza prefrontal ventrolateral.

En un artículo de revisión reciente (Barrett y cols., 2007) se ha propuesto la misma circuitería, diferenciando también un sistema ventral y otro dorsal. Estos autores proponen que el circuito ventral está involucrado en el establecimiento del valor del estímulo. Este proceso se realizaría mediante la unión de la información sensorial con los cambios que el estímulo produce en el estado somatosensorial del sujeto (Barbas y cols., 2003; Ongur y cols., 2003). Se implicarían en el mismo dos circuitos funcionales localizados a nivel ventral generando así un estado emocional (para revisiones, ver Carmichael y Price, 1996; Elliott y cols., 2000; Ongur y Price, 2000).

El primer circuito involucraría a la amígdala y al córtex orbitofrontal (COF). La amígdala formularía un valor predictivo para el estímulo, mientras que el COF participaría generando una respuesta basada en esa predicción (Holland and Gallagher, 2004).

El segundo circuito, involucra conexiones recíprocas entre el córtex prefrontal ventromedial (VMPFC), incluyendo al córtex cingulado anterior y la amígdala, el cual modula la respuesta visceromotora. El VMPFC genera una asociación entre la respuesta visceromotora y proporcionar memoria afectiva para realizar juicios sobre el estado generado (por la amígdala y el COF). Este circuito ayuda a tomar decisiones basadas en las intuiciones y sentimientos, más que por reglas cognitivas, incluyendo en estos procesos las discriminaciones por familiaridad.

Este circuito ventral tiene proyecciones directas e indirectas sobre el hipotálamo y el tronco del encéfalo, que son responsables de los cambios neuroquímicos, autonómicos y conductuales que ayudan a establecer la representación afectiva de un objeto. El resultado de las perturbaciones del estado somatosensorial del organismo traduce la información del mundo externo en un código interno afectivo o representación. Esta representación genera un estado afectivo de la persona frente a un objeto o estímulo.

En el sistema dorsal, se genera la representación mental de la emoción y el sujeto es capaz de generar una atribución sobre su estado mental. Dos regiones corticales juegan un papel importante para la atribución del estado emocional: córtex prefrontal medial, concretamente el córtex dorsomedial prefrontal y el córtex cingulado anterior. Son las áreas responsables de la atribución emocional (para revisiones, ver Adolphs, 2001; Ochsner & Gross, 2006). Activaciones similares se observan cuando en el procesamiento de la connotación afectiva de las palabras (Beauregard y cols., 1997; Cato y cols., 2004; Crosson y cols; 1999; 2002) o de imágenes (Ochsner y cols., 2004) o estados mentales simulados (Mitchell y cols., 2005 a) y de empatía (Shamay-Tsoory y cols., 2003), probablemente porque se requieren atribuciones del estado mental.

Tanto la parte rostral (afectiva) como dorsal (cognitiva) del CCA muestran activación cuando se realizan actividades de representación mental de emociones.

Una tercera región que se encuentra asociada a la representación mental de la emoción, es el córtex frontal inferior izquierdo (córtex prefrontal ventrolateral). Se activa para recuperar, mantener, monitorizar y manipular el conocimiento almacenado en el cerebro.

Se observa también una cuarta región implicada, el cingulado posterior (BA 31) que también se activa durante la representación mental de la emoción. Aunque la función de esta área no está clara (Maddock, 1999), juega un papel importante en la aportación que hace la memoria episódica a la experiencia de emoción (Mantani y cols., 2005).

3.2 NEUROANATOMÍA FUNCIONAL DE LAS EMOCIONES.

Se han estudiado ampliamente las diferencias en la activación cerebral dependiendo de la emoción con las diferentes técnicas de neuroimagen funcional. Existen en la bibliografía varias revisiones (Phan y cols., 2002; Murphy y cols., 2003; Wager y cols., 2003; Phan y cols., 2004; Kober, Wager y cols., 2008) sobre los estudios de neuroimagen funcional publicados que analizan estas diferencias. Vamos a comentar a continuación los hallazgos más relevantes:

1. Murphy y cols. (2003) en un metaanálisis analiza 106 estudios con diferentes técnicas de neuroimagen funcional en el que los resultados más concluyentes son:

- Se observa una activación cerebral más amplia de lo descrito por MacLean en su teoría del procesamiento emocional. Se activan más áreas que las propias del sistema límbico.
- Los resultados no apoyan, en general, la dominancia derecha en el procesamiento emocional. Incluso en los estudios que utilizan estímulos aversivos o emociones desagradables no se observa una diferencia de activación entre ambos hemisferios.
- Respecto a la hipótesis de la Asimetría según la valencia del estímulo (Davidson, 1984) se observa, en general, una activación relativamente simétrica tanto para estímulos positivos como negativos. Algunos estudios apoyan de forma parcial la asimetría para situaciones concretas:
 - Asimetría en la activación cerebral en tareas de acercamiento, observándose mayor activación en el hemisferio izquierdo respecto al derecho.
 - Las tareas de alejamiento y valencia negativa provocan una mayor activación bilateral.
- Respecto a la teoría de la localización concreta de una región para el procesamiento de un determinado sentimiento se observa:
 - Se encuentra esta asociación en el procesamiento del miedo, el disgusto y enfado.
 - Una mayor activación de la amígdala en el 70% de los estudios que estudian el procesamiento del miedo.
 - En el 70 % de los estudios sobre el disgusto, se observa activación de la ínsula y del globo pálido.
 - En el procesamiento de tareas de enfado, se ha observado mayor activación de la corteza orbitofrontal lateral.
 - No se encuentra diferencias significativas en la distribución espacial asociada con la felicidad y la tristeza, pero si que presentan clusters de activación en la CCA y en la corteza prefrontal dorsomedial, como áreas responsables de un procesamiento emocional más general.

2. En otro metaanálisis el de grupo **Phan y cols.**, (2004), analiza 55 estudios de neuroimagen funcional concluyendo lo siguiente:

- **Amígdala:** Se encarga de procesar la respuesta al miedo, el 60% de los estudios que examinan el miedo detectan activación amigdalar. Se activa tanto en respuesta al estímulo negativo, aversivo como al positivo o apetecible.
- **Corteza prefrontal medial:** Tiene su relevancia en la experiencia, evaluación y regulación de la emoción. Si está dañado los pacientes no saben evaluar qué sienten y no saben tomar decisiones realizando un balance emocional correcto. Actúa como modulador del sistema límbico (en concreto, la amígdala). Se activan según la tarea emocional: se activará solamente la amígdala si se trata de una tarea más perceptiva y, se activará más la corteza, cuando la tarea requiera mayor demanda cognitiva.
- **Corteza Cingular Anterior:** Funciona como sistema atencional que regula el procesamiento emocional/cognitivo. Es responsable, al mismo tiempo, de la percepción de expresiones faciales de tristeza y del procesamiento de la experiencia de tristeza en sí.
- **Ínsula:** Esta estructura es básica en la generación de emociones internas. Informa de las sensaciones somáticas y viscerales evocadas por el estímulo. Es activada en tareas de procesamiento de disgusto.

3. En un metaanálisis muy reciente, **Kober y cols.** (2008) incluyeron 162 estudios de neuroimagen (57 PET y 105 RMf). Se utilizó un análisis multivariable para identificar patrones de activación entre los estudios, obteniendo finalmente grupos funcionales. Este acercamiento analítico, conducido por los datos, puede ayudar a identificar unidades de activación a dos niveles, regional y por redes cerebrales, en comparación con los estudios individuales u otros metaanálisis.

RESULTADOS REGIONALES.

Se observan activaciones en las siguientes áreas cerebrales:

-Regiones frontales:

- Circunvolución frontal inferior bilateral (BA 44 (área de Broca), BA 45 (pars triangularis) y BA 47 (pars orbitalis)).
- Activación continuada entre la parte posterior del córtex orbitofrontal y la parte anterior de la ínsula.
- Área motora suplementaria, córtex prefrontal dorsomedial (BA 9).
- Córtex cingulado.

-Córtex de asociación:

- Temporal:
 - Surco temporal posterior derecho.
 - Córtex temporal medial cerca de la ínsula y el parahipocampo.
- Córtex Occipital.
- Córtex Parietal.

-Áreas subcorticales: Amígdala, estriado ventral, pálido, núcleo accumbens y hipocampo.

-Hipotálamo.

-Cerebelo.

RESULTADOS DE REDES FUNCIONALES.

Se identifican 6 grupos funcionales (ver figura 4):

- A. Grupo de asociación occipital/visual lateral:** circunvolución occipital lateral bilateral, córtex temporo-occipital derecho.
- B. Grupo medial posterior:** córtex visual primario y córtex cingulado posterior.
- C. Grupo cognitivo/motor:** Córtex orbitofrontal, circunvolución frontal inferior, área suplementaria motora/circunvolución frontal media.
- D. Grupo paralímbico lateral:** estriado, ínsula, orbital, polo temporal.
- E. Grupo prefrontal medial:** Cingulado anterior, córtex prefrontal dorsomedial (BA 32, 9).
- F. Grupo límbico:** amígdala, hipocampo, tálamo y sustancia periacueductal.

En este último metaanálisis, a diferencia de otros previos (Murphy y cols., 2003; Phan y cols., 2002; Wager y cols., 2003), se estudia:

- Diferentes aspectos del procesamiento emocional, diferenciando percepción de experiencia. Se encuentra un pico para la experiencia en el tronco del encéfalo, hipotálamo y áreas paralímbicas y otro para la percepción en el complejo amigdalario y el córtex posterior.

- Se comparan las experiencias placenteras con las no placenteras, y se encuentra selectividad para las placenteras en el tronco del encéfalo, hipotálamo y regiones frontales mediales y selectividad para las negativas en la ínsula, estriado y regiones orbitales.

- Y por último, se concluye que la RMf es igual de útil para el estudio del tronco del encéfalo y áreas subcorticales que el PET.

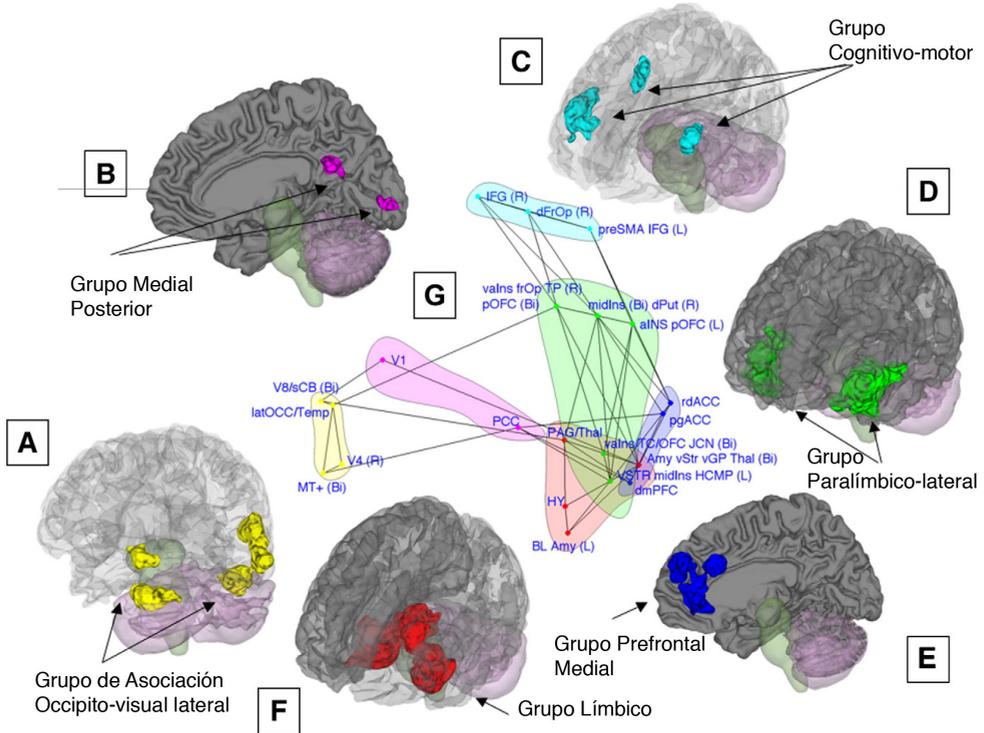


Figura 4. Grupos funcionales propuestos por Kober y cols. (2008). Modificado de Kober y cols. (2008). Functional grouping and cortical-subcortical interactions in emotion: A meta-analysis of neuroimaging studies. Neuroimage.

Abreviaturas: AMY: Amígdala; HCMP: Hipocampo; CB: Cerebelo; TP: Polo Temporal; STS: Surco Temporal Superior; INS: Ínsula; OFC: Córtex Orbitofrontal; ACC: Córtex Cingulado Anterior; PreSMA: Área ASuplementaria Motora; PCC: Córtex Cingulado Posterior; IFG: Giro Frontal Inferior; OCC: Córtex Occipital; V1: Córtex Visual Primario.

APLICACIÓN DE LOS GRUPOS FUNCIONALES DESCRITOS POR KOBER EN EL PROCESAMIENTO EMOCIONAL EN ESQUIZOFRENIA

Ochsner (2008) realiza un acercamiento cognitivo para explicar los mecanismos subyacentes a las disfunciones emocionales y sociales que presentan los pacientes con esquizofrenia. Con esta finalidad esquematiza cinco constructos y los correlaciona con posibles alteraciones a nivel de las activaciones cerebrales. Dado que una revisión completa de esta propuesta excede los límites de esta tesis, nos centraremos en el paralelismo entre las distintas fases del procesamiento emocional (Barrett y cols., 2006) y las áreas responsables de cada uno de los subprocesos (Wager y cols., 2008). En la figura 5 se esquematiza la propuesta.

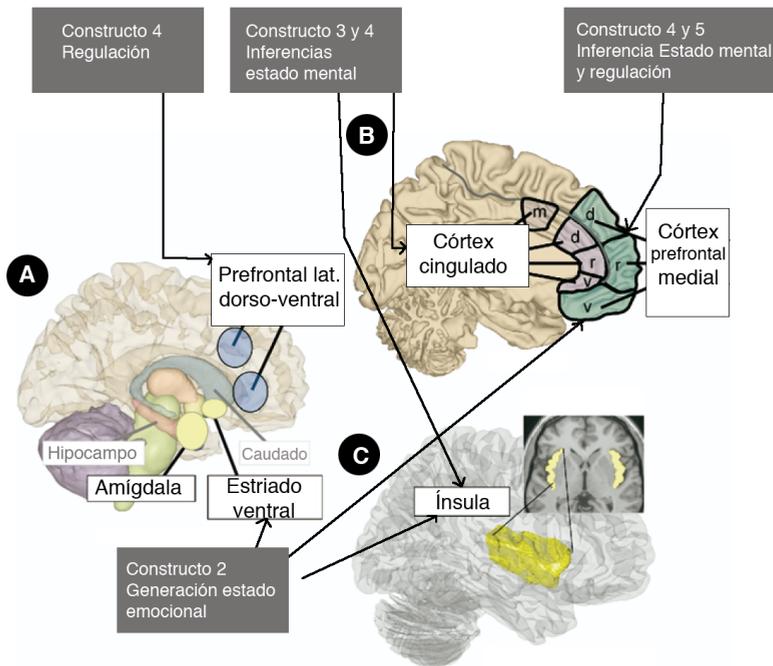


Figura 5. Regiones implicadas en los 5 constructos. (A) La vista transparente del hemisferio derecho muestra las regiones subcorticales (amígdala y estriado ventral) involucradas en el aprendizaje emocional y en la recompensa (constructo 1). Se muestran estructuras cercanas (hipocampo/caudado) también involucradas. Otras estructuras dorso laterales se relacionan con la regulación del estado emocional (B) La vista media del hemisferio izquierdo muestra el cíngulo y el córtex frontal. El cíngulo se ha relacionado con la capacidad de inferir estados emocionales propios y ajenos (Constructo 3). Las regiones ventrales se han involucrado en la generación del estado emocional (constructo 2). Las regiones dorsales y rostrales han sido implicadas en la inferencia y regulación del estado emocional (constructo 4 y 5). La ínsula está implicada en diferentes aspectos del procesamiento emocional (desde el constructo 2 al 5). Extraído y modificado de Ochsner y cols. 2008.

3.3. PROCESAMIENTO EMOCIONAL POR VÍA AUDITIVA

Las bases neurales del habla neutral han sido bien estudiadas y está bastante definido que las áreas temporales (parte posterior del surco temporal superior (pSTS)) y frontales (circunvolución frontal inferior (IFG)) son las responsables del procesamiento semántico y sintáctico (para revisión del tema ver Vigneau y cols., 2006). Las áreas fronto-parietales derechas son las responsables de dirigir la atención, de la anticipación y de la selección de la respuesta (Tzourio y cols., 1997). Sin embargo, aunque la voz humana es uno de los principales medios de comunicación social y afectiva, el circuito cerebral responsable de la percepción de la emoción por vía auditiva es poco conocido y ha sido poco estudiado, habiendo sido más ampliamente analizado el procesamiento emocional por vía visual. En la Figura 6 se esquematiza el modelo clásico propuesto por LeDoux (1992) para el procesamiento auditivo.

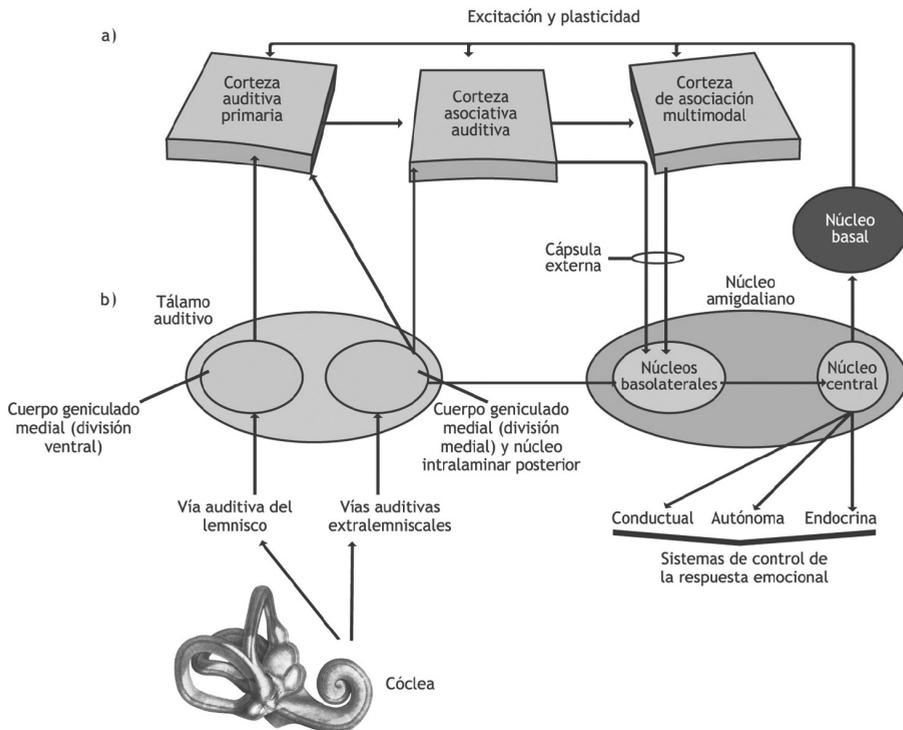


Fig.6. Algunas de las vías que participan en el procesamiento de la información emocional (Adaptado de LeDoux E.J. 1992 Curr Biol. 2: 191-197).

a) Vía de procesamiento lento (filogenéticamente más actual). b) Vía de procesamiento rápido (filogenéticamente más antigua).

La comprensión de la comunicación verbal emocional depende del procesamiento lingüístico y pragmático de la información. La comprensión lingüística incluye la integración del significado de las palabras (semántico) y de las oraciones (sintáctico); la pragmática, está relacionada con los gestos, las expresiones faciales, y la prosodia emocional que acompaña a la expresión oral del lenguaje.

De los estudios revisados, sólo un estudio ha investigado la integración del discurso emocional a nivel de las palabras (Beauregard y cols., 1997), mientras que la mayoría se han centrado en el estudio prosodia emocional (Mitchell y cols., 2003; Wildgruber y cols., 2002, 2004, 2005; Kotz y cols., 2003; Grandjean y cols., 2005). Beaucousin y cols. (2007) han estudiado las redes neurales que intervienen en el procesamiento prosódico y semántico del discurso emocional.

El procesamiento de la prosodia emocional se localiza en el lóbulo temporal derecho (Mitchell y cols., 2003; Beaucousin y cols., 2007). Se activa la parte anterior del STS (aSTS) y posterior de la circunvolución o giro temporal superior (pGTS) derecha. La parte anterior del STS se ha identificado como selectiva para la voz humana, principalmente en el lado derecho (Belin y cols., 2004; Zatorre y cols., 2004.) Este área está implicada en el análisis paralingüístico de las características de la voz que permite identificar el género del discursor (Fecteau y cols., 2004a). Grandjean y cols. (2005) también confirman estos resultados.

La parte posterior del GTS derecho es considerada el área homóloga del área de Wernicke. Se encargaría de los primeros procesamientos de las características prosódicas extraídas por la parte anterior del STS. Esta información podría complementarse con la información lingüística extraída por su homólogo izquierdo para completar la comprensión (Ross y cols., 1997; Meyer y cols., 2002; Kotz y cols., 2003).

Para la comprensión lingüística del discurso afectivo independientemente de la prosodia emocional intervienen el área inferior frontal izquierda, la circunvolución superior temporal y el prefrontal temporal superior. Concretamente, el IFG izquierdo es el encargado de la clasificación gramatical de las oraciones neutras; el pSTS y circunvolución frontal superior se encarga cuando existe componente emocional. Si existe contenido emocional, también se reclutan áreas frontales de forma más extensa que si el contenido es neutro. Wilburger y cols. (2004; 2005) han sugerido la importancia del área orbitofrontal bilateral en el procesamiento del contenido emocional, tanto de la evaluación de los signos emocionales como de la prosodia emocional. Mitchell y cols. (2003) muestran una mayor activación de la Circunvolución Frontal Superior cuando los participantes hacen un juicio de la prosodia emocional más que de del contenido verbal de los mismos estímulos.

El giro o circunvolución frontal superior se ha relacionado con la teoría de la mente, que es la habilidad de prever nuestras propias acciones y de otros. Se ha involucrado en la evaluación del propio estado mental (Ruby y Decety 2003; Sugiura y cols., 2004; Ochsner y cols., 2005) o su propio estado emocional (Reiman y col., 1997; Ochsner y cols., 2002).

La parte posterior del STS se encarga de la integración del procesamiento semántico y sintáctico. Se ha involucrado también en la teoría de la mente, se hipotetiza (Beaucousin y cols., 2007) que integra el contenido semántico y emocional del habla para interpretar la intención del hablante.

MODELOS DE PROCESAMIENTO PROSÓDICO EMOCIONAL

Schirmer y cols. (2006) y Wildgruber y cols. (2006) han propuesto dos modelos para el procesamiento por vía auditiva de estímulos emocionales.

MODELO SCHIRMER & KOTZ

Schirmer y cols. (2006), en un artículo de revisión, propusieron que el procesamiento de las emociones por vía auditiva está dividido en tres subprocesos (ver figura 7).

FASES:

PRIMERA FASE: Procesamiento sensorial del estímulo auditivo que se realiza por la vía auditiva que va desde el pabellón auditivo al tálamo en el hemisferio ipsilateral y contralateral, la vía se localiza en la corteza auditiva, situado en el lóbulo temporal superior de cada hemisferio. La corteza auditiva se divide en el área auditiva primaria y secundaria. Se realiza el primer procesamiento de las características prosódicas del estímulo en el aSTS.

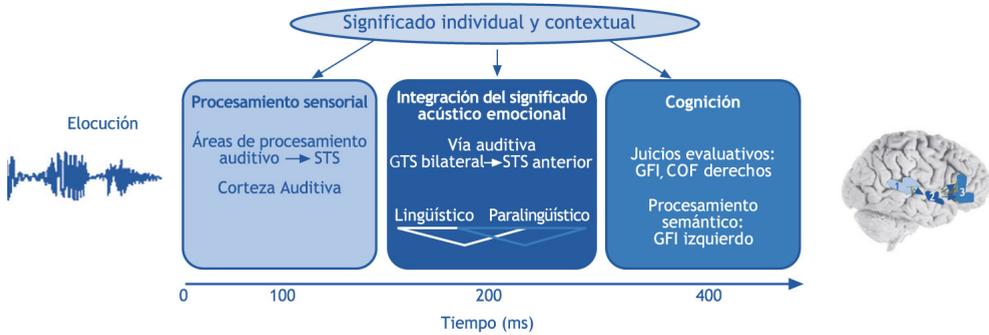
SEGUNDA FASE: Consta de la integración del significado emocional del contenido acústico que se realiza por una vía que comunica la corteza auditiva con el surco temporal superior anterior y la circunvolución temporal superior. El procesamiento lingüístico es lateralizado al hemisferio izquierdo y el paralingüístico al derecho. El primer y segundo paso se realizan de forma inatenta en los primeros 200 ms. de procesamiento.

TERCERA FASE: Evaluación cognitiva del significado emocional cuando es necesario un enjuiciamiento emocional. Hay situaciones en las que no es necesario o no se requiere un procesamiento cognitivo superior y sólo se reclutan las estructuras implicadas en la discriminación emocional pre-atencional. Para la evaluación emocional se ha encontrado en diferentes

estudios actividad en el circunvolución frontal inferior derecho y en la corteza orbitofrontal derecha (Wildgruber y cols., 2002; Wildgruber y cols., 2006). Para el procesamiento semántico se reclutan áreas izquierdas de la corteza frontal inferior (área de Broca). Esta integración de la información vocal y verbal se realiza en los primeros 400 ms.

Durante este procesamiento emocional existe una mayor activación de la amígdala bilateral, el putamen, y el hipocampo. Otros estudios han encontrado una mayor activación de la parte anterior de la ínsula (Imaizumi y cols., 1997; Wildgruber y cols., 2002, 2004) y de los ganglios de la base (Kotz y cols., 2003) durante el reconocimiento de la entonación emocional.

Fig 7. Esquema de las fases del procesamiento prosódico emocional y representación esquemática de las áreas cerebrales implicadas



en un corte sagital derecho. (Modificado de Schirmer y cols., 2006).

STS: Sulcus temporal superior; GTS: Giro temporal superior; GFI: Giro Frontal inferior; COF: Corteza orbitofrontal.

MODELO WILDGRUBER Y COLABORADORES

Wildgruber y cols. (2006) han propuesto también un esquema dividido en tres subprocesos:

- Extracción de la información acústica en las regiones auditivas primarias y secundarias (mid-STS y ínsula anterior).
- Representación de las secuencias suprasegmentarias acústicas en la parte posterior de la circunvolución superior temporal derecha (p-STS (BA22/42)).
- Evaluación de la prosodia emocional a nivel del córtex frontal inferior bilateral y orbito-frontal.

La transferencia de la información se realiza por tractos de fibras que conectan las diferentes regiones. Estos tractos conectan las áreas primarias con el surco temporal superior posterior. En el caso del juicio explícito de la prosodia emocional, se asume una transferencia de información temporo-frontal dada la activación bilateral de córtex frontal inferior durante esta tarea. Para la comprensión de la tarea se asume que debe estar intacta la transferencia de información transcallosa (Ross y cols., 1997). Wildgruber y cols. (2006) estudiaron la conectividad funcional entre las regiones temporales y frontales mediante una técnica novedosa de modelamiento causal dinámico (DCM). Se encontró que la activación en paralelo era la más significativa observándose una activación desde el pSTS a las áreas frontales inferiores bilaterales. El córtex inferior frontal izquierdo se encarga del procesamiento lingüístico y el derecho del procesamiento de la prosodia emocional.

El córtex orbitofrontal (BA 11/47) detecta la expresividad emocional. Blair y Cipollatti sugieren que esta área es crítica en las asociaciones entre los estímulos emocionales percibidos y la memoria episódica emocional.

Además, procesos implícitos se llevarían a cabo en áreas subcorticales mediante la inducción de reacciones emocionales específicas como la activación de la amígdala en respuesta a un estímulo de miedo (fig. 8).

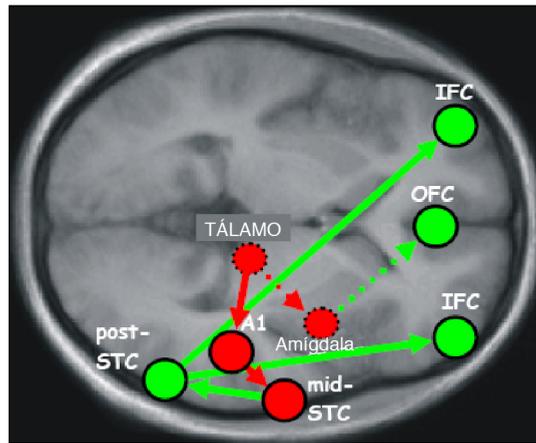


Fig. 8. Modelo de procesamiento prosódico emocional. Extraído y modificado de Wildgruber y cols. (2006). Pasos del procesamiento explícito (siguiendo la señal transmitida desde el tálamo y el área auditiva primaria, A1):

- 1) Representación auditiva secundaria (Parte media del Córtex temporal superior)
- 2) Identificación de la secuencia prosódica (Parte posterior del Córtex temporal superior (post-STC) derecho)
- 3) Evaluación emocional explícita (Córtex frontal inferior (IFC) / Córtex orbitofrontal (OFC) bilateral)

Dirección de la información durante el procesamiento implícito:

- 1) Tálamo
- 2) Amígdala
- 3) Córtex medial orbitofrontal (OFC)

4. PROCESAMIENTO EMOCIONAL EN PSICOSIS

En las descripciones iniciales de la esquizofrenia se incluían las alteraciones en el procesamiento emocional, sobre todo en la expresión de las emociones y en la vivencia emocional como síntomas inherentes pero no siempre característicos de la enfermedad. Posteriormente, el modelo binario de Kraepelin (1896) propuso una delimitación entre la demencia praecox y la enfermedad maniaco depresiva, excluyendo las alteraciones afectivas dentro de las características propias de la esquizofrenia. En 1919, Kraepelin describió que en la demencia praecox existían alteraciones afectivas desde el inicio de la enfermedad, usualmente en forma de ansiedad, desaliento, labilidad emocional y ganas de morir. Esta sintomatología se muestra menos evidente durante los estadios tardíos de la enfermedad.

Eugen Bleuler (1911) dividió la fenomenología de la esquizofrenia en síntomas primarios y secundarios. Distinguiendo así los síntomas primarios (alteraciones en el afecto, asociaciones laxas, ambivalencia y autismo) como expresión directa del proceso cerebral, y secundarios (entre ellos, delirios y alucinaciones) como reacción psicológica al proceso de la enfermedad, estos podían estar ausentes o cambiar sin provocar alteraciones en el proceso subyacente. Este autor sugirió que las alteraciones afectivas podían formar parte del proceso subyacente o como reacciones psicológicas a la enfermedad. Interesantemente dejó la puerta abierta de si estas alteraciones eran causa o efecto.

En 1959, Kurt Schneider describió los síntomas de primer orden, alucinaciones, delirios, pensamiento desorganizado y control, como característicos de la enfermedad. Este modelo influyó de forma considerable en la psiquiatría occidental, dejando las alteraciones afectivas como síntomas de segundo orden. Siendo actualmente considerado como una reacción a la enfermedad por la mayoría de investigadores, idea que queda reflejada en los principales sistemas de clasificación (DSM-IV-TR y CIE-10) que la sitúan como una psicosis no afectiva. Desde nuestra perspectiva, proponemos que las alteraciones emocionales pueden ser un proceso clave en la etiopatogenia de la psicosis.

4.1. ALTERACIONES EMOCIONALES EN PACIENTES CON PSICOSIS

Las alteraciones emocionales en la esquizofrenia han sido consideradas como cardinales desde las primeras descripciones y clasificaciones de la enfermedad (Bleuler, 1911), aunque escasamente estudiadas. La mayoría de los estudios se han centrado en los déficit cognitivos dado que este síntoma se ha considerado clave en la enfermedad en los últimos años (Elvevag and Goldberg, 2000; Heinrichs, 2005).

La emoción y el procesamiento emocional son conceptos muy amplios e incluyen diferentes aspectos. Para hacer más comprensible estos aspectos es útil distinguir entre los tipos de estudios y los diferentes tipos de variables dependientes o medidas de emoción que se emplean normalmente en los estudios de esquizofrenia.

Los diseños de los estudios no son rígidos y podemos encontrar combinaciones de varios tipos. Dada la diversidad de estudios y de aspectos emocionales analizados, hemos decidido desarrollar este capítulo abordando los siguientes aspectos de la emoción: la expresión, la identificación y la experiencia. Es necesaria la descripción precisa del aspecto emocional evaluado en cada estudio porque esto nos permitirá entender más específicamente los sistemas neurales responsables de cada subproceso.

4.1.1. ALTERACIONES EN LA EXPRESIÓN EMOCIONAL

En relación con la expresión de las emociones, la esquizofrenia habitualmente se ha relacionado con un déficit o dificultad en la expresión emocional. Se identifica como aplanamiento afectivo y se ha clasificado dentro de los síntomas negativos en los sistemas de clasificación actuales, como el DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994). Este déficit es una de los hallazgos más replicados en la literatura de la emoción, tanto para las expresiones faciales como para la expresión de la prosodia emocional. Los estudios analizan la expresión facial utilizando diferentes estímulos como películas, imágenes, fotografías, o la evocación de experiencias (Winkel-Mayer y cols., 1978), la imitación de expresiones (Schneider y cols., 1992b) o la simple observación durante la entrevista (Martin y cols., 1990). La valoración de expresión facial se ha realizado con diferentes métodos: el código EMFACS (Frisen y cols., 1984), o el sistema FACES (Kring y cols., 1993; 1996; 1999) o por registros electromiográficos (Kring y cols., 1999; Kring y Earnst, 2003). Para el estudio de la expresión de la prosodia emocional, los sujetos enuncian en voz alta frases con diferente prosodia emocional (Murphy y Cutting, 1990) siendo validados los resultados por un grupo de observadores o mediante un análisis informatizado de la voz, VOXCOM (Alpert y cols., 1986).

Dada la heterogeneidad de los métodos empleados, la comparabilidad de los resultados es dificultosa. Sin embargo, parece existir un cierto consenso que indica que los pacientes con esquizofrenia comparados con sujetos control o con pacientes con otras patologías, psiquiátricas o neurológicas (Trémeau y cols., 2005; Berenbaum y cols., 1992; Borod y cols., 1989), presentan una menor expresividad facial y alteraciones en la expresión de la prosodia emocional (Trémeau y cols., 2006). Se ha estudiado también el efecto de la medicación en esta respuesta y no se han observado diferencias entre pacientes con y sin tratamiento (Kring y cols., 1999).

Son pocos los estudios que han encontrado mayor reactividad en los pacientes con esquizofrenia (Kring y cols., 1999; 2003; Earnst y cols., 1996). Estos estudios han analizado la reactividad de los músculos faciales mediante electromiografía (EMG) en pacientes con esquizofrenia comparado con controles. Kring y cols. (1999; 2003) encontraron una mayor reactividad en el músculo cigomático en el grupo de pacientes psicóticos. Earnst y cols. (1996) hallaron una mayor actividad electromiográfica, aunque los pacientes mostraban una menor expresividad facial durante la observación. A pesar que los pacientes mostraban microexpresiones, éstas no eran observadas en la expresión facial por los otros. Esta falta de expresividad facial conlleva unas relaciones interpersonales más pobres y un peor ajuste socio-laboral.

La principal dificultad para estudiar la expresión emocional se centra en la dificultad del diagnóstico diferencial entre el aplanamiento emocional y otros síntomas negativos, como la depresión. McGlashan (1982) señaló la posibilidad de coexistencia de síntomas depresivos y negativos. El autor distinguía entre pobreza afectiva y depresión por el momento de inicio y la evolución clínica. Por otro lado, en estudios de neuroimagen se ha asociado el afecto aplanado (síntoma negativo) con reducción del volumen en el lóbulo temporal. Sin embargo, los síntomas depresivos en esquizofrenia se han relacionado con volúmenes cerebrales preservados a nivel temporal (Kohler y cols., 1998).

En otros estudios no se ha encontrado asociación entre los síntomas negativos y los depresivos, por lo que se considera que en la esquizofrenia los síntomas negativos son distintos de la depresión.

En la tabla 4 se adjuntan los estudios revisados en expresión emocional con diferentes variables, expresión de caras o de prosodia emocional.

TABLA 4. Estudios revisados en expresión emocional.

AUTOR/AÑO	PACIENTES SQZ/CO/OP	TAREA	LOS AUTORES OBSERVAN PEORES PUNTUACIONES EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA
EXPRESION FACIAL		Estímulo/Situación Medida de expresión	
Aghevli y cols. (2003)	SQZ: 33 CO: 15	Interacción social Reacciones faciales	SI
Berenbaum y cols. (1992)	SQZ: 43 CO: 20 OP:17	Películas, sabores Reacciones faciales	SI

AUTOR/AÑO	PACIENTES SQZ/CO/OP	TAREA	LOS AUTORES OBSERVAN PEORES PUNTUACIONES EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA
Blanchard y cols. (2004)	SQZ: 91 Familiares: 91	Interacción social	SQZ < familiares en positivo; SQZ = familiares en negativo; SQZ > en distanciamiento
Brown y cols. (1979)	SQZ: 6 OP: 5	Ingreso hospitalario Reacciones faciales	NO
Davison y cols. (1996)	SQZ: 21 OP: 30	Entrevista Reacciones conductuales	SI (contacto ocular)
Ernst y cols. (1996)	SQZ: 9	EMG músculos faciales	Menor expresividad facial Mayor reactividad
Ernst y cols. (1999)	SQZ: 19 con déficit SQZ: 22 sin déficit CO: 20	Películas Reacciones faciales	SI (los deficitarios peor)
Gaebel y cols. (2004)	SQZ: 32 agudos SQZ: 36 remisión OP: 23 CO: 21	Entrevista Reacciones faciales	SI (SQZ agudos, SQZ remisión, OP < sanos)
Henry y cols. (2007)	SQZ: 29 CO: 30	Películas Reacciones faciales	Igual (Supresión, expresión) SI (Amplificación)
Krause y cols. (1989)	SQZ: 10 CO: 10	Interacción social Reacciones faciales EMFACS	SI
Kring y cols. (1993)	SQZ: 20 CO: 20	Películas Reacciones faciales FACES	SI
Kring y cols. (1996)	SQZ: 23 CO: 20	Películas Reacciones faciales FACES	SI
Kring y cols. (1999a)	SQZ: 15 CO: 15	Películas Reacciones faciales FACES	SI
Kring y cols. (1999)	SQZ: 15 CO: 15	Caras EMG músculos faciales	SQZ = CO cigomático; SQZ > CO corrugator
Kring y cols. (2003)	SQZ: 15 CO: 15	Películas EMG músculos faciales	SQZ = CO cigomático; SQZ > CO corrugator
Martin y cols. (1990)	SQZ: 20 CO: 21 OP: 19	Narraciones Codificación de las caras	SI
Mattes y cols. (1995)	SQZ: 20 CO: 20	Películas Entrevista EMG músculos faciales	SQZ < CO cigomático; SQZ = CO corrugator en la película; SQZ > CO corrugator en la entrevista

AUTOR/AÑO	PACIENTES SQZ/CO/OP	TAREA	LOS AUTORES OBSERVAN PEORES PUNTUACIONES EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA
Salem y cols. (1999)	SQZ: 15 CO:17	Películas Entrevista Reacciones faciales	SI
Trémeau y cols. (2005)	SQZ: 58 CO: 25 OP: 25	Narraciones Reacciones faciales	SI
Walker y cols. (1993)	SQZ: 32 CO: 31 (gemelo sano)	Películas en casa Reacciones faciales	SQZ chicas < gemelas para alegría; > gemelos para negativos; SQZ chicos = gemelos en alegría > Gemelos en negativos
Wolf y cols. (2004)	SQZ: 15 CO: 19	Imágenes positivas (IAPS) EMG músculos faciales	SI (SQZ < CO orbicularis y cigomático)
Wolf y cols. (2006)	SQZ: 32 CO: 21	Imágenes positivas (IAPS) EMG músculos faciales	SI, según la psicopatología SQZ < CO cigomático en depresivos SQZ > CO elevador del labio en síntomas positivos

EXPRESIÓN PROSODIA EMOCIONAL		Estímulo/Situación Medida de expresión	
AUTOR/AÑO	PACIENTES SQZ/CO/OP	TAREA	LOS AUTORES OBSERVAN PEORES PUNTUACIONES EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA
Levin y cols. (1985)	SQZ: 23 CO: 8	Explican tres experiencias que le hayan hecho sentir felicidad/ tristeza/enfado. Validadas (método de Hall/Levin)	NO
Borod y cols. (1990)	SQZ: 20 CO: 21	2 oraciones, cada una leída con una emoción diferente	SI
Murphy and Cut- ting (1990)	SQZ: 15 CO: 15	10 oraciones, leídas con 4 entonaciones emocionales. No validadas	SI
Whittaker y cols. (1994)	SQZ: 16 CO: 11	La misma tarea que Murphy y Cutting (1990)	SI
Haskins y cols. (1995)	SQZ: 47 CO: 51	10 min de entrevista con respuestas emocionales	SI

AUTOR/AÑO	PACIENTES SQZ/CO/OP	TAREA	LOS AUTORES OBSERVAN PEORES PUNTUACIONES EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA
Leentjens y cols. (1998)	SQZ: 26 CO: 24	Repetición de 10 oraciones marcadas con una emoción. Puntuación ciega hecha por un logopeda	SI
Shaw y cols. (1999)	SQZ: 30 CO: ?	20 min de entrevista en la que describe experiencias felices, tristes o neutras Análisis de la voz (VOXCOM, Alpert y cols., 1986)	SI
Alpert y cols. (2000)	SQZ: 46 CO: 20	Se les hacía describir una experiencia feliz y una triste 3 -5 min Análisis computerizado de la voz (VOXCOM, Alpert y cols., 1986)	SI
Ross y cols. (2001)	SQZ: 29 CO: 19	12 palabras, 12 monoslabos, 12 oraciones 6 emociones dife- rentes, No validadas Analizado por PC	SI

AUTOR/AÑO	PACIENTES SQZ/CO/OP	TAREA	LOS AUTORES OBSERVAN PEORES PUNTUACIONES EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA
EXPRESIONES FACIALES Y VOCALES		Estímulo/Situación Medida de expresión	
Borod y cols. (1989)	SQZ: 6 OP: 5 PK: 6 CO: 4	Expresiones faciales (6 emociones) 16 oraciones, 1 actor, 4 emociones. Validadas. Reacciones faciales y expresión de la prosodia	SI
Putnam y cols. (2007)	SQZ: 26 CO: 20	Leer 16 estímulos, 4 oraciones diferentes, 4 emociones diferentes, Puntuado por monitores entrenados validadas	SI (para alguna de las emociones)

Abreviaturas: SQZ: pacientes con esquizofrenia o esquizoafectivos; OP: otros pacientes; PK: Enfermedad de Parkinson; EMG: electromiografía.

En resumen podemos concluir que en la mayoría de los estudios los pacientes muestran alteraciones en la expresión de las emociones faciales y en la expresión de la prosodia emocional (Trémeau y cols., 2006). Estas alteraciones se mantienen cuando se evalúan ambas vías sensoriales a la vez. De los trabajos que no encuentran esta alteración, cabe destacar los estudios de expresión facial que utilizan la electromiografía para determinar la reactividad de algunos músculos faciales. En estos estudios algunos autores encuentran que la reactividad de los mismos está conservada o aumentada, aunque esto no se refleja en la expresión facial (Kring y cols., 1999; 2003). Otros estudios más recientes muestran una disminución de la reactividad encontrando diferencias según la psicopatología (Wolf y cols., 2004; 2006). En los estudios de expresión de la prosodia emocional se observa un peor rendimiento en los pacientes con esquizofrenia, excepto en un estudio de Levin y cols. (1985) en el que se les pedía a los pacientes explicar varias experiencias que les hubieran hecho sentir tristeza, felicidad o enfado.

4.1.2. ALTERACIONES EN LA IDENTIFICACIÓN EMOCIONAL

Darwin (1965) remarcó la importancia de la información facial en la comunicación tanto en animales como en humanos, describiéndola como la parte específica del cuerpo donde más se expresan las emociones. Por ese motivo no es extraño que la mayoría de los estudios se hayan basado en la identificación de expresiones faciales. Un amplio volumen de estudios han analizado las dificultades en los pacientes con esquizofrenia a la hora de identificar las emociones por diferentes vías sensoriales (visuales, auditivas, olfativas).

Respecto al reconocimiento facial, los estímulos empleados son muy diversos: fotografías frente a películas, expresiones forzadas frente a espontáneas, simples emoticonos, dibujos, contextos sociales y otros. Esa gran diversidad de estímulos se ha estandarizado desde la publicación de las imágenes de rostros de *Ekman* y *Friesen* (1976), homogenizadas en *The Facial Active Coding System* (FACS), convirtiéndose en la prueba referencia en este tipo de estudios. Otros cuestionarios estandarizados derivados del anterior son: el *Facial Emotion Identification Test* (FEIT), que se centra en el análisis cualitativo y, el *Facial Emotion Discrimination Test* (FEDT), que busca un análisis cuantitativo.

La mayoría de los estudios han demostrado que existe una alteración en el reconocimiento de las expresiones faciales (Mandal y cols., 1998; Edwards y cols., 2002; Kohler y Brennan, 2004). Además, se ha demostrado que este déficit es más específico para el reconocimiento de emociones negativas que para positivas (Mandal y cols., 1998). En un artículo de revisión Sousa y Hallak (2008) se incluyó 32 estudios sobre la percepción de las emociones faciales en sujetos con esquizofrenia. Entre éstos, sólo cinco (15.6%) no encontraron diferencias entre los pacientes y los controles sanos. En un estudio donde se comparaba a pacientes con sus parientes de primero grado y con controles sanos, Bölte y Poustka (2003), encontraron un funcionamiento similar en los tres grupos. Gur y cols. (2002) no observaron ninguna diferencia entre pacientes y controles en la realización de una tarea donde se determinaba la edad en caras emocionales. Schwartz y cols. (2002) investigaron el efecto de cambios de configuración en el reconocimiento de la emoción. Concluyeron que los cambios en la posición de la cara o combinaciones de varias caras no influían en el proceso. Baudouin y cols. (2002) hallaron que las variaciones en las expresiones emocionales no afectan al reconocimiento de la identidad facial. Otros dos estudios negativos, no incluidos en esa revisión son: Joseph y cols. (1992), en los que se les hacía identificar a los pacientes escenas positivas y negativas mediante imágenes audiovisuales y Mueser y cols. (1993), en los que valoraban también si eran positivas o negativas escenas de rol-play con

familiares y amigos. A pesar de estos resultados negativos, la mayor parte de los estudios (84.4%), como hemos dicho anteriormente, encuentran diferencias en el proceso de identificación emocional facial, sobre todo en las emociones negativas (Sousa y Hallak, 2008).

Por otro lado se ha estudiado también la identificación de la prosodia emocional. Para la valoración de la misma se emplean diferentes metodologías, siendo la más utilizada la escucha de un conjunto de oraciones (o algunas palabra) con un contenido lingüístico neutro (ítems típicos del “*Voice Emotion Identification Test*” (VOICE-ID)) (Kerr and Neale, 1993). Estas oraciones son pronunciadas según la entonación emocional conveniente por un locutor (las características del locutor varían según el estudio). Para la valoración de la prosodia, los participantes rellenan tras la audición un formulario donde se les pregunta por el tipo de emoción que describe mejor el tono de la voz del locutor.

En varias revisiones sobre la percepción de la prosodia emocional (Edwards y cols., 2002; Hoekert y cols., 2007) se observa que los sujetos con esquizofrenia tienen dificultades para identificar correctamente el tono emocional. De los estudios revisados sólo cuatro no encuentran diferencias en la identificación del tono emocional (Kee y cols., 2004; Mitchell y cols., 2004; Chernigovskaya y cols., 2004; Whittaker y cols., 1994). En dos de esos estudios no existen diferencias en la identificación, pero se observa un aumento en la latencia de la respuesta (Chernigovskaya y cols., 2004; Whittaker y cols., 1994).

Algunos autores han incluido diferentes subtipos de pacientes en las muestras (Mandal y Rai, 1987; Holt y cols., 2005; Rossell and Boundy, 2005; Shea y cols., 2007). Mandal y Rai (1987) incluyeron pacientes paranoides y no paranoides, no encontrando diferencias. Rossell y Boundy (2005) y Shea y cols. (2007) incluyeron pacientes con y sin alucinaciones encontrando peores puntuaciones en pacientes con alucinaciones. En otro estudio, Holt y cols. (2005) evidenciaron una mayor tendencia en pacientes con esquizofrenia con delirios a etiquetar palabras como desagradables y empleaban más tiempo que los no delirantes en valorar palabras neutras.

Existen evidencias de que el déficit en el reconocimiento de la prosodia emocional está presente desde los estadios tempranos de la enfermedad (Edwards y cols., 2001) incluso en niños y adolescentes con inicio precoz de la esquizofrenia (Kucharska-Pietura y cols., 2005). En un estudio realizado por Kee y cols. (2004) se observaron alteraciones en la percepción de la prosodia emocional en gemelos sanos de pacientes con esquizofrenia, con lo que existe la posibilidad de que pudiera emplearse como factor de vulnerabilidad.

Es importante resaltar que este déficit puede condicionar algo más importante: el deterioro social. Kee y cols. (2003) observaron que existía una correlación entre la disfunción emocional y el ajuste socio-laboral después de 1 año de seguimiento en pacientes con esquizofrenia estabilizados.

Otros autores reclaman la importancia que este componente tiene a la hora de predecir las intenciones del otro o entender las diferentes situaciones sociales (Edwards y cols., 2002; Van Rijn y cols., 2005). Esta dificultad social puede llevar a falsas interpretaciones y a respuestas sociales inapropiadas, siendo por tanto clave en la cognición social.

Los estímulos más utilizados en la literatura han sido el visual y el auditivo, pero pocos estudios han utilizado ambos canales de forma simultánea. En 1979, Rosenthal desarrolló un test de percepción social no verbal donde incluía un vídeo con diferentes situaciones sociales, *The Profile of nonverbal sensitivity test* (PONS). Aplicando esta prueba se detectaron peores respuestas en los pacientes con esquizofrenia. Se obtuvieron peores resultados en aquellas escenas donde se observaban estímulos de ambas vías comunicativas de forma simultánea (Rosenthal y cols., 1979; 1986; Toomey y cols., 2002). Todos los estudios incluidos en la revisión encuentran peores resultados en pacientes con esquizofrenia cuando utilizan ambas vías sensoriales (Borod y cols., 1989; 1990; Hellewel y cols., 1994; Kerr y Neale, 1993; Bozikas y cols., 2004; de Jong y cols., 2009; Bach y cols., 2008).

Estudios posteriores en los que se han incluido 5 modalidades sensoriales y de diferente intensidad han replicado lo mismo (Kohler y cols., 2003; Scholten y cols., 2005). Más ocasional ha sido el análisis del procesamiento de otros estímulos, por ejemplo, Crespo-Facorro y cols. (2001) utilizaron estímulos agradables y desagradables por vía olfativa, encontrando peores puntuaciones en pacientes.

Respecto a pacientes con otras patologías psiquiátricas, se ha observado un peor rendimiento en las tareas de reconocimiento en pacientes con esquizofrenia respecto a pacientes con depresión y sujetos sanos (Feinberg y cols., 1986; Gessler y cols., 1989; Schneider y cols., 1992; Walker y cols., 1984; Zuroff and Colussy, 1986). Los déficits en el reconocimiento emocional son independientes de los síntomas depresivos (Kohler and Martin, 2006). Siendo este déficit más importante en pacientes con esquizofrenia que en pacientes depresivos (Schneider y cols., 1995) bipolares (Addington y Addington, 1998). Este déficit se mantiene estable a lo largo de la enfermedad, no depende de las fases agudas (Gaebel y Wölwer, 1992) a diferencia de los pacientes con depresión en los que mejoran las puntuaciones

cuando remite el episodio. Es mayor en hombres que en mujeres (Scholten y cols., 2005) y suele estar influido por factores culturales (Habel y cols., 2000; Brekke y cols., 2005). Está presente en primeros episodios (Edwards y cols., 2001) e incluso en sujetos de alto riesgo y con pródromos (Streit y cols., 1997) o en gemelos no afectos (Kee y cols., 2004).

Se admite, en general, la existencia de una alteración en el reconocimiento de las emociones, pero no está claro si es secundario a un déficit cognitivo general o un déficit específico del procesamiento emocional.

En la tabla 5 se resumen los estudios que analizan la percepción emocional en sujetos con esquizofrenia (se presentan los resultados en diferentes modalidades sensoriales).

TABLA 5. Estudios que analizan la percepción emocional en sujetos con esquizofrenia

AUTOR/AÑO	PACIENTES	TAREA IDENTIFICACIÓN EMOCIONAL	LOS AUTORES OBSERVAN PEORES PUNTUACIONES EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA
ESTÍMULOS VISUALES			
Walker y cols. (1980)	EQZ: 2 CO: 2	Fotos caras Identificación emocional	SI Con tendencia a empeorar en emociones NEG. Más dif en reconocer M-A.
Mandal Et Rai (1987)	SQZ: 20 NEUROSIS: 25 CO: 55	14 fotos caras Identificación emocional	SI 1. SQZ reconocen peor NEG 2. Mayor latencia ante imágenes de miedo y enfado.
Morrison y cols. (1988)	SQZ: 15 DEPRESIÓN: 15 CO: 15	30 escenas Televisión Identificación: POS-NEG	SI SQZ peor que resto grupos ante escenas muy NEG. Tr. Depresivos peor ante escenas POS.
Cramer y cols. (1989)	SQZ: 32 CO: 15	Vídeo Valorar NEG-POS	SI SQZ puntúan menos NEG las escenas NEG.
Mandal Et Palchoudhury (1989)	SQZ: 30 Neurot.: 30 CO: 100	4 fotos Ekman Enteras versus segmentos Identificación emocional	SI SQZ peor en cara entera pero no en segmentos de ella.
Mandal Et Gewali (1989)	SQZ: 25 CO: 25 25 ptes. no psiquiátricos ingresados	Fotos caras. Identificación emocional	SI SQZ y ptes hospít no psiq, puntúan peor que controles.

AUTOR/AÑO	PACIENTES	TAREA IDENTIFICACIÓN EMOCIONAL	LOS AUTORES OBSERVAN PEORES PUNTUACIONES EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA
Van der Gaag & Haenen. (1990)	SOZ: 63 Tr.Personalidad: 15 CO: 73	Fotos de Ekman. Identificación Emoción	SI
Archer y cols. (1992)	SOZ: 15 DEPRESIÓN:15 CO: 15	60 fotos Ekman 1. Identificación caras 2. Identificación emocional	SI SOZ en la identificación pero no en el reconocimiento
Gaebel & Wölwer (1992)	SOZ: 20 (agudos) 20 controles.	Fotos caras Identificación Emoción	SI
Kline y cols. (1992)	SOZ: -Paranoides: 14 -No-paranoides:13 CO: 15	44 Fotos Ekman. Identificación Emoción	SI SOZ P identifican mejor emociones POS que los NP.
Bellack y cols. (1992)	SOZ: 34 DEPRESIÓN: 24 CO: 19	Vídeo con rol-play de familiares. Identificar si POS/NEG.	SI SOZ infravaloran NEG. No hay diferencias frente a POS.
Joseph y cols. (1992)	SOZ estables:32 CO: 10	Vídeo Identificar si POS O NEG.	NO
Mueser y cols. (1993)	SOZ: 30 Tr. Esquizoafectivos: 18	Rol-play con familiares o amigos. Identificar si escena es POS o NEG.	NO
Borod y cols. (1993)	SOZ: 20 NRL: 19 (LHD). CO: 21	Fotos Ekman. Identificación Emoción	SI Ambos grupos de pacientes son peor en la identificación, en NEG pero no POS.
Lewis & Garver (1995)	SOZ: 18 (P y NP) CO: 10	40 fotos Ekman Identificación Emoción	SI SOZ P > NP en Identificación de la emoción facial
Schneider y cols. (1995)	SOZ: 49 CO: 40	20 fotos caras. Identificación Emoción	SI
Wölwer y cols. (1996)	SOZ agudos. 32 SOZ remisión: 36 CO: 21	Fotos caras y Vídeos Identificación Emoción a las 4 y 12 semanas	SI Déficit estable en el tiempo independiente de síntomas y tratamiento.
Mueser y cols. (1996)	SOZ: 20 Tr. Esquizoafectivos: 8 CO: 15	FEIT. FEIDT. 1. Identificación Emoción 2. Discriminación Emoción	SI
Salem y cols. (1996)	SOZ: 23 CO: 22	Ekman fotos Vídeo Izard. Identificación Emoción	SI

AUTOR/AÑO	PACIENTES	TAREA IDENTIFICACIÓN EMOCIONAL	LOS AUTORES OBSERVAN PEORES PUNTUACIONES EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA
Streit y cols. (1997)	SQZ: 16 CO: 18	12 fotos Ekman Identificación emoción, inicial y a las 4 semanas	SI
Addington & Addington. (1998)	SQZ:40 Tr. BIPOLAR: 40 CO: 40	Fotos Ekman. Identificación Emoción	SI
Gessler y cols. (1989)	SQZ agudos: 20 SQZ crónicos: 20 SQZ en remisión: 20 CO: 20	24 fotos de expresiones faciales espontáneas. Identificación emocional	SI SQZ agudos > resto
Phillips y cols. (1999)	SQZ P: 5 SQZ NP: 5 CO: 5	30 fotos Ekman Identificación Emoción	SI SQZ P: - Mejor que NP, > miedo. - Más errores ante expresiones ambiguas
Loughland y cols. (2002)	SQZ : 65 AFECTIVOS : 52 CO: 61	Fotos Ekman F-T, Algunas distorsionadas. 1. Reconocimiento emocional 2. Reconocimiento facial 3. Scanpath	SI 1. SQZ dificultad identif caras neutras no degradadas. 2. Scanpath reducido, menos zonas, no focalizado en zonas importantes
Sergi & Green (2002)	SQZ: 40 CO: 30	PONS Identificación Emocional	SI CI como covariable: SQZ = CO
Schwartz y cols. (2002)	SQZ: 16 CO: 10	Efectos de cambios de configuración en el reconocimiento de emoción	NO
Baudouin y cols. (2002)	SQZ: 12 CO: 12	Identificación de sujetos (a/b) con caras con diferentes emociones	NO
Gur y cols. (2002)	SQZ: 14 CO: 14	Identificar la edad en caras emocionales	NO
Bölte y Poutska (2003)	SQZ: 21 Familiares: 46 Autistas: 35 CO: 22	Identificación de emociones básicas	NO
Suslow y cols. (2003)	SQZ: 30 con ANH SQZ: 30 con Ap.A SQZ: 28 sin AA/ ANH. CO: 30.	Emociones con emociones (F-T-N) Identificar emoción rápido	SI SQZ con ANH>NEG que resto SQZ SQZ Con AA y SQZ sin AA ni ANH < POS, sí en el resto

AUTOR/AÑO	PACIENTES	TAREA IDENTIFICACIÓN EMOCIONAL	LOS AUTORES OBSERVAN PEORES PUNTUACIONES EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA
Kohler y cols. (2003)	SQZ: 28 CO: 61	PERT Identificar emociones	SI Peor caras de miedo y neutras. Neutras puntuadas como NEG. Mayor dificultad para ambiguas y para extremas neg.
Sachs y cols. (2004)	SQZ: 40 CO: 43	1. Batería neuropsicológica 2. BPRS, SANS. 3. Memoria 4. Discriminación emocional 5. Cuantificación emocional	SI
Sander y cols. (2005)	SQZ CO	IAPS Escenas sociales y otras no humanas. TAREA: Valorar valencia	SI
Scholten y cols. (2005)	SQZ: 53 CO: 42	Identificar caras. Diferencias entre hombres y mujeres	SI Hombres peor que mujeres
Bigelow y cols. (2006)	SQZ: 20 CO: 14	1. Escenas IAPS no humanas 2. Fotos cara Ekman 3. Fotos humanas con rostro tapado 4. Escenas sociales TAREA: 1. Identificar valencia, sexo cara, emoción según postura, si escenas complejas y CI	SI 1. SQZ peor en 2 y 3. 2. No diferencias en valencia. 3. Mayor dificultad ante emoción M-R-F. 4. No correlación con CI.
Holt y cols. (2006)	SQZ: 32 - 16 P CO: 14	432 palabras (POS, NEG y N) SAPS, SANS PDI para delirios. Valorar si palabras son POS, NEG O N.	SI 1. TODOS < tiempo para POS. 2. Valoración valencia: Grupo peor que control. 3. SQZ P: clasifican N como NEG. Tardan más tiempo en valorar N.
Schneider y cols. (2006)	SQZ: 20 CO: 20	Discriminación emocional comparado con la discriminación de edad y el reconocimiento de memoria para caras con emociones universales	SI en el reconocimiento emocional, no en edad ni memoria
Nelson y cols. (2007)	SQZ: 100	FEIT TFR VFDT	1. FEIT > Esq. P. 2. A más desorganización peor FEIT. 3. El síntoma más influyente en las 3 tareas: tr. pensamiento

AUTOR/AÑO	PACIENTES	TAREA IDENTIFICACIÓN EMOCIONAL	LOS AUTORES OBSERVAN PEORES PUNTUACIONES EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA
Kosmidis y cols. (2007)	SQZ: 40 30 controles	KIMT. KAMT FEDT 1. Identificación facial 2. Identificación emocional. 3. Discriminación emocional entre dos caras	SI 1. Peor respuesta en SQZ sólo en KAMT. 2. Sólo alterado por síntomas cognitivos, no por NEG ni por POS. 3. Valencia estímulo no influye
van't Wout y cols. (2007)	SQZ: 37 - 26 P CO: 41	Fotos Ekman Fotos caras emocionales difuminadas. 1. Identificación sexo 2. Identificación emoción	SI 1. Pacientes < en caras amenazantes. 2. Errores en SQZ correlacionan con síntomas negativos
Turetsky y cols. (2007)	SQZ: 16 PNP. CO: 16	Fotos cara T-F-N Identificación facial. ERP durante identificación	SI 1. Peor identificación caras T. 2. Onda P300 y N170 mayor frente a caras N. 3. A > SANS, peor respuesta.
Addington y cols. (2008)	Alto rasgo psicoticismo: 86 SQZ. 53 CO: 55	FEIT / FEDT 1. Identificación Emoción 2. Discriminar dos fotos	SI 1. FEIT: control > resto de grupos. 2. FEDT: SQZ < sujetos con alto psicoticismo < que control
Tsoi y cols. (2008)	SQZ: 25 CO: 25	Identificación emociones (felicidad, tristeza y miedo)	SI Peor en felicidad, más tendencia a puntuar como negativas

AUTOR/AÑO	PACIENTES	TAREA IDENTIFICACIÓN EMOCIONAL	LOS AUTORES OBSERVAN PEORES PUNTUACIONES EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA
PROSODIA EMOCIONAL			
Murphy and Cutting (1990)	SQZ: 15 CO: 15	10 oraciones, 1 varón, 4 emociones 4 elecciones	SI
Whittaker y cols. (1994)	SQZ: 16 CO: 11	Igual tarea que en Murphy y Cutting (1990)	NO

AUTOR/AÑO	PACIENTES	TAREA IDENTIFICACIÓN EMOCIONAL	LOS AUTORES OBSERVAN PEORES PUNTUACIONES EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA
Haskins y cols. (1995)	SQZ: 47 CO: 51	12 estímulos, 3 oraciones diferentes, 4 emociones, No validación	SI
Leentjens y cols. (1998)	SQZ: 26 CO: 24	25 oraciones, 1 actor 5 emociones	SI
Edwards y cols. (2001)	SQZ: 29 CO: 24	60 estímulos, 16 oraciones diferentes, 3 actores, 5 emociones, Validadas	SI
Ross y cols. (2001)	SQZ: 37 CO: 19	72 estímulos, oraciones+ palabra+ monosílabos 6 emociones No validación, 1 a 6 elecciones	SI
Hooker y Park (2002)	SQZ: 20 CO: 27	24 estímulos, 1 oración, Niña de 11 años, 4 emociones, validadas, 1 o 4 emociones	SI
Kee y cols. (2004)	SQZ: 58 CO: 49	Tarea desarrollada por Kerr y Neale	NO
Mitchell y cols. (2004)	SQZ: 12 CO: 13	60 estímulos, oraciones con contenido emocional 2 emociones, validadas. Reponden cuando el tono es de felicidad	NO
Chernigovskaya y cols. (2004)	SQZ: 100 CO: 60	Número de oraciones ?, de complejidad ? 1 mujer profesional 1 o 2 elecciones	NO
Kucharska-Pietura y cols. (2005)	SQZ: 100 CO: 50	35 estímulos, 5 oraciones diferentes, 1 actor, 7 emociones Validadas	SI
Leitman (2005)	SQZ: 43 CO: 34	Tarea desarrollada por Kerr and Neale (1993)	SI
Rossell (2005)	SQZ: 40 CO: 26	La misma tarea que Hooker y una nueva. 196 estímulos, 22 oraciones diferentes, 1 voz de mujer, 7 emociones	SI
Bozikas y cols. (2006)	SQZ: 36 CO: 32	30 estímulos, 5 oraciones diferentes 1 actor, 6 emociones, validadas	SI

AUTOR/AÑO	PACIENTES	TAREA IDENTIFICACIÓN EMOCIONAL	LOS AUTORES OBSERVAN PEORES PUNTUACIONES EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA
Pijnenborg y cols. (2007)	SQZ: 20 CO: 20	24 estímulos, 16 oraciones + 8 sílabas 1 varón+1 mujer actores, 6 emociones, validadas, Múltiple elección	SI
Shea y cols. (2007)	SQZ: 67 CO: 31	45 estímulos, 15 oraciones, 2 varones +2 mujeres actores, 3 emociones, validadas	SI
Leitman y cols. (2007)	SQZ: 24 CO: 17	Tarea desarrollada por Kerr y Neale (1993)	SI
Scholten y cols. (2008)	SQZ: 48 CO: 46	Identificar prosodia/significado semántico congruente e incongruente	SI

AMBOS ESTÍMULOS VISUAL Y VOCAL			
AUTOR/AÑO	PACIENTES	TAREA IDENTIFICACIÓN EMOCIONAL	LOS AUTORES OBSERVAN PEORES PUNTUACIONES EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA
Rosenthal y cols. (1979)	SQZ: CO:	PONS Identificación emocional	SI Peor en ambas vías
Borod y cols. (1989)	SQZ con AP. A: 6 Ptes lesión hemisferio dcho: ¿ PK: ¿ CO: 4	1. Fotos Ekman 2. Frases contenido neutro pero con tono afectivo. Identificar emoción facial y prosodia emocional	SI
Borod y cols. (1990)	SQZ Ap. A: 20 LHD:19 Pk: 20 Depresión: 20 CO: 21	1. Fotos Ekman 2. Frases contenido neutro pero con tono afectivo. Identificar Emoción facial y prosodia emocional	SI 1. Asociación entre habilidad identificar emocional canal visual y auditivo. 2. SQZ <resto grupos (A exc LDH) 3. POS mejor identif que NEG.

AUTOR/AÑO	PACIENTES	TAREA IDENTIFICACIÓN EMOCIONAL	LOS AUTORES OBSERVAN PEORES PUNTUACIONES EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA
Hellewel y cols. (1994)	SQZ: 30 Tr. Esquizoafectivos: 20	8 escenas + sonidos de un actor. 30 escenas sin sonido	SI
Kerr Et Neale (1993)	SQZ:29 CO: 23	Fotos Ekman 4 frases neutras. 6 emociones items (VOICE-ID) 1. Discriminar emoción facial/prosodia emocional 2. Discriminación voces, igual o diferente tono	SI Asociación resultados en ambas modalidades
Toomey y cols. (2002)	SQZ: 28 CO: 28	PONS Identificar Emoción	SI 1. SQZ Puntúan peor en todo menos en voz. 2. SQZ P mejor que no P 3. SQZ mejor escenas NEG. 4. Peor rendimiento con 2 estímulos que con 1
Bozikas y cols. (2004)	SQZ: 35	FCT (escenas) APT (prosodia) KAMT (caras) Correlación con test neuropsicol	SI 1. KAMT relaciona con PANSS y funciones ejecutivas. 2. FCT relaciona con atención educación 3. APT con síntomas cognitivos, atención y función ejecutiva
De Jong y cols. (2009)	SQZ: 55 Tr. Psicóticos: 46 CO: 50	Fotos de Ekman Prosodia emocional 2 hombres/2 mujeres 4 frases neutras 2 tonos emocionales Identificar emoción	SI SQZ peor que psicóticos no esquizofrénicos
Bach y cols. (2008)	SQZ: 25 CO: 25 Tr. Depresivos: 25	Identificación de la prosodia emocional Identificación de la expresión facial emocional	SI

OTRAS MODALIDADES			
AUTOR/AÑO	PACIENTES	TAREA IDENTIFICACIÓN EMOCIONAL	LOS AUTORES OBSERVAN PEORES PUNTUACIONES EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA
Crespo-Facorro y cols. (2001)	SQZ: 18 CO: 16	Olores agradables y desagradables	SI (para los olores desagradables)

Abreviaturas: NEG: negativo; POS: positivo; SQZ: pacientes con esquizofrenia; NRL: Paciente Neurológico; Tr. Trastorno; ANH: anhedonia; Ap.A: aplanamiento afectivo; F: felicidad; T: tristeza; R:rabia; M: miedo; A: asco; N: neutro; P: paranoide; NP: no paranoide; FEIT: Facial Emotion Identification Test; FEDT: Facial Emotion Discrimination Test; PONS (Profile of Nonverbal Sensitivity ;FACES; PERT: Peen Emotion Recognition Test; KAMT (Kinney's Affect Matching Test); APT: Affective Prosody Test; FCT: Fantie's Cartoon; LDH: lesión hemisferio derecho. IAPS: sistema internacional de imágenes afectivas; ERP: potencial evocado; BLERT: Bell-Lysaker Emotion Recognition Test (actor recita 3 monólogos sobre su trabajo, diferentes tonos emocionales); CPF: computerized Penn Facial Memory Test (se presentan 20 caras 1/s, luego otra prueba con otros estímulos y algunas de esas caras presentadas en primer pase, deben decir cuáles creen haber visto); EMODIFF: Emotion Differentation Test (40 caras presentadas en pareja, discriminar cuál es más triste o más feliz); PEAT: Penn's Emotion Acuity Test (40 caras, deben evaluar en cada una en una escala de 1 a 7).

En resumen, la mayoría de estudios observan que existe una alteración en la identificación emocional en las diferentes modalidades sensoriales estudiadas en los pacientes con esquizofrenia.

4.1.3. ALTERACIONES EN LA EXPERIENCIA EMOCIONAL

El estudio de la experiencia emocional es un tema más controvertido porque es más difícil establecer una metodología para estudiarla. Se ha considerado históricamente que en la esquizofrenia hay una disminución de la experiencia de la emoción y esta reducción de experimentar vivencias emocionales se ha clasificado dentro de los síntomas negativos de la esquizofrenia. En concreto, la incapacidad para experimentar placer se ha denominado anhedonia (Meehl, 1962). Durante muchos años los síntomas deficitarios han sido objeto de la mayoría de las investigaciones. Recientemente las alteraciones emocionales relacionadas con los síntomas psicóticos positivos han empezado a cobrar importancia. Por lo tanto, el aparente consenso que existía respecto a la disminución de la experiencia emocional presente en los pacientes psicóticos se ha puesto en duda. Dentro de las experiencias emocionales se han incluido también los síntomas que afectan al estado de ánimo, como la depresión y la manía. Ante la diversidad de síntomas, que exceden los límites de esta revisión, incluiremos los estudios que han valorado la hedonía y el aumento de la respuesta emocional ante los síntomas psicóticos positivos.

La metodología utilizada en los estudios que valoran la experiencia emocional se puede dividir en:

1. Los estudios que realizan una valoración con medidas subjetivas de la experiencia (mediante pruebas donde los pacientes refieren sus experiencias).
2. Los estudios que realizan una valoración con medidas objetivas mediante variables psicofisiológicas o de neuroimagen ante diferentes tipos de estímulos.

A continuación realizamos una revisión en torno a los diferentes tipos de estudios dedicados a la vivencia emocional de estos pacientes y los resultados más significativos según el tipo de prueba utilizada:

4.1.3.1. ESTUDIOS SUBJETIVOS

Existe una amplia variabilidad metodológica, pero pueden dividirse principalmente en dos tipos:

los estudios naturalísticos (vivencias reales) y las pruebas evocativas donde se emplean estímulos creados en laboratorio.

1. a. **Estudios naturalísticos:** Se pueden dividir en:

- Registro de las emociones experimentadas por el propio sujeto durante un tiempo limitado (p.ej., en un diario anotan las experiencias diarias).
- Registro de las emociones vividas rememorando situaciones del pasado.

Trémeau y cols. (2006) realizaron un interesante estudio donde sujetos afectos de esquizofrenia debían relatar situaciones pasadas reales donde hubieran experimentado diferentes emociones. Se encontraron menores tasas de acuerdo entre el grupo de pacientes y el grupo de observadores control a la hora de valorar la emoción asociada a los hechos relatados. Resultaron llamativas las discordancias en las puntuaciones ante situaciones amenazantes entre pacientes y controles. Los pacientes puntuaron como amenazantes situaciones valoradas como neutras por los observadores. Además se observó una asociación entre el ítem de suspicacia de la escala BPRS y las falsas atribuciones de amenaza. Esto concuerda con lo obtenido en varios estudios de Myin-Germeys, donde pacientes con esquizofrenia debían registrar su estado anímico durante un día. En estos estudios se observó en el grupo de psicóticos con más afectividad negativa que en el grupo control. Phillips y cols. (1999, 2000) se centraron en un subgrupo de pacientes de esquizofrenia con delirios. Los pacientes con delirios describían escenas ambiguas como amenazantes en comparación con los controles y con pacientes no-paranoides.

En resumen, se puede afirmar, que cuando a los sujetos se les pregunta por su experiencia muestran menor número de vivencias positivas y un mayor número de experiencias negativas. Esta valoración coincide con la de los evaluadores entrenados que suelen puntuar a los pacientes con elevados niveles de anhedonia y de emoción negativa en las escalas clínicas estandarizadas (Barrett, 2006).

En la siguiente tabla 6 se resumen algunos estudios de registro de experiencias.

TABLA 6. Estudios naturalísticos

AUTOR/AÑO	PACIENTES	TAREA	PUNTUACIONES EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA
NATURALÍSTICOS			
Brown y cols. (1979)	SQZ: 6 Depresión: 5	Grado de participación en 92 actividades Grado de placer y expresiones faciales	SQZ < placentero, pero más expresiones de placer que los pacientes con depresión
Myin-Germeys y cols. (2000)	SQZ: 58 CO: 65	Vida diaria	SQZ > CO negativos SQZ < CO positivos
Myin-Germeys y cols. (2001)	SQZ: 42 Familiars: 47 CO: 49	Vida diaria	SQZ > CO, fam, negativos SQZ > CO, fam, positivos
Myin-Germeys y cols. (2003)	SQZ: 42 Familiars: 38 OP: 46 CO: 49	Estrés	SQZ > CO, negativos < OP, negativos SQZ < CO positivos; > OP
Myin-Germeys y cols. (2004)	SQZ: 42	Estrés	Mujeres > hombres, negativas Mujeres < hombres en positivas

Abreviaturas: SQZ: pacientes con esquizofrenia; CO: Controles; OP: otras patologías.

1. b. Pruebas evocativas: Se trata de provocar una experiencia mediante un test creado en el laboratorio. A diferencia de los estudios previos, estas pruebas permiten un mayor control del estímulo presentado. Los estímulos empleados han sido muy diversos: visuales con el Sistema Internacional de Imágenes Afectivas (IAPS), musicales (Niélzen y cols., 1982), estímulos olfativos (Rupp y cols., 2005) o gustativos (Dooop, 2006). En su mayoría estudian la capacidad para percibir placer en pacientes con esquizofrenia, centrándose casi exclusivamente en la sospecha de una posible anhedonia. En la mayoría de los estudios se concluye que los pacientes psicóticos informan de un grado de disfrute similar al del grupo control bajo las condiciones controladas del laboratorio, aunque refieren emociones más aversivas ante estímulos que otros refieren como agradables o neutros (Kring y Moran, 2008; Cohen y Minor, 2008).

A continuación se resumen los artículos publicados en relación a la experiencia emocional en pacientes con esquizofrenia (Tabla 7), clasificados según el tipo de estímulo empleado en la tarea. Para la clasificación de los estudios que utilicen tareas en las que se superponen aspecto de identificación y de experiencia se han definido los siguientes criterios de inclusión:

IDENTIFICACIÓN: Se ha incluido dentro de los estudios de identificación aquellos que utilizan una tarea que en donde se requiere una descripción sobre las características emocionales del estímulo (p.ej., positivo/negativo).

EXPERIENCIA: Se han incluido aquellos en los que la respuesta incluye una gradación y una descripción sobre los sentimientos que genera el estímulo (p.ej., muy agradable, agradable, ni agradable ni desagradable, desagradable, muy desagradable).

Otros artículos de revisión como el de Kring y Moran (2008) los clasifican ambos dentro de los estudios de experiencia emocional, diferenciándolos según valoren los sentimientos de los participantes (valencia) o los juicios sobre el estímulo de los participantes (agradable o desagradable).

TABLA 7. Estudios de laboratorio sobre experiencia emocional

AUTOR/AÑO	PACIENTES	TAREA	PUNTUACIONES DIFERENTES
ESTIMULO VISUAL			
Kring y cols. (1993)	SQZ: 20 CO: 20	Películas	SQZ > CO PA felices, neutras, SQZ > CO NA feliz neutra
Blanchard y cols. (1994)	SQZ:32 OP: 13	Películas	NO
Schlenker y cols. (1995)	SQZ: 34 CO: 24	Imágenes	NO
Kring y cols. (1996)	SQZ: 23 CO: 20	Películas	SQZ > CO NA SQZ = CO PA
Quirk y cols. (1996)	SQZ: 30 OP: 10	Imágenes	NO SQZ > OP agradable
Curtis y cols. (1999)	SQZ: 36 Familiares: 48 CO: 56	Imágenes	SI
Ernst y cols. (1999)	SQZ con déficit:19 SQZ sin déficit: 22 CO: 20	Películas	NO, agradable SQZ def > CO, desagradable
Kring y cols. (1999)	SQZ. 15 CO: 15	Películas	NO en agradables SQZ> CO desagradables
Quirk y cols. (2001)	SQZ: 20 OP: 10	Imágenes	NO

AUTOR/AÑO	PACIENTES	TAREA	PUNTUACIONES DIFERENTES
Taylor y cols. (2002)	SQZ: 14 CO:13	Imágenes Estímulo aversivo y no aversivo	NO
Paradiso y cols. (2003)	SQZ:18 CO: 17	Imágenes	NO, negativas SQZ < CO positivas
Volz y cols. (2003)	SQZ: 49 CO: 46	60 IAPS 5 pitidos al pasar fotos. Valorar valencia (agradable, desagradable o neutro), arousal y dominancia.	NO Ante imágenes desagradables exhiben modulación afectiva disminuida en las fases tempranas pero no en tardías.
Habel y cols. (2004)	SQZ: 13 Familiares: 13	Caras	NO
Lee y cols. (2004)	SQZ P/NP: 21 CO: 20	60 IAPS Valorar valencia y arousal	1. SQZ NP: puntúan más PS y menos NEG que SQZ P. 2. SQZ P: respuesta en función arousal: bajo arousal, + NEG; Alto arousal, menos NEG.
Holt y cols. (2005)	SQZ: 18 CO: 16	Caras	NO
Hempel y cols. (2005)	SQZ: 40 CO: 31	Imágenes	NO
Rockstroh y cols. (2006)	SQZ: 12 CO: 12	Imágenes	NO
Lee y cols. (2006)	SQZ: 21 CO: 20	Imágenes	SI, placentero
Hempel y cols. (2007)	SQZ: 26 CO: 21	IAPS (40 fotos) 1. Valencia y arousal. 2. Variables fisiológicas	NO Ante imágenes +, menor aumento FC que controles.
Heerey y cols. (2007)	SQZ: 40 CO: 31	Imágenes	NO
Henry y cols. (2007)	SQZ: 29 CO: 30	Películas	SI, diversión
Herbener y cols. (2007)	SQZ: 33 CO: 28	Imágenes	NO
Reske y cols. (2007)	SQZ: 10 CO: 10	Caras	NO, negativas SQZ < CO positivas

Luengo y cols. (2009)	SOZ P: 39 Trastorno ansiedad: 24 CO: 39	IAPS 1. Grado de amenaza 2. Agradabilidad	SI SOZ > en neutros Ansiosos > desagradables
AUTOR/AÑO	PACIENTES	TAREA	PUNTUACIONES DIFERENTES
SITUACIÓN			
Horan y cols. (2008)	SOZ: 36 CO: 26	Interacción social	NO

ESTÍMULO GUSTATIVO			
Berlin y cols. (1998)	SOZ: 20 CO: 20 OP: 20	Gusto	NO

ESTÍMULO OLFATIVO			
Crespo-Facorro y cols. (2001)	SOZ: 18 CO: 16	Olores	NO desagradables, SI agradables
Moberg y cols. (2003)	SOZ: 30 CO: 20	Olores	SI placentero
Rupp y cols. (2005)	SOZ: 33 CO: 40	Olores	NO
Doop y cols. (2006)	SOZ: 17 CO: 14	Olores	NO SOZ > CO para agradable
Plailly y cols. (2006)	SOZ: 12 CO: 12	Olores	NO desagradable SOZ < CO agradable

VARIAS MODALIDADES SENSORIALES			
Berenbaum y cols. (1992)	SOZ: 43 CO: 20 OP: 17	Películas Comida	NO
Horan y cols. (2006)	SOZ: 30 CO: 31	Películas Comida	NO
Burbridge y cols. (2007)	SOZ: 49 CO: 47	Palabras, películas, imágenes, caras y sonidos	NO (SOZ < CO en arousal negativo)

Abreviaturas: SOZ: Pacientes con esquizofrenia; CO: controles; OP: Otras patologías; IAPS: Sistema internacional de imágenes afectivas; P: positivo; NP: no paranoide; FC: Frecuencia cardíaca; NEG: Negativas; POS: Positivas

Podemos observar que los hallazgos son más variables en comparación con la expresión o identificación emocional. En revisiones recientes (Kring y Moran, 2008; Cohen y Minor, 2008) se concluye que los pacientes con esquizofrenia experimentan la hedonía de forma similar a los sujetos sanos, pero difieren al valorar como más aversivos estímulos catalogados como agradables o neutros para la población general.

Estos estudios tienen una serie de limitaciones metodológicas y es interesante resaltar algunas recomendaciones:

- 1) sería necesario un tamaño muestral más significativo.
- 2) sería necesario profundizar diferentes modalidades sensoriales y con diferentes intensidades.
- 3) las diferencias de género deberían ser contempladas.
- 4) se debería considerar diferentes subgrupos diagnósticos.

4.1.3.2. ESTUDIOS OBJETIVOS

Estos estudios utilizan una medida más objetiva de la respuesta emocional, buscando parámetros biológicos (frecuencia cardíaca, conductancia de la piel, actividad cerebral). Estos parámetros tiene la ventaja de evitar el sesgo de la información relatada por el paciente, aunque algunos también utilizan la información dada por el paciente al realizar la prueba para el análisis de los resultados.

4.1.3.2.1. REGISTRO DE VARIABLES PSICOFISIOLÓGICAS

Se han empleado diversas medidas psicofisiológicas, las más utilizadas han sido la conductancia de la piel, el tono electrodérmico y la frecuencia cardíaca. Respecto a los estudios sobre conductancia de la piel, se han encontrado tres estudios que observan un aumento de la conductancia de la piel en pacientes con esquizofrenia (Kring and Neale, 1996; Williams y cols., 2004; 2007); dos estudios no han encontrado diferencias (Volz y cols., 2003, Hempel y cols., 2005) y otros dos han observado una disminución (Schlenker y cols., 1995; Taylor y cols., 2002). Por otro lado, ese aumento se ha registrado en fase aguda pero no en las fases de remisión (Dawson y cols., 1994), e incluso un estado de hiperarousal del tono electrodérmico puede ser detectado antes de la recaída (Dawson y cols., 1992), o del inicio del tratamiento antipsicótico (Maina y cols, 1995) y una disminución después del inicio del mismo. No se pueden extraer resultados muy concluyentes, pero los hallazgos apuntan hacia que no existe un aumento de la conductancia, por lo menos en fase crónica.

Respecto a la frecuencia cardíaca, Hempel y cols. (2005; 2007) empleando estímulos pictóricos detectaron un patrón de reactividad cardíaca diferente respecto a los controles en respuesta a imágenes agradables. Schlenker y cols. (1995) no encontraron diferencias.

En resumen, parece existir un aumento de las variables fisiológicas en los episodios agudos, que puede estar relacionado con un aumento de la emocionalidad en relación a los síntomas positivos. En las fases de estabilidad no se objetivan diferencias y parece que los componentes psicofisiológicos de la emoción están conservados.

En la tabla 8 se resumen los estudios psicofisiológicos incluidos en la revisión.

TABLA 8. Estudios psicofisiológicos

AUTOR/AÑO	PACIENTES	TAREA MEDIDA PSICOFISIOLÓGICA	DIFERENCIAS
Schlenker y cols. (1995)	SQZ : 34 CO: 24	Imágenes Startle Conductancia piel Frecuencia cardíaca	NO, menor conductancia
Kring y cols. (1996)	SQZ : 23 CO: 20	Películas Conductancia piel	Si, mayor conductancia en SQZ
Curtis y cols. (1999)	SQZ : 36 Familiares: 48 CO: 56	Imágenes Startle	NO
Taylor y cols. (2002)	SQZ : 14 CO: 13	Imágenes Conductancia piel	Si, Menor conductancia en SQZ
Volz y cols. (2003)	SQZ : 49 CO: 46	Imágenes Startle, Conductancia piel Frecuencia cardíaca	Si, menor conductancia en SQZ
Williams y cols. (2004)	SQZ : 27 CO: 22	Caras de miedo Conductancia piel	Si, mayor conductancia en SQZ
Hempel y cols. (2005)	SQZ : 28 CO: 30	Imágenes Conductancia piel Frecuencia cardíaca	NO Frecuencia cardíaca # patrón
Hempel y cols. (2007)	SQZ : 26 CO: 21	Imágenes Conductancia piel Frecuencia cardíaca	NO Frecuencia cardíaca # patrón
Williams y cols. (2007)	SQZ : 27 CO: 13	Caras (miedo, disgusto, enfado) Conductancia piel	Si, mayor conductancia en SQZ

Abreviaturas: SQZ: Pacientes con esquizofrenia; CO: Controles

4.1.3.2.2. ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN

En los estudios de neuroimagen también encontramos una gran variabilidad metodológica. Estos estudios se han centrado principalmente en dos aspectos, la identificación y la experiencia emocional.

Para el análisis de los resultados obtenidos por los estudios es importante la correcta clasificación de la tarea utilizada. En recientes metaanálisis de neuroimagen sobre el procesamiento emocional (Wager y cols., 2008; Phan y cols., 2002) se ha destacado la discrepancia en la

activación de diferentes regiones cerebrales según la tarea emocional que se aplique en el estudio. Concretamente, en estudios de identificación se han observado activaciones en la amígdala, el córtex parahipocampal, cíngulado y regiones dorsales de la circunvolución frontal inferior. Por otra parte, en estudios de evocación en los que se busca que el sujeto explique sus experiencias, se ha observado la activación de otras áreas como el córtex prefrontal (ventromedial, orbitofrontal, dorsolateral), la ínsula, el lóbulo temporal medial, la circunvolución frontal inferior y el lóbulo temporal. Según la revisión realizada en el apartado anterior, resulta dificultoso la diferenciación de las tareas que estudian diferentes aspectos del procesamiento emocional. En la siguiente tabla 9 se exponen los principales estudios encontrados en la literatura ordenados según el año de publicación.

TABLA 9. Estudios de neuroimagen funcional

AUTOR/AÑO	MUESTRA	TÉCNICA	TAREA	HALLAZGOS
Schneider y cols. (1998)	SQZ: 13 Medicados CO: 13	RMf (ROI amígdala)	Inducción de humor feliz y triste	Controles: AMG se activa durante la inducción de tristeza. Pacientes: no se activa.
Phillips y cols. (1999)	SQZ-P: 5 SQZ NP: 5 Medicados CO: 5	RMf	Caras de Ekman Identificación de emociones	Miedo: P > NP en cerebelo, ínsula, giro fusiforme y giro lingual. Con aumento en lo neutro en el cíngulado posterior NP > P en MTG y STG. Enfado: SQZ < CO activación en BA45, putamen, cerebelo. < línea basal de enfado en STG, giro medial frontal y CCA. NP > P en Cerebelo, tálamo e ITG, en miedo, enfado y disgusto comparado con felicidad. Disgusto: SQZ < CO en INS anterior /globo pálido. P > NP INS anterior y respuesta neutro (desactivación para disgusto) en STG. NP > P en STG, tálamo, giro postcentral y AMG.

Gur y cols. (2002)	SQZ: 14 Medicados (APS típicos y atípicos) CO: 14	RMf	Estímulo facial de Gur Felicidad (h), tristeza (s), miedo (f), disgusto (d), enfado (a) con tres intensidades y tarea neutral de discriminación de la edad (a)	En controles, emoción vs. (a) activación bilateral AMG y de HG derecho (primeros bloques) En los últimos bloques: activación de la AMG se mantuvo y de HG pasó a bilateral. Pacientes: activación en HG en el 1er bloque y mínima en AMG en el 2do. SQZ < CO: AMG izqda y bilateral HG.
AUTOR/AÑO	MUESTRA	TÉCNICA	TAREA	HALLAZGOS
Kosaka y cols. (2002)	SQZ: 12 Medicados (2 no medicados) CO: 12	RMf	Caras (enfado, disgusto, tristeza y felicidad). Etiquetar las caras como negativas o positivas.	SQZ > CO AMG derecha durante la discriminación positiva SQZ = CO durante la discriminación negativa.
Taylor y cols. (2002)	SQZ: 14 Medicados (APS típicos y atípicos) CO: 13	PET	Imágenes IAPS Imágenes Aversiva (AV), no-aversiva (NA) Tarea basal: fijación simple visual (BL) condición neutra.	Mayor activación en pacientes en MPFC para las imágenes AV comparado con las NA. Mayor activación AMG Bilateral y regiones OFC en comparación NA con BL para controles, no en pacientes. > AMY izqda correlacionada con síntomas positivos
Paradiso y cols. (2003)	SQZ: 18 No medicados (3 semanas de lavado) CO: 17	PET	IAPS imágenes Agradable vs. Desagradable	SQZ < actividad general en imágenes desagradables. CO > estímulos desagradables: izquierda AMG, derecha hipocampo, derecha tálamo, giro lingual bilateral, fusiforme izdo, occipital dcho y superior izqdo, cerebelo y núcleo cerebelar medio Para imágenes agradables: Córtex prefrontal izado, mdPFC, bilateral DLPFC, bilateral OFC, ínsula, Córtex prerontal lateral y ventral izqdo y supramarginal bilateral
Hempel y cols. (2003)	SQZ: 9 Medicados atípicos CO: 10	RMf	Caras de Ekman Discriminación emocional (Son dos imágenes iguales) vs. Caras invertidas Etiquetar la cara emocional simple versus la neutra	Entre grupos: SQ menos activación AMG/hipocampo bilateral y mayor activación en mdFG.

Quintana y cols. (2003)	SQZ: 12 Medicados atípicos CO: 12	RMf	Caras de Ekman N= 6 en cada grupo completaron el paradigma emocional (pareado con una imagen y una etiqueta verbal) y lo identificaron Pareado de forma imagen o etiqueta) N= 6 en cada grupo completaron equipo retrasado para cada expresión o forma emocional.	Fallo activación fusiforme derecho en todas las tareas, mientras en controles FG fue activado (en todos los sujetos) para todas las tareas.
AUTOR/AÑO	MUESTRA	TÉCNICA	TAREA	HALLAZGOS
Williams y cols. (2004)	SQZ-P: 13 Medicados (atípicos) SQZ-NP: 14 CO: 22	RMf Conductancia	Caras de Ekman Miedo (f) y neutral (n) bloques Tarea de discriminación de género	Paranoides: *contraste de (f) vs. (n): ↓ AMG derecha *comparado con controles: reducción en HG pero no AMG *Al aumentar arousal: P < CO en AMG izqda NP<C=dcha HG, dcha AC P<CO=dcha AMG, giro fusiforme Izqdo, giro lingual dcho, AC bilateral P<NP = bilateral fusiforme, giro bilateral lingual, PFC medial dcho NP<P= Prefrontal medial derecho
Takahashi y cols. (2004)	SQZ: 15 Medicados (4 no medicados) CO: 15	RMf	IAPS imágenes, neutral, agradables y desagradables	Entre grupos – menos desagradables neutral – SQZ < activación AMG derecha, HG bilateral, PFC medio, corteza visual izqda, putamen izqdo, núcleo caudado izqdo, tálamo izqdo, cerebelo y cerebro medio SQZ > CO en ninguna región
Holt y cols. (2005)	SQZ: 18 CO: 16	RMf	Caras de miedo y alegría de forma repetida para provocar la habituación	No diferencias al inicio en las caras de miedo, pero sí mayor habituación del córtex temporal medial en controles.
Taylor y cols. (2005)	SQZ: 13 CO: 10	PET VOI en amígdala	Imágenes de escenas aversivas, positivas y no aversivas. Comparadas con la línea basal	Aumento de la actividad en la amígdala en situación basal y disminución respecto a la detección del estímulo emocional

Johnston y cols. (2005)	SQZ: 10 Medicados CO: 10	RMf (también ERPs)	Felicidad, sorpresa, miedo, disgusto, ira, tristeza y JACFEE estímulos establecidos tomados de la neutralidad Tarea fue atención de género vs. atención de la emoción	Pacientes falló en la activación del fusiforme, frontal inferior, temporal medio, amígdala y occipital. Correlaciones ERP/BOLD: VPP se correlacionó con la actividad en FG derecho, AMG derecha y STG izquierda. P3a fue relacionado con FG derecho y STG izquierdo. P3b no se mostró asociado con BOLD.
Fahim y cols. (2005)	SQZ: 13 aplana- miento afectivo (FA+) 11 FA - Medicados (mixto)	RMf	IAPS-imágenes ne- gativas y neutrales	Contrastes: FA- vs. FA+: activación en ACC izquierdo (BA32), OFC derecho (BA47), GTS izquierdo (BA21), PFC Medial izquierdo (BA10) y FG izquierdo (BA36) FA+ vs. FA-: giro lingual (BA19)
AUTOR/AÑO	MUESTRA	TÉCNICA	TAREA	HALLAZGOS
Bentaleb y cols. (2006)	6 Psicóticos con alucinaciones previas en remisión	RMf	Escuchar palabras previamente alucinadas	↑ activación en el córtex orbitofrontal y córtex prefrontal medio (PFC)
Surguladze y cols. (2006)	SQZ: 15 CO: 11	RMf	Caras emocionales	SQZ > CO Parahipocampo para caras neutras asociado a la distorsión de la realidad.
Sanjuán y cols. (2007)	SQZ con AA: 11 CO: 10	RMf.	Escuchar palabras con contenido emocional y neutro	↑ activación del lóbulo frontal, corteza temporal, insula, cíngulo y amígdala derecha.
Das y cols. (2007)	SQZ: 14 CO:14	RMf	Tarea de percepción emocional consciente e inconsciente	Actividad de la amígdala reducida en los pacientes. La amígdala activa de forma inversa el patrón normal de conexión entre el tronco del encéfalo, el córtex visual y MPFC dorsal/ventral en pacientes.
Reske y cols. (2007)	SQZ: 10 CO: 10	RMf En 1ros episodios al inicio y tras 6 meses de tratamiento	Inducción de felicidad y tristeza mediante expresiones faciales	Los pacientes mostraron hipoactivaciones en las regiones claves del procesamiento emocional: cíngulo anterior, córtex orbitofrontal y áreas temporales, como el hipocampo. Tras el tratamiento se observó un aumento de la señal en el córtex pre- y postcentral, temporal inferior y áreas frontales durante tristeza.

Gur y cols. (2007)	SQZ: 16 CO: 17	RMf	Caras de Ekman Tarea de reconocimiento de emoción en caras.	SQZ < CO actividad amigdalare en pacientes comparando neutro con emocional. Pero en la tarea emocional más activación en la amígdala cuando se equivocan en la identificación de caras de miedo y se correlaciona con > aplanamiento afectivo.
Williams y cols. (2007)	SQZ-P: 13 SQZ-NP: 14 CO: 22	RMf Conductancia de la piel	Caras de miedo, enfado, disgusto vs neutrales	CO: La respuesta con "arousal" fue asociada con una respuesta emocional concreta para miedo (amígdala), disgusto (ínsula) y enfado (cingulado anterior), junto con la activación común del córtex prefrontal medio MPFC. SQZ: Mostraron un ↑ del arousal con disminución de las regiones específicas y del MPC.
AUTOR/AÑO	MUESTRA	TÉCNICA	TAREA	HALLAZGOS
Rusell y cols. (2007)	SQZ-P: 7 SQZ-NP: 8 CO: 10	RMf ROI en amígdala e hipocampo bilateral	Identificación de género en unas caras que van mostrando mayor expresión de miedo o menor. Tras la prueba funcional se les hacía identificar la emoción	Aumento de la activación del hipocampo en NP. Disminución en la activación amígdala en P y aumento en no-paranoides y controles
Michalopoulos y cols. (2008)	SQZ: 11 CO: 9	RMf	Caras de Ekman Procesamiento de expresiones de miedo y neutras Tarea de identificación de género	No asociación entre amígdala y síntomas positivos Correlación negativa entre la activación del GTS izquierdo y los síntomas negativos
Fakra y cols. (2008)	SQZ: 40 CO: 40	RMf PPI	Dos tareas: -Tarea intuitiva: parear caras emocionales - Tarea más cognitiva: etiquetar caras emocionales	Pacientes fallan en activar áreas implicadas en los aspectos del procesamiento rápido de las caras, tales como la amígdala bilateral, putamen y córtex frontal inferior. Aumento de la activación en áreas responsables del análisis de características (córtex, parietal inferior izquierdo, lóbulo temporal medio, precuneus derecho)
Leitman y cols. (2008)	SQZ: 16 CO: 17	RMf Conectividad	Caras con diferentes emociones	Disminución conectividad amígdala con frontal y aumento de amígdala con occipital
Hall y cols. (2008)	SQZ: 19 CO: 24	RMf	Caras con diferentes emociones y condición neutra	Amígdala se activa en neutro y al comparar parece que se hipoactive

Seiferth y cols. (2008)	Alto riesgo SQZ: 12 CO: 12	RMf	Identificación de emociones (alegría, tristeza, enfado y miedo) y neutro	Emocional: Aumento en fusiforme lingual y occipital Neutro: en frontal inferior, cuneus, tálamo e hipocampo
Pinckham y cols. (2008)	SQZ 63 CO: 50	RMf	Identificación de emociones	Mayor activación de la amígdala durante la identificación errónea de las caras
Tregellas y cols. (2009)	SQZ: 18 CO: 17	RMf	Escucha pasiva de ruidos urbanos que incluyen conversaciones y música	Mayor activación en pacientes en hipocampo, tálamo y córtex prefrontal
Kang y cols. (2009)	SQZ con AA:14 SQZ sin AA: CO: 28	RMf	Sonidos de risa y llanto comparados con el neutro unigénero y género.	↓ de la amígdala izquierda y hipocampo bilateral cuando procesaban sonidos de llanto en los pacientes con daño cerebral
AUTOR/AÑO	MUESTRA	TECNICA	AREA	HALLAZGOS
Seiferth y cols. (2009)	SQZ: 12 CO: 12	RMf	Identificación emocional en áreas frontales, comparando general y específicas	Disminución en la amígdala y en las áreas límbicas y aumento en las áreas frontales, comparando pacientes con psicosis y controles sanos.

Abreviaturas: RMf: resonancia magnética funcional; P: Paranoídes; NP: No paranoídes; STS: Circunvolución temporal superior; SQZ: Pacientes con esquizofrenia; CO: Controles; AA: alucinaciones auditivas; AMG: Amígdala; APO: Área de Brodmann 10; V: Volumen de interés; BA: Área de Broadman.

concluye que el complejo amigdalario forma parte de una red extensa que incluye también al córtex prefrontal, al cíngulo anterior y posterior, al córtex parietal y al área fusiforme, siendo la responsable del procesamiento emocional. En estudios con pacientes con esquizofrenia se ha observado que, independientemente de la tarea utilizada, existe una disfunción en el sistema límbico, en particular en la amígdala y en las áreas frontales, comparando general y específicas frente a estímulos positivos.

sanos. Algunos estudios han mostrado un fallo en la activación de la amígdala (Schneider y cols., 1998; Phillips y cols., 1999; Gur y cols., 2002; Hempel y cols., 2003; Takahashi; Williams y cols., 2004; Johnston y cols., 2005; Das y cols., 2007), pero no todos han corroborado esos hallazgos (Taylor y cols., 2002; Kosaka y cols., 2002; Holt y cols., 2005; Holt y cols., 2006; Gur y cols., 2007; Sanjuán y cols., 2007). Además de las alteraciones en el sistema hipocampo-amigdalario, también se han encontrado alteraciones en las áreas prefrontales, responsables de la regulación de la respuesta emocional. Se ha apuntado hacia una alteración en la regulación en la comunicación entre la amígdala y el prefrontal. Algunos autores han encontrado una falta de activación del sistema límbico y una hiperactivación del córtex prefrontal (Andreasen, 2002; Taylor y cols., 2005). Otros autores han encontrado disminución de la activación prefrontal cuando se observan caras (Williams y cols., 2004), viendo imágenes con contenido social (Taylor y cols., 2002). Es interesante destacar que ese patrón es el mismo que utilizan los sujetos sanos para modular su reacción emocional mediante procesos cognitivos (Hariri y cols., 2000; Pessoa y cols., 2005; Phillips y cols., 2003a).

Por la revisión realizada podemos especular que la activación del complejo amigdalario podría depender de la demanda cognitiva de la

tarea utilizada. En la tabla 10 se resumen los estudios divididos según el requerimiento cognitivo que precise la tarea utilizada. Por un lado, los estudios con tareas pasivas, que incluyen la no realización de una tarea o la realización de una tarea relativamente fácil muestran una hiperactivación de la amígdala (Holt y cols., 2005; Holt y cols., 2006; Kosaka y cols., 2002; Sanjuán y cols., 2007). Por otro lado, los estudios con tareas activas, que son aquellas que requieren la identificación de caras o una tarea mayor demanda cognitiva (identificación de caras o experiencia emocional), muestran una reducción de la actividad amigdalal (Schneider y cols., 1998; Phillips y cols., 1999; Gur y cols., 2002; Hempel y cols., 2003; Takahashi; Williams y cols., 2004; Johnston y cols., 2005). De los artículos revisados, tres estudios no muestran esta correlación, Taylor y cols. (2002), Das y cols. (2007) y Williams y cols. (2007), en estos estudios se observa una disminución de la actividad amigdalal a pesar de que las tareas requieren baja demanda cognitiva. Estos hallazgos aparentemente contradictorios pueden justificarse por el post-proceso utilizado en el análisis de los resultados:

- Según el estudio realizado por Taylor y cols. (2005), los pacientes pueden presentar un tono basal hiperactivado en diferentes áreas cerebrales, por ejemplo la amígdala y áreas límbicas.
- Por otro lado, al realizar una comparativa con una tarea neutra, que como se ha demostrado en el estudio de Hall y cols. (2008) se puede enmascarar la hiperactivación de la amígdala, dado que los pacientes también presentan un aumento de la actividad amigdalal ante el estímulo neutro, como si fuera emocional (Kohler y cols., 2003; Williams y cols., 2004). Así pues, los estudios que miden la respuesta ante un estímulo emocional comparándolo con una tarea neutra pueden subestimar la magnitud de la activación de la amígdala o el hipocampo (Holt y cols., 2006; Surgulazde y cols., 2006).
- Y finalmente, se ha utilizado una sustracción entre grupos. Esta sustracción puede enmascarar una hiperactivación de la amígdala como se objetiva en el estudio de Gur y cols. (2007), donde al analizar los resultados por separado en los dos grupos, controles y pacientes con esquizofrenia, se observa una hiperactivación amigdalal que se no se detecta al realizar el contraste.

Estos dos aspectos del post-proceso deben ser tenidos en cuenta a la hora de presentar los resultados de los estudios de neuroimagen funcional.

Tabla 10: Clasificación de los estudios según si la tarea es pasiva o activa

AUTOR Y AÑO	TAREA	POST PROCESO	ACTIVIDAD AMIGDALA	ACTIVIDAD PREFRONTAL
ACTIVAS				
Schneider y cols. (1998)	Inducción de humor feliz y triste		↓	
Phillips y cols. (1999)	Caras de Ekman Identificación de sexo dentro durante la prueba Identificación de emociones	Comparado con estímulo neutro	↓	
Gur y cols. (2002)	Estímulo facial de Gur Identificar valencia (positivo/negativo) y género	Sustracciones entre activaciones cuando identifican género y ante el estímulo emocional Comparaciones entre grupos	↓	
Hempel y cols. (2003)	Caras de Ekman 2 tareas: identificación y etiquetado	Menor activación de la amígdala durante el etiquetado y mayor activación de prefrontal para compensar esos fallos	↓	↑
Paradiso y cols. (2003)	IAPS imágenes Agradable vs. Desagradable	Comparación entre pacientes y controles	↓	↓
Takahashi y cols. (2004)	IAPS imágenes Neutral, agradables y desagradables		↓	↓ aversivas
Williams y cols. (2004)	Caras de Ekman Miedo y neutras en bloques, Tarea de discriminación de género	Comparación con neutro y controles	↓	
Johnston y cols. (2005)	Identificación emocional y de sexo		↓	
Rusell y cols. (2007)	Caras con diferente grado de expresión neutra y de miedo, que aumentan o se disipan. Identificación de género	Comparaciones entre grupos	↓ en Paranoides ↑ en no Paranoides y controles	

AUTOR Y AÑO	TAREA	POST PROCESO	ACTIVIDAD AMIGDALA	ACTIVIDAD PREFRONTAL
Gur y cols. (2007)	Caras de Ekman Tarea de identificación emocional	Se compara con neutro y se hacen comparaciones entre grupos. Después se observan los datos sin comparaciones en relación a la pericia en la prueba	↓ en comparación neutro y emocional, pero cuando se estudia la respuesta al estímulo emocional, se ve que un ↑ de la activación de la amígdala se corresponde con fallos en la clasificación	
Fakra y cols. (2008)	Tareas con diferente demanda cognitiva: Pareado de caras Identificación de emociones	No compara con neutro PPI	↓	↑
Michalopoulou y cols. (2008)	Tarea emocional implícita. Caras de Ekman Procesamiento de expresiones de miedo y neutras Tarea de identificación de género	Compara con neutro y comparativas entre grupos	↔ No correlación con síntomas positivos	
Kang y cols. (2009)	Escuchar sonidos de llanto y risa mientras se realiza una tarea de identificación de género	Comparado con neutro y comparación entre pacientes resto de grupos	↓	
Seiferth y cols. (2009)	Identificar caras emocionales		↓	↑

PASIVAS				
Kosaka y cols. (2002)	Caras (enfado, disgusto, tristeza y felicidad). Etiquetar las caras como negativas o positivas	No compara con neutro	↑	
Taylor y cols. (2002)	Imágenes IAPS Imágenes Aversiva, no-aversiva Tarea basal: fijación simple visual	Compara con no aversiva, no con línea basal	↓ no aversivas	↑ aversivas

AUTOR Y AÑO	TAREA	POST PROCESO	ACTIVIDAD AMIGDALA	ACTIVIDAD PREFRONTAL
Holt y cols. (2005)	Caras de miedo y alegría de forma repetida para provocar la habituación	No se compara con neutro. No se compara entre grupos	↑	
Taylor y cols. (2005)	Imágenes IAPS Imágenes Aversiva , no-aversiva, positivas. Línea basal Tarea basal: fijación simple visual	Compara con línea basal y detecta un tono hipertónico en la amígdala	↑, inversamente relacionado con la gravedad de los síntomas	
Holt y cols. (2006)	Observar pasivamente caras emocionales	Comparada con línea basal	↑	
Surguladze y cols. (2006)	Observar imágenes de diferente gradación de miedo	No compara con neutro	↑	
Bentaleb y cols. (2006)	Escuchar palabras con las que se había alucinado previamente en pacientes en remisión	No se compara con estímulo neutro ni se hacen comparaciones entre sujetos		↑
Holt y cols. (2006)	Observación pasiva de caras humanas de miedo, felicidad y neutras	No se compara con neutro Se estudia la activación en diferentes tiempos para observar la habituación	↑ hipocampo izquierdo y amígdala derecha, habituación retardada.	
Das y cols. (2007)	Caras de miedo y neutras de forma consciente e inconsciente	Comparado con neutro y se realiza una sustracción	↓	
Williams y cols. (2007)	Caras de miedo, enfado, disgusto vs neutras	Comparado con neutro	↓	↓
Sanjuán y cols. (2007)	Escuchar palabras pasivas emocionales y neutras	No comparas con neutro No restas entre grupos	↑	↑
Hall y cols. (2008)	Caras neutras, miedo y línea basal. Identificación de género. Pasivo ROI	No comparan con neutro, analizan la respuesta ante el estímulo neutro	↑ para neutro	

Abreviaturas: ROI: región de interés; PPI: Psychophysiological interaction.

Por otro lado, y sumamente interesante, algunos estudios intentan el acercamiento desde el síntoma o por subgrupos de pacientes con esquizofrenia, buscando relacionar la actividad neural con la psicopatología. Taylor y cols. (2002) muestra una correlación positiva entre la amígdala izquierda y las imágenes no aversivas con los síntomas positivos. Schneider y cols. (1998) mostró correlaciones positivas entre el desorden del pensamiento y

la activación de la amígdala durante la inducción de alegría. Sin embargo, estudios con paciente estables no encuentran correlaciones (Gur y cols., 2002; Takahashi y cols., 2004; Hempel y cols., 2003). Fahim y cols. (2005) comparan pacientes con y sin afecto aplanado mientras observan material emocional negativo. La actividad en el giro lingual distingue los dos grupos, los pacientes sin afecto aplanado muestran activación en las áreas límbicas.

En otros estudios se han encontrado diferencias entre los sujetos con y sin paranoia (Phillips y cols., 1999; Williams y cols., 2004; Russell y cols., 2007; Surguladze y cols., 2006) y entre pacientes con y sin aplanamiento afectivo (Stip y cols., 2005). En el primero de los estudios mencionados, Phillips y cols. (1999) no encuentran diferencias en la amígdala, pero observan que los sujetos paranoicos activan un área más extensa, que incluye el cerebelo, la ínsula, fusiforme y lingual. En el estudio de Williams y cols. (2004) muestran que los sujetos paranoicos tienen una reducción de la activación de la amígdala en respuesta a caras de miedo y neutras. En un estudio reciente Michalopoulou y cols. (2008), aplicando una tarea de reconocimiento de expresiones de caras, no encontraron asociación entre los síntomas positivos y la activación de la amígdala. Por otro lado mostraron una correlación negativa entre la activación del GTS izquierdo y los síntomas negativos en el grupo de pacientes con esquizofrenia. Respecto a pacientes con alucinaciones auditivas se ha estudiado mediante la escucha de sonidos (palabras o vocalizaciones) emocionales, encontrando resultados opuestos. Sanjuán y cols. (2007) encontraron un aumento de actividad en la amígdala y en el córtex prefrontal y, por otro lado, un estudio reciente muestra una disminución de la actividad en la amígdala en relación a los sonidos de llanto (Kang y cols., 2009).

Estudios más recientes que se han centrado en el estudio de la conectividad (Leitman y cols., 2008), apuntan hacia una alteración entre la conectividad entre las áreas de percepción primario y las áreas de asociación y una reducción de la conectividad entre las regiones mediales (amígdala/tálamo) y las regiones frontales. Se ha relacionado una hiperactivación amigdalar con los síntomas positivos (Taylor y cols., 2002) y una hipoactivación con los síntomas negativos (Fahim y cols., 2005). Aleman y Kahn (2005) ya apuntan a la amígdala como estructura clave en la disyuntiva en la respuesta emocional que aparece en los pacientes con esquizofrenia.

En conclusión, la mayoría de los estudios revisados en la tabla avalan la noción de un funcionamiento anormal en el complejo amígdalo-hipocampal que condiciona un procesamiento emocional alterado, especialmente ante tareas de procesamiento de miedo. La gran variabilidad de metodología utilizada en los diferentes estudios que han evaluado la respuesta emocional a nivel cerebral en los sujetos con esquizofrenia hace difícil extraer una conclusión general, observándose según el estudio hiper o hipo activación amígdalar. Estas diferencias pueden ser debidas al diseño de las tareas y al postproceso utilizado en el análisis de los datos obtenidos por la prueba funcional (PET o RMf).

RESUMEN

De la revisión realizada se puede concluir que existe un importante consenso sobre la presencia de alteraciones en la expresión e identificación emocional de los pacientes con esquizofrenia, especialmente en aquellos con sintomatología negativa, en las diferentes modalidades sensoriales. Existe algo más de controversia en cómo es la vivencia emocional subjetiva de estos pacientes, observándose en dos metanaanálisis recientes (Cohen y Minor, 2008; Kring y Moran, 2008) que la experiencia hedónica se encuentra conservada en los pacientes con esquizofrenia, en los experimentos realizados en laboratorio. Además existe, un aumento de la respuesta emocional en relación con los síntomas positivos. Estas diferencias en la experiencia emocional podrían corresponderse con los síntomas emocionales negativos y positivos observados en la clínica. Los síntomas emocionales negativos responderían a una disminución de la respuesta emocional, como por ejemplo el afecto aplanado o la disminución para reconocer emociones. Los síntomas emocionales positivos, corresponderían a un exceso de respuesta emocional, como la ansiedad o la inquietud secundaria a los síntomas psicóticos, como los delirios y alucinaciones.

Podemos especular que parece existir tanto un aumento y como una disminución de las emociones en la esquizofrenia de forma general (Aleman y Kahn, 2005). Los hallazgos en la expresión, experiencia y percepción de las emociones apuntan hacia una disyuntiva entre estos dominios.

Los estudios de neuroimagen muestran una disfunción en el sistema límbico y en las áreas prefrontales responsables de la regulación emocional. Se observan discrepancias respecto a si esta disfuncionalidad es debida una disminución o a un aumento de la activación de estas áreas. Estas discrepancias parecen tener su justificación en la variabilidad de la metodología utilizada en los diferentes estudios.

5. EMOCIÓN Y ALUCINACIONES

En el apartado anterior hemos descrito la relación de los factores emocionales con la esquizofrenia. Ahora nos centraremos en el papel que pueden jugar los factores emocionales en la experiencia alucinatoria, varios autores defienden un papel crucial de los mismos (Cutting, 1990; Kuipers y cols., 2006).

5.1. ANTECEDENTES EMOCIONALES

Ciertos estados emocionales han sido asociados con el inicio de síntomas psicóticos. En los fases pródromicas de la enfermedad se ha descrito un estado de alerta asociado con una importante sensación de ansiedad (Freeman and Garety, 2003). Esta fase ha sido denominada clínicamente como *trema*. También se han encontrado asociaciones en orden inverso. Un estudio de 327 personas de una muestra no clínica ha encontrado que los altos niveles de ansiedad se han asociado con la predisposición a tener alucinaciones (Allen y cols., 2005).

5.2. RELACIÓN CON EL CONTENIDO EMOCIONAL DE LAS ALUCINACIONES

Las alucinaciones auditivas tienen en su mayoría un contenido negativo, especialmente para las alucinaciones auditivas comandatorias. Las experiencias emocionales de los pacientes se han relacionado especialmente con el contenido amenazante de las alucinaciones y los delirios (Nayani y David, 1996; Freeman y cols., 2001). Nayani y David (1996) observaron en 100 pacientes que las alucinaciones eran estresantes para la mayoría de los pacientes debido al contenido emocional amenazante. Pasaba lo mismo con los delirios. En un grupo de 25 pacientes, Freeman y cols. (2001) observaron que el contenido de los delirios se relacionaba con depresión, baja autoestima y ansiedad. Smith y cols. (2006) encontraron que los pacientes con mayor índice de depresión y baja autoestima tenían alucinaciones más severas y con contenido más negativo y estresante para ellos. Los síntomas que coexisten con las alucinaciones son apatía, insomnio y ansiedad. También hay que destacar que para algunos pacientes (28%) las alucinaciones son una experiencia positiva y les sirven de soporte o guía.

5.3 CONSECUENCIAS DE LA RESPUESTA EMOCIONAL ANTE LAS ALUCINACIONES

Como ya habíamos mencionado antes, las alucinaciones son vividas como estresantes por la mayoría de los pacientes. Krabbendam y cols. (2005) observaron que los pacientes que tenían reacciones negativas frente a la sintomatología psicótica de inicio tenían más riesgo de desarrollar un cuadro psicótico a la larga.

5.4. ASOCIACIÓN ENTRE LAS ALUCINACIONES Y LOS DÉFICITS EN EL PROCESAMIENTO EMOCIONAL

Cutting (1990) propuso un mecanismo teórico para la falsa atribución en las alucinaciones auditivas. Asumió que las alucinaciones auditivas eran secundarias a una forma de pensamiento interno e hipotetizó que la falsa atribución del pensamiento interno era consecuencia de una disfunción en el procesamiento emocional prosódico en los pacientes que sufrían alucinaciones auditivas.

Siguiendo esta línea teórica, Rossell and Boundy (2005) hipotetizaron que las alucinaciones auditivas podían estar relacionadas con déficits en el procesamiento auditivo emocional. Para evaluar esto, evaluaron el procesamiento de la información emocional y los compararon en tres grupos: pacientes con esquizofrenia con y sin alucinaciones auditivas comparados con un grupo control. Se basaron en la hipótesis de Woodruff (2004) que considera que diferentes aspectos emocionales del habla podrían estar alterados en pacientes predispuestos a tener alucinaciones auditivas. Una tarea era reconocer la emoción de los sonidos ambientales usando un estímulo no verbal no semántico. La otra tarea utilizaba un estímulo verbal y semántico. Los pacientes con alucinaciones auditivas mostraban más fallos al reconocer la tarea no verbal, concretamente para el estímulo afectivo. Para la tarea afectiva y verbal los dos grupos mostraban fallos. Rossell and Boundy sugirieron que los déficit semánticos en esquizofrenia en general pueden atribuirse a déficit en procesamiento emocional por vía auditiva en los pacientes con alucinaciones auditivas.

Shea y cols. (2007) siguiendo la misma hipótesis utilizando una tarea de procesamiento prosódico compararon la habilidad para realizarla entre sujetos sanos y sujetos con esquizofrenia con y sin alucinaciones auditivas. Según los resultados, las pacientes con alucinaciones auditivas realizaban más fallos en la realización de la tarea, mostrando déficits en el procesamiento auditivo prosódico emocional.

Una cuestión importante era controlar que estos déficits en la realización de la tarea no estuvieran sólo relacionados con las alucinaciones auditivas, sino que otros síntomas o factores cognitivos pudieran contribuir en los resultados. Poole y cols. (1997) observó que los déficits en el procesamiento prosódico estaban correlacionados con la desorganización, los síntomas positivos y la atención. Bozikas y cols. (2004) también encontró correlaciones entre el reconocimiento de la prosodia emocional y las funciones ejecutivas, la fluencia y la atención. Shea y cols. (2007) no encontraron correlación entre los déficits y la presencia de delirios, concluyendo que los déficit tenían que ver con las alucinaciones auditivas y no con los delirios u otros síntomas positivos.

Shea y cols. (2007) sugieren que los déficits en el procesamiento de la prosodia emocional pueden contribuir en los errores para la monitorización de la fuente porque la

dificultad para identificar características emocionales dificulta la identificación del origen del evento auditivo, en el caso del habla interna o pensamiento. Faltan estudios que valoren la monitorización de la fuente y, las habilidades para procesar la prosodia, conjuntamente.

Respecto a la monitorización de la fuente y la carga emocional, se sabe que la relevancia emocional del estímulo puede alterar la realización de tareas de monitorización de la fuente (Delespaul y cols., 2002).

5.5. ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN SOBRE ALUCINACIONES Y RESPUESTA EMOCIONAL APLICANDO UN PARADIGMA AUDITIVO CON CONTENIDO EMOCIONAL

En la tabla 11 se resumen los estudios que han evaluado la respuesta emocional en sujetos con alucinaciones auditivas. Estos tres estudios presentan diferencias metodológicas que pueden justificar las diferencias en los resultados obtenidos. Los tres estudios utilizan un paradigma auditivo en el que los participantes escuchan palabras, unas con contenido emocional (Bentaleb y cols., 2006; Sanjuán y cols., 2007; Kang y cols., 2009) y otras con contenido neutro (Sanjuán y cols., 2007). La tarea se puede clasificar como pasiva en los estudios de Bentaleb y Sanjuán, en cambio la tarea empleada en el estudio de Kang es una tarea que requiere la identificación de género mientras se escuchan los sonidos de llanto o risa. Esta es una tarea con una demanda cognitiva mayor. Por otro lado, también encontramos diferencias en la metodología empleada en el postproceso. Ambos factores pueden justificar las discrepancias de resultados.

TABLA 11. Estudios de neuroimagen que utilizan un paradigma auditivo emocional

AUTOR/AÑO	TAMAÑO	TAREA	MÉTODO	HALLAZGOS
Bentaleb y cols. (2006)	6 Psicóticos con alucinaciones previas en remisión	Escuchar palabras previamente alucinadas	RMf	↑ activación en el córtex orbitofrontal y córtex prefrontal medio (PFC)
Sanjuán y cols. (2007)	11 SQZ con AA 10 controles	Escuchar palabras con contenido emocional y neutro.	RMf.	↑ activación del lóbulo frontal, corteza temporal, ínsula, cíngulo y amígdala derecha
Kang y cols. (2009)	14 SQZ con AA 14 SQZ sin AA 28 controles	Tarea: sonidos de risa y llanto. Comparado con neutro. Sonidos neutros Identificación de género	RMf	↓ de la amígdala izquierda y hipocampo bilateral cuando procesaban sonidos de llanto en los pacientes con alucinaciones.

6. LA RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

6.1. CONCEPTOS GENERALES

En los años 40, los equipos de Bloch y Purcell sentaron las bases físicas del fenómeno de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) (Bloch, 1946; Purcell y cols., 1946). Ambos investigadores, Bloch y Purcell, compartieron el Premio Nobel de Física en 1952 por este descubrimiento (Bloch, 1952; Purcell, 1952). En 1967, Jasper Jackson comenzó a aplicar los descubrimientos logrados hasta entonces en organismos vivos. En los años 70, autores como Lauterbur o Mansfield introdujeron la aplicación de gradientes para obtener información sobre la estructura tridimensional de los compuestos surgiendo lo que actualmente se conoce como imagen por resonancia magnética. En 1972, Paul Lauterbur en la Universidad estatal de Nueva York, logró inicialmente crear una imagen de los protones en una muestra de agua, después obtuvo reproducciones de vegetales y animales, llegando por fin a probarlo con seres humanos (Lauterbur, 1973). La imagen por resonancia magnética fue introducida con propósitos clínicos en los años 80, lo que supuso una gran revolución en el campo de la medicina, en especial en las neurociencias.

6.1.1 LA TÉCNICA

En líneas generales, el fenómeno de RM consiste en que determinados núcleos atómicos cuando se someten a la acción de un campo magnético intenso pueden absorber energía selectivamente en forma de radiación electromagnética de radiofrecuencia (RF). Este fenómeno se denomina resonancia magnética y es el que da nombre a la técnica de imagen por RM.

Para retornar al estado de equilibrio inicial, los núcleos atómicos deben devolver la energía que han captado. Este proceso se conoce como relajación, y en él los núcleos inducen una señal eléctrica que se registra en una antena receptora y proporciona las imágenes y la señal espectroscópica de RM.

La señal que se recoge proviene de los protones de hidrógeno, por lo que su intensidad depende principalmente de la densidad de estos protones, pero puede verse profundamente modificada por el entorno de los mismos. El campo magnético creado por un electroimán actúa sobre los protones de hidrógeno de los tejidos y hace que éstos se orienten formando ángulos específicos con la dirección del campo al que están sometidos. En este estado, se administran impulsos de radiofrecuencia mediante una bobina. Estos pulsos cambian la orientación de

los protones. Cuando se interrumpe el pulso, los protones vuelven a su posición original de equilibrio, liberando energía en forma de señales de radio que son captadas por un receptor y analizadas por un ordenador que las transforma en imágenes. Es justamente la señal de la relajación (el retorno espontáneo de los protones a su estado de equilibrio) la que aporta la información sobre la composición de los tejidos estudiados. Bloch formuló dos hipótesis para explicar las modalidades por las que los momentos magnéticos de los protones vuelven a su posición de equilibrio tras una excitación; de las ecuaciones de Bloch se deriva que los componentes del vector de magnetización de los protones aumenta en el eje paralelo al campo principal de la máquina (eje z) y disminuye en el plano transversal (plano xy) según constantes (denominadas $T1$ y $T2$ respectivamente) diferentes; siendo la disminución en el plano transversal mucho más rápida que la restauración en el eje paralelo al campo magnético de la máquina (Desgrez y cols.,1991; Birn y cols.,1999).

6.1.2. CAMPOS MAGNÉTICOS QUE INTERVIENEN EN IRM

Los campos magnéticos que intervienen son:

- a. **El campo principal (B_0)**, suele ser de 0.5, 1, 1.5, 2 ó 3 Tesla (1 Tesla es una medida de fuerza magnética equivalente a 104 Gauss; el campo terrestre es de 0.5 Gauss, es decir de $5 \cdot 10^{-5}$ Tesla), que está producido por bobinas eléctricas colocadas a temperatura del helio líquido (4K) para asegurar el estado de superconductividad.
- b. **Gradientes de campo:** Variaciones lineales en función del espacio que se añaden transitoriamente al campo principal para poder localizar las señales que corresponden individualmente a cada vóxel (unidad mínima de volumen). Suelen ser del orden de un Gauss por cm. Debido a su intensidad y la rapidez de instalación, los esfuerzos mecánicos que sufre las bobinas que los generan dan lugar a los clásicos “martilleos” (ruido intermitente de incluso 96 dB en las secuencias más rápidas) percibidos.
- c. **Campo oscilante de alta frecuencia:** Constituye el agente exterior que provoca la resonancia. Sus oscilaciones no son más que la traducción local del paso de una onda electromagnética del espectro de las radiofrecuencias. Estas ondas están producidas por corrientes eléctricas que recorren unas bobinas generalmente llamadas antenas emisoras. Dado que la duración de las emisiones es muy breve (del orden de milisegundos), se las suele llamar impulsos.

Los componentes fundamentales de un equipo de Imagen por Resonancia Magnética son, por lo tanto:

- Imán, creador del campo electromagnético (a) y bobinas de gradiente (b)
- Antena emisora/receptora de radiofrecuencia (c)
- Ordenador

Estos equipos cuentan con potentes sistemas de refrigeración que aseguran la superconductividad de manera que se pueda tener una corriente eléctrica continua circulando permanentemente sin gasto de energía por el electroimán que genera el campo magnético constante y estable en el tiempo.

El equipo de Resonancia Magnética se encuentra dentro de un cuarto forrado de cobre en su interior para evitar la interferencia de ondas de radiofrecuencia que pudieran llegar del exterior (“Jaula de Faraday”).

6.1.3. RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL Y CONTRASTE BOLD

Se entiende por Resonancia Magnética Funcional (RMf), una modalidad particular de IRM por la cual es posible medir las variaciones de la intensidad de la señal (de la IRM) asociadas a los cambios metabólicos y/o hemodinámicos, que acompañan a la activación celular desencadenada por una tarea o estímulo determinado.

Hasta los años 80 la relajación de la señal de magnetización asociada a inhomogeneidades propias del campo magnético (llamada T2*) era considerada como una señal artefactuosa y representaba una limitación para la obtención de imágenes mediante Resonancia Magnética. Para solucionar esta salvedad, se utilizaba o bien la técnica denominada “eco de espín” (spin-echo) donde un segundo impulso de radiofrecuencia eliminaba los desfases debidos a las inhomogeneidades del campo; o bien se reducía al máximo el tiempo en la obtención de la señal y que permitía la obtención de una imagen o corte en menos de 100 ms la primera y alrededor de 1 segundo la segunda (como por ejemplo en las secuencias denominadas FLASH, *Fast Low-Angle SHot*) (Haase, Frahm, y cols., 1986). Fue entonces cuando se constató que la presencia de sustancias paramagnéticas (aquellas que bajo la influencia de un campo magnético crean un campo magnético local de igual sentido) en la sangre podrían actuar como un marcador o sustancia de contraste vascular. El contraste utilizado en los primeros estudios funcionales fue externo, concretamente un compuesto de gadolinio. Una fracción de un milimol de contraste por kilogramo de peso era suficiente para dar una pérdida de señal alrededor del vaso sanguíneo. Los primeros en aplicar esta técnica en el estudio de la activación cerebral en humanos

fue el equipo de Belliveau; en un artículo publicado en 1991 compararon la imagen obtenida durante una situación de estimulación visual en la que se inyectó contraste paramagnético; con la imagen obtenida con los sujetos en reposo y en oscuridad. Hallaron un incremento del volumen sanguíneo en el área visual primaria (Belliveau y cols., 1991). Trabajando en experimentación animal, Ogawa y cols. (1990) y Turner y cols. (1991), por separado, observaron que se podían obtener resultados de contraste similares a los de Belliveau cambiando simplemente el estado de oxigenación de la sangre. Esta observación provenía del hecho, descrito por Faraday y medido por Pauling y Coryell (1936), de que la deoxihemoglobina es más paramagnética que la oxihemoglobina, por lo que la deoxihemoglobina podía considerarse como un agente de contraste interno cuando se utilizaran secuencias sensibles a las inhomogeneidades del campo magnético. Thulborn y cols. (1982) demostraron que el porcentaje de señal de la deoxihemoglobina decaía más rápidamente que el de la oxihemoglobina.

Finalmente en 1992 los equipos de Kwong en el Massachusetts General Hospital en Boston y Ogawa en Minesota, publicaron los primeros experimentos en humanos que demostraron que los cambios en deoxihemoglobina en el córtex visual, cuando el sujeto es estimulado por la luz de una linterna, eran suficientes para medir cambios en las imágenes de resonancia magnética de cortes de la fisura calcarina. La técnica se denominó “Contraste dependiente del nivel de oxigenación en sangre” (BOLD, *Blood Oxygenation Level-Dependent Contrast*) y supuso la posibilidad de estudiar activación cerebral sin uso de agentes de contraste externos, ni dosis radiactivas y con la resolución espacial de la IRM. La señal observada indicaba un descenso relativo de la concentración de deoxihemoglobina. Surgió la técnica de Resonancia Magnética funcional, basada en el estudio del nivel de oxigenación de la sangre para evidenciar la activación neuronal. Según el acoplamiento neurovascular, toda neurona cuya actividad aumenta requiere mayores cantidades de energía (glucosa) y oxígeno para funcionar adecuadamente; por lo tanto, la activación cerebral se acompaña de un incremento de la perfusión vascular regional (Jueptner y Weiller, 1995; Heeger y Ress, 2002). Este incremento sanguíneo hacia el área activada excede largamente el consumo de oxígeno (Fox y Raichle, 1986), como consecuencia una gran parte de sangre oxigenada pasa a la fase de retorno venosa (se produce una arterialización de la sangre venosa (Fox y Raichle, 1986; Fox y cols., 1988; Malonek y Grinvald, 1996; Malonek y cols., 1997; Vanzetta y Grinvald, 1999). La presencia de oxihemoglobina (sustancia con propiedades diamagnéticas, es decir sin efecto acusado sobre el campo magnético) en las venas “amortigua” las inhomogeneidades de campo (debidas a la deoxihemoglobina, paramagnética), con lo que el desfase de los espines (y en consecuencia la disminución de señal T2) no se produce y se recoge una señal mayor en el área activada que la que se produciría en condiciones de reposo.

Para evaluar la activación cerebral, se compara la señal recogida en una condición de reposo con la recogida en una condición de activación. En los estudios de RMf se recogen un gran número de imágenes cerebrales de manera consecutiva. Durante la adquisición se presentan estímulos en periodos apropiados, los estímulos pueden ser sensoriales, motores, tareas cognitivas, actividad mental requerida por parte del sujeto e incluso actividad mental espontánea que el sujeto no puede controlar. Las imágenes adquiridas en ausencia de tales estímulos son utilizadas como control. Las imágenes adquiridas durante la respuesta a la estimulación se comparan con estas imágenes control. La evidenciación de actividad cerebral mediante RMf se basa en esta comparación de señal de IRM que se obtiene en al menos dos situaciones diferentes (Ogawa y cols., 1998). Dado que durante una tarea cualquiera puede darse procesos cerebrales adicionales al que se pretende evaluar, es importante seleccionar cuidadosamente las tareas que van a servir como activación y como control (Sunaert y cols., 1998).

Con el surgimiento de la RMf en los años 90, se inició una nueva era en lo relativo al estudio de la función cerebral, disponiéndose por vez primera y en un mismo equipo, del instrumental necesario para obtener imágenes de alta resolución espacial, útiles para la práctica clínica diaria y la posibilidad de realizar estudios funcionales in vivo de una forma no invasiva, con una relativa alta resolución temporal.

El resultado final de un estudio de RMf es un mapa en el cual, cada unidad espacial de información o voxel, viene representada por un valor estadístico que indica el grado de probabilidad de que en ese lugar se produjese un cambio de señal por azar (no relacionado con el paradigma de estimulación).

6.1.4. DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA

En un experimento típico, se coloca al sujeto objeto del estudio en la máquina de resonancia y se le aplica una serie de periodos de reposo y activación.

Durante todo el experimento, se adquieren sucesivas imágenes de una región de interés o de todo el cerebro en un tiempo muy corto. Con las secuencias de pulsos adecuadas se pueden captar cambios de señal que tienen lugar gracias a la acción de una serie de contrastes que pueden afectar tanto a la magnetización longitudinal o T1 como al tiempo de relajación transversal o T2 de aquellas áreas estimuladas. Según sea la fuente de contraste externa o interna los efectos serán sobre T1 o T2 (Piñeiro y cols., 2000).

Posteriormente para determinar aquellas áreas donde se ha producido una variación significativa de la señal, se aplican diferentes procesamientos con el fin de incrementar la relación señal-ruido y se procede a comparar el periodo de activación con el de reposo, utilizando diversos métodos estadísticos.

Para la realización de un experimento utilizando fMRI se necesita:

- a. Equipo de resonancia y estimulación. Dependiendo del mismo se seleccionarán la secuencia de pulsos con la que vamos a detectar la señal.
- b. Un paradigma, que determina la forma de aplicación del estímulo a estudiar.
- c. Equipo informático para el procesado de la señal, análisis estadístico y presentación de los resultados.

6.1.5 CARACTERÍSTICAS DEL CONTRASTE BOLD

Este contraste interno se genera gracias a la diferente susceptibilidad magnética de los dos estados de la hemoglobina. Los métodos de contraste BOLD para el estudio de activación cerebral, sufren ciertos problemas que pueden dar como resultado falsos positivos o negativos. Los cambios de la señal de interés frecuentemente son del mismo orden que los cambios térmicos o fisiológicos que acompañan inevitablemente la técnica de imagen por resonancia magnética (variaciones globales de velocidad del flujo sanguíneo, pulsaciones cardíacas y/o respiratorias) (Turner y cols., 1998; Ogawa y cols., 1998; Dagli y cols., 1999); por ello la estabilidad del equipo, es de gran importancia. Estos cambios fisiológicos podrían ser minimizados gracias al uso de filtros de frecuencias apropiados en el análisis de la señal BOLD (Le y Hu, 1996; Turner y cols., 1998). Otros dos campos de controversia que han sido discutidos en la literatura son la precisión de localización de la actividad neuronal y las diferencias artefactuosas entre las imágenes, debidas a movimientos del sujeto.

6.1.6. REALIZACIÓN DEL EXPERIMENTO Y ANÁLISIS DE LA SEÑAL EN RMF.

Una vez decidida que área cerebral vamos a estudiar, tenemos que elegir los siguientes parámetros:

- El **paradigma**: Una tarea que el sujeto ha de realizar mientras se adquieren las imágenes. Habitualmente se elige un estado de reposo, donde el sujeto permanece sin realizar ningún tipo de actividad y un periodo de activación en el que el sujeto realiza una actividad determinada.

- Los pulsos de secuencia: Dependerán de nuestro equipo, del tamaño del área de interés (todo el cerebro o sólo una porción del mismo) y de la resolución espacio-temporal.
- El protocolo de análisis: nos tiene que permitir tratar la señal para minimizar las posibles fuentes de ruido y aumentar la relación señal-ruido, proceder al análisis comparativo entre ambos períodos y poder superponer el resultado obtenido sobre una imagen estructural de alta resolución para poder localizar la actividad.

6.1.7. PARADIGMA: ELEMENTOS A TENER EN CUENTA.

La elección del paradigma va a depender de la función cerebral a estudio, siendo útil observar básicamente dos aspectos.

Primero, lo que vamos a hacer es comparar entre dos situaciones diferentes. Segundo, que los cambios obtenidos van a ser pequeños, por lo que tenemos que intentar mejorar al máximo la relación señal-ruido. Lo habitual y más simple, es alternar periodos de reposo con periodos de activación, durante los cuales se presenta un estímulo o se realiza una tarea (diseño en bloques).

Las consideraciones que tenemos que tener en cuenta son fundamentalmente la duración del periodo control y activación (dependerá en parte de la rapidez de adquisición o TR) y el número de veces que hemos de repetir la prueba para obtener un suficiente poder estadístico. No hay una duración considerada óptima de los diferentes períodos, pero sí es necesario recordar dos cosas:

- El retraso entre el comienzo de la activación y la génesis de la señal.
- El consiguiente retraso en alcanzar el nivel basal después del cese de la señal (que es algo más prolongado que el primero).

Por lo tanto, si elegimos períodos demasiado cortos (< 5 segundos) puede que no obtengamos ningún resultado. Periodos de activación demasiado largos pueden dar lugar a cansancio y a aumentar el movimiento, así como a la tendencia a ruido de baja frecuencia a enmascarse con las fases de activación (McCarthy y cols., 1996).

Si el TR es mayor que la duración de la respuesta hemodinámica, podemos tener contaminación por el ruido de baja frecuencia (respiración y latido cardíaco).

Puede que exista un fenómeno de habituación, por lo que después de determinado tiempo la intensidad de la señal caiga.

Teniendo todo esto en mente, puede que con periodos de entre 10 y 30 segundos sea suficiente (dependiendo de la función estudiada), aunque no existe ningún consenso o normalización en cuanto a esto (Obrig y cols., 1997; Skudlarski y cols., 1999).

En cuanto al segundo punto, para incrementar la relación señal-ruido se procede a una promediación de las respuestas, repitiendo una serie de veces durante el mismo experimento la prueba. El número de repeticiones varía según el análisis posterior pero tampoco hay nada establecido a este respecto.

6.2. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA SEÑAL

6.2.1 CONCEPTOS GENERALES

El fin último de cualquier experimento utilizando la neuroimagen funcional es determinar la distribución espacial de la respuesta cerebral a un determinado estímulo, con objeto de saber qué áreas se encuentran activadas y en qué medida (cuantificación de la activación). Para ello es necesario procesar y analizar la señal. Se han propuesto diferentes métodos de análisis lo que indica que ninguno de ellos es óptimo para todos los propósitos. Cada uno de ellos tiene sus ventajas e inconvenientes y el éxito de todos ellos radica en conocer sus limitaciones, para poder aplicarlos correctamente evitando así la violación de asunciones fundamentales que podría llevar a resultados equívocos.

Básicamente, podemos encontrar dos diferentes aproximaciones al análisis de la señal.

1. Una de ellas es la realización de inferencias estadísticas a partir del modelo estadístico construido. Uno de los modelos más exitosos para ello es intentar ajustar el resultado obtenido a una serie de combinaciones lineales de variables experimentalmente controlables. La construcción del modelo estadístico es un procedimiento complejo, ya que existen una serie de factores importantes cuya exacta naturaleza se desconoce. Así por ejemplo, el patrón temporal que sigue la señal no es del todo conocido (la señal en RMf es compleja); el ruido, que contamina la señal debido al pequeño porcentaje de variación con respecto a la línea basal, tiene una estructura complicada y tampoco esta bien caracterizada (hay que considerar fuentes no uniformes de ruido que son difíciles de describir con los modelos generales de estadística), puede variar de unas estructuras cerebrales a otras y puede presentar componentes periódicos debido a

artefactos fisiológicos. Los métodos de procesamiento y análisis en RMf fueron, en su origen, heredados de la PET y adaptados para su utilización en RMf. Básicamente consisten en la aplicación de una serie de algoritmos matemáticos para mejorar la relación señal–ruido, realizar el análisis estadístico y presentar los resultados. El método de análisis más ampliamente empleado se basa en el Modelo Lineal General (General Linear Model o GLM o regresión multilineal) en el cual, un conjunto de variables Y (que por ejemplo representaría la variación de la intensidad de la señal en cada vóxel) se pueden correlacionar o explicar mediante una combinación lineal de una serie de variables predictoras X , más un error (ecuación 1).

$$Y = Xb + \text{error (ecuación 1)}$$

Posteriormente se podrían testar uno o varios coeficientes del sistema lineal en cada vóxel, resultando una distribución espacial de parámetros estadísticos o mapa paramétrico de estadísticos (Statistical Parametric Maps o SPM) (Acton y cols., 1998; Friston, Frith y cols., 1995; Friston, Holmes y cols., 1995; Worsley y cols., 1995).

El diseño experimental y el modelo utilizado para testar la respuesta de las variables controlables es lo que se denomina “diseño de la matriz”. Finalmente, se hacen una serie de inferencias (generalmente basadas en la hipótesis nula) utilizando correlaciones, t-test o valores z (z -scores). Este sistema hace varias asunciones, como por ejemplo la linealidad del sistema, que no varía con el tiempo, que los vóxeles son independientes y que señal y ruido tienen una distribución gaussiana. Si se asume o mejor, se comprueba, que lo anterior es cierto, entonces los datos pueden analizarse bajo la teoría del campo aleatorio Gaussiano (GRF o Random Field Theory) (Worsley y cols., 1998).

2. La otra es la utilización de métodos no inferenciales como el análisis de componentes principales (PCA o principal component analysis), el análisis de componentes independientes (ICA o independent component analysis) o el modelo de subperfil de escala (SSM o scale subprofile model) los cuales en general nos permiten examinar genéricamente el comportamiento de la señal y comprobar que nuestro modelo de análisis cumple las asunciones establecidas ayudando a construir o elegir el modelo estadístico (Peterson y cols., 1999). A continuación nos centraremos en explicar esta técnica que será la que utilizaremos en esta tesis.

6.2.2 ANÁLISIS DE COMPONENTES INDEPENDIENTES

La técnica ICA está basada en un modelo de análisis conducido por los datos. Imaginemos que nos encontramos en una sala de conciertos escuchando a una orquesta sinfónica. Si nos concentramos lo suficiente en el sonido que procede de un determinado instrumento, podremos conseguir en poco tiempo que su sonido destaque sobre el resto de la orquesta independientemente de que todos los instrumentos estén sonando armoniosamente. De alguna forma nuestro cerebro está aplicando una técnica de separación en la que es posible concebir cada instrumento como una fuente independiente.

Supongamos ahora que colocamos un conjunto de M micrófonos distribuidos por toda la sala de conciertos. Cada uno de ellos nos permitirá obtener una grabación de la orquesta al completo, que podemos llamar $x_i(t)$ con $i=1...M$, y que serán nuestras observaciones, donde cada x_i representa una amplitud y t representa el tiempo. Por otro lado, supongamos que la orquesta está compuesta por N instrumentos, cada uno de los cuales vamos a considerarlo como una fuente y llamarlo $s_i(t)$ con $i=1...N$.

Las señales de cada micrófono (observaciones) son una suma ponderada del sonido emitido por cada instrumento de la orquesta (fuentes) por lo que es posible expresar las señales registradas por los micrófonos como:

$$x_1(t) = a_{11}s_1 + a_{12}s_2 + \dots + a_{1N}s_N$$

$$x_2(t) = a_{21}s_1 + a_{22}s_2 + \dots + a_{2N}s_N$$

$$x_M(t) = a_{M1}s_1 + a_{M2}s_2 + \dots + a_{MN}s_N$$

Donde a_{11}, \dots, a_{MN} son unos parámetros que podemos considerar dependientes de la distancia de cada micrófono a los instrumentos aunque, de momento, no vamos a considerar retardos temporales de las señales, no linealidades, ni ningún otro factor extra en este modelo simplificado de mezcla instantánea lineal.

La mezcla de las señales (matriz de mezcla) como ya hemos comentado en nuestro ejemplo, depende de la localización de los micrófonos o de las propiedades acústicas del entorno. Sería muy útil poder estimar las señales de las fuentes originales e incluso la forma en que han sido mezcladas a partir de las señales registradas (o de mezcla). Hablando en términos de acústica esto se denomina el problema del efecto “cocktail”, que nosotros podemos llamar también el problema de la separación ciega de fuentes.

Tal como se puede observar en la figura 9, consideramos la señal fuente, como procedentes de cuatro instrumentos musicales diferentes (a), aplicando el modelo más sencillo, se podría haber obtenido cuatro grabaciones de cuatro micrófonos, mediante el proceso de mezcla lineal de las fuentes, como las que se muestran en (b). Ciertamente estas señales no son señales de sonido muy reales, pero ilustran el problema con claridad. El problema, desde el punto de vista de separación ciega de fuentes consiste en recuperar la información de la figura (a) usando solamente la información de la figura (b) ya que aparentemente parece imposible a priori estimar las fuentes originales (a) desde las fuentes observadas (b).

La idea principal de este método es poder obtener las señales de las fuentes originales a partir de las fuentes observadas con completo desconocimiento de las mezcla y sin ninguna información acerca de las señales observadas, se denomina Separación Ciega de Fuentes, “Blind source separation” (Cardoso, 1990; Jutten and Herault, 1991).

Este método es probablemente el método más ampliamente utilizado para realizar la separación ciega de fuentes, y realizar una estimación de los parámetros a_{ij} basándose en la información sobre su independencia. ICA se implementa en diversos algoritmos, que exploran tanto las propiedades algebraicas de las fuentes como la estructura y geometría de su distribución, entre estos podemos destacar Fastica (Hyvärinen, 1999) o Infomax (Bell and Sejnowski, 1995; Amari y cols., 1996). Este último se basa en la presunción de que las fuentes de las señales son estadísticamente independientes.

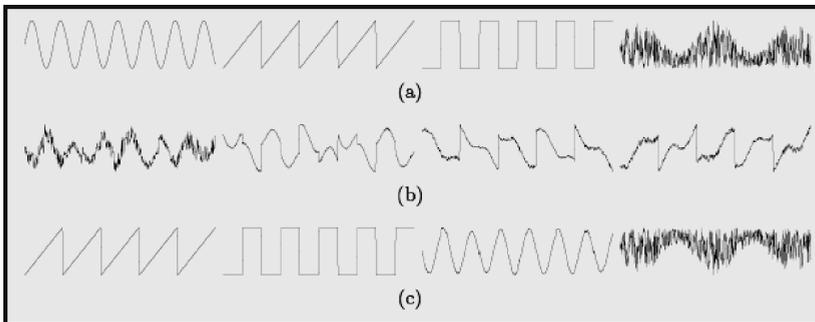


Figura 9: Ilustración de separación de fuentes.

- (a) Cada una de las señales que son emitidas desde una fuente distinta.
- (b) Las señales grabadas son observaciones mezcladas de las Fuentes de señales originales.
- (c) Las Fuentes de las señales son estimadas utilizando solamente las señales de mezcla observadas. Las señales obtenidas son muy coincidentes a las señales originales con una menor diferencia la señal invertida de signo.

En la figura 9 (c) se muestra las fuentes de las señales estimadas utilizando el algoritmo Fastica. Como se puede observar las señales estimadas se aproximan bastante a las señales originales aunque su signo puede estar invertido o su amplitud no ser la original, esto no suele ser un problema excesivamente importante.

6.2.3. MODELO DE MEZCLA

El modelo utilizado en ICA es un modelo estadístico generativo, en el sentido de que describe cómo se generan las observaciones a partir de las fuentes. Las fuentes son variables latentes, de observación directa imposible, lo único que se dispone es de una mezcla lineal instantánea de variables aleatorias y sin ruido. Simplificando el modelo, las señales de mezcla se representan como una matriz de datos X , y el modelo de mezcla se expresa tal como vemos a continuación:

$$X = A S \quad (\text{Figura 9})$$

Cada fila s_k de la matriz de fuentes S contiene una componente independiente y cada columna a_k de la matriz de mezcla A contiene los pesos de la mezcla correspondiente para un total de K fuentes. Se trata simplemente de la forma matricial de un modelo lineal de pesos (o suma ponderada) $X_i = a_{i1}s_1 + \dots + a_{ik}s_k$. En donde a son los pesos o parámetros que podemos considerar dependientes de la distancia de cada micrófono a los instrumentos.

Al ser A y S desconocidos, tanto el signo como el escalado de las fuentes pueden no ser identificados. Hay que añadir también que el orden de las fuentes no es fijo. Afortunadamente, las ambigüedades del modelo no son cruciales. Por ejemplo, el signo y el escalado de las componentes son normalizados después de realizar ICA.

6.2.4. ESTIMANDO INDEPENDENCIA

Teóricamente, la independencia estadística significa que las fuentes no contienen ninguna información entre ellas. En otras palabras, la función de densidad de probabilidad de las fuentes es factorizable sobre sus densidades de probabilidad marginales $p(s_1, \dots, s_k) = \prod_i p(s_i)$. Una forma de solución al problema de ICA debería requerir únicamente la determinación de las pdf's, las cuales generalmente no se encuentran disponibles, las fuentes tienen que ser estimadas por medio de aproximaciones de la independencia a través de una función objetivo. Esta función objetivo puede estar basada en conceptos tales como la información mutua o negentropía (Hyvärinen y cols., 2001) y medidas que estimen la no-Gaussianidad de las fuentes (*kurtosis*).

Una forma de definir la conexión entre independencia y no-Gaussianidad, es a través de medidas de estadística basadas en la teoría de la información. Un tipo de estas medidas son las basadas en la Información Mutua, término que versa

sobre la cantidad de información compartida entre dos variables aleatorias, y que puede ser utilizado de forma natural para medir la independencia. El concepto de Información Mutua es muy parecido a la negentropía, la cual básicamente compara una densidad dada a una Gaussiana. También se puede medir independencia directamente desde las observaciones, mediante la utilización de medidas de no-Gaussianidad, tales como la curtosis y sesgo, que corresponden a cumulantes de tercer y cuarto orden respectivamente. Por ejemplo, la curtosis se define como:

$$Kurt(s) = E\{s_4\} - 3E\{s_2\}^2$$

Otra, explicación más intuitiva para obtención de independencia de fuentes se ofrece a través del Teorema Central del Límite. Básicamente, el estado de la distribución de una mezcla de variables aleatorias independientes tiende a ser más gaussiana que las señales originales.

Esto significa que, cuando las fuentes son más “No-Gaussianas”, más independientes serán.

Antes de realizar la estimación de las componentes independientes, los datos observados X , deben ser blanqueados, esto significa que se va a realizar una transformación lineal sobre X que puede ser realizada aplicando Análisis de Componentes Principales (PCA), y que decorrela la muestra (covarianzas igual a cero) y convierte sus varianzas a uno. El análisis mediante componentes principales (PCA) es una técnica estadística muy útil, que permite encontrar correlaciones en conjuntos de datos de alta dimensionalidad y proyectar dichos datos en otro sistema de coordenadas con nuevas variables latentes, con el fin de que este nuevo conjunto de variables sean decorreladas. Una forma de encontrar todos los componentes principales está basada en la realización de una descomposición de los valores propios (EVD) de la matriz de covarianza de los datos, proporcionándonos dos matrices, una matriz diagonal D , que contiene los valores propios, y una matriz V , en donde se encuentran los correspondientes vectores propios.

Las direcciones de las componentes principales definen la decorrelación base (covarianzas igual a cero) y las varianzas correspondientes proporcionan el escalado aplicado a la transformación del blanqueado. Esto implica que la matriz mezcla es la factorizable en un producto matricial tal como se puede observar a continuación:

$$A = D^{-1/2} V^T \tilde{A} \quad (\text{Figura 10})$$

Es más fácil estimar las Componentes Independientes a partir de los datos blanqueados de la matriz X , ya que el número de parámetros libres se reduce. Por ejemplo, la matriz de mezcla A es ortonormal y con ello conseguimos que su inversa W sea fácil de calcular. Si el blanqueado se hace utilizando PCA, se pueden reducir los grados de libertad, excluyendo la componente principal más débil y con ello la dimensión de los datos se reduce de forma óptima preservando más energía, con lo que mejora el ratio señal-ruido de los datos en la señal fMRI.

Dos ejemplos de densidad de probabilidad conjunta se muestra en la figura 10. En la subfigura (a) se representa una mezcla arbitraria de densidades no-Gaussianas, y en la subfigura (b) se representa una mezcla de Gaussianas. Las curvas punteadas alrededor de la densidad de la función de distribución, muestra la varianza proyectada, medida en todas las direcciones. Se puede observar que la línea punteada marca la dirección de máxima varianza, que es, la primera componente principal. De forma similar los valores de curtosis son mostrados con una línea contigua.

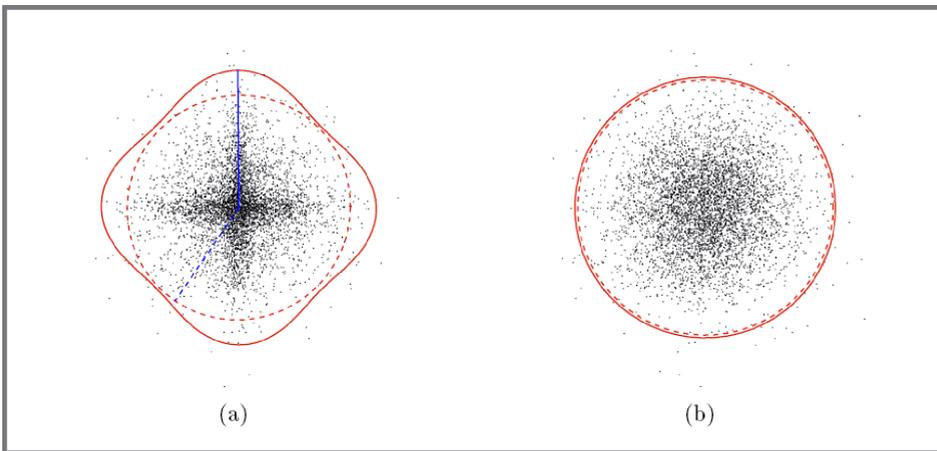


Figura 10: Ejemplo de densidad de probabilidad conjunta.

- (a) Para densidades no-Gaussianas la dirección principal (línea punteada) y la dirección independiente (línea continua) pueden ser identificadas,
- (b) Para densidades Gaussianas las direcciones son todas iguales. La correspondencia entre la línea contigua y punteada muestra el valor de la varianza y curtosis en todas las direcciones respectivamente.

Se puede observar claramente que ICA, basado en curtosis, es capaz de identificar la dirección de la componente mucho mejor que PCA, que se basa en la varianza. La componente principal también se puede identificar tal como hemos mencionado antes, sin embargo, las direcciones de mayor varianza generalmente no identifican las componentes independientes, ya que las componentes principales se restringen a un espacio ortogonal.

Por último, comentar que dada la naturaleza especial de las distribuciones de densidad Gausiana, si más de una de las fuentes originales es Gausiana, tendremos el handicap de que estas fuentes no podrán ser separadas utilizando ICA. Para obtener los resultados es necesario aplicar un algoritmo. Entre ellos, los más utilizados son:

- *JADE*. Como función de coste utiliza la Kurtosis o cumulantes de orden superior ξ como algoritmo de optimización utiliza gradiente descendente.
- *FASTICA*. Como función de coste utiliza la negentropía ξ como algoritmo de optimización utiliza iteración de punto fijo.
- *INFOMAX*. Como función de coste utiliza máxima entropía ξ como algoritmo de optimización utiliza gradiente descendente.

Se ha elegido *INFOMAX* como algoritmo para calcular las componentes independientes porque comparándolos con otros como por ejemplo, *JADE* o *FASTICA*, obtiene un mayor valor de Z para componentes relacionadas con el paradigma de estimulación, consiguiendo un mayor ratio contraste-ruido (Calhoun y cols., 2001).

6.2.5. APLICACIÓN A DATOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

El primer autor en utilizar ICA para el análisis de datos de Resonancia Magnética Funcional fue McKeown y cols. (1998) y, desde entonces, la aplicación de esta técnica se ha ido incrementado paulatinamente. Su aplicabilidad ha abierto las puertas a nuevas posibilidades en el diseño de estudios y de análisis de medidas en neuroimagen funcional. Aunque esta aplicabilidad presenta algunas restricciones y limitaciones (McKeown and Sejnowski, 1998). La metodología de la técnica ha sido analizada por diferentes autores, y existen diferentes variaciones del método (Calhoun y cols., 2003; McKeown y cols., 2003). Para la realización de esta tesis se ha aplicado la metodología propuesta por el grupo de Calhoun y sus colaboradores, dado que han sido precursores en el análisis grupal de los datos (para la explicación de esta metodología, ver el apartado métodos).

6.3. ESTUDIOS REALIZADOS CON LA APLICACIÓN DE ICA EN ESQUIZOFRENIA

A continuación se resume en la tabla 12 el compendio de los artículos publicados en esquizofrenia utilizando técnicas de Análisis Multivariante como ICA, PCA, join ICA, para ICA.

TABLA 12. Resumen de los artículos publicados en esquizofrenia utilizando el método ICA en el análisis de los resultados

AUTOR, AÑO	PACIENTES	TAREA	TÉCNICA	RESULTADOS
Calhuon y cols. (2004)	SQZ: 17 CO: 17	-Tarea auditiva	-ICA COI temporal	Patrones aberrantes coherentes en el lóbulo temporal en pacientes con esquizofrenia.
Van de Ven y cols. (2005)	SQZ: 6	Durante las alucinaciones auditivas.	ICA espacial	Activación en el córtex bilateral.
Olbrich y cols. (2005)	SQZ: 34 CO: 25	Tarea Visual Go/No go	ICA Event-related potential (ERP) y anomalías de P3.	Se encontró una reducción significativa en la P3ng en pacientes con esquizofrenia que reveló fallos en la respuesta de los controles.
Calhoun y cols. (2006)	SQZ: 15 CO: 15	- Tarea auditiva	Joint ICA: -ROI sustancia gris (VBM) correlacionado con ICA funcional.	Las regiones parietales bilaterales, temporales posteriores y frontales de materia gris se asociaron a las regiones temporales bilaterales activadas por el estímulo auditivo. Se encontró también una pérdida de materia gris y menos actividad hemodinámica en el córtex bilateral temporal anterior.
Garrity y cols. (2007)	SQZ: 21 CO: 22	- Tarea auditiva	ICA se uso para identificar la DMN. Diferencias entre los aspectos temporales y espaciales en la DMN.	Los pacientes muestran una asociación con alteraciones en la frecuencia temporal y la localización temporal de la DMN.
Lui y cols. (2008)	SQZ: 43 CO: 23	-Tarea auditiva -SNP	paraICA	Correlación entre: -Componentes RMf (activaciones en el lóbulo parietal) -Componentes SNP, 10 SNPs localizados en genes, incluido el receptor nicotínico colinérgico alfa-7, aminoácido aromático descarboxilasa.

Demirci y cols. (2008)	70 sujetos	-Tarea auditiva	ICA	Diferencia entre pacientes con esquizofrenia y controles.
AUTOR, AÑO	N	TAREA	TÉCNICA	RESULTADOS
Kim y cols. (2008)	SOZ: 35 CO: 35	-Tarea auditiva	Correlación Interparticipantes	Menor conectividad en múltiples regiones, incluido el córtex temporal, el frontal y cerebelar en los pacientes respecto a los controles.
Caprihan y cols. (2008)	SOZ: ? CO: ?	-Estado de reposo	Utilizar PCA para DTI	El tracto que se identifica como alterado es el fascículo longitudinal superior izquierdo.
Xu y cols. (2008)	SOZ: 120 CO: 120	-Estado de reposo	Joint ICA: -Combina tanto imágenes estructurales como imágenes funcionales -VBM: Sustancia gris y blanca.	Correlaciones entre sustancia gris y blanca en las siguientes áreas: 1) Temporal - corpus callosum. 2) Occipital/frontal - inferior fronto-f ascículo occipital. 3) Frontal/parietal/occipital/ temporal - fascículo longitudinal superior. 4) Parietal/frontal - tálamo.
Jafri y cols. (2008)	SOZ: 29 CO: 25	-Estado de reposo	-Red de conectividad funcional.	Diferencias de conectividad en diferentes redes entre grupos.
Calhoun y cols. (2008)	SOZ: 26 CO: 21 TB: 14	-Tarea auditiva -Estado de reposo	ICA -COI temporal -Default mode	Diferencias entre SOZ y el resto con un 90% de sensibilidad y un 95% de especificidad.
Haut y cols. (2009)	SOZ: CO:	Tarea de memoria de trabajo	RMf ICA	No diferencias en las redes funcionales
Kim y cols., (2009)	SOZ: 66 CO: 71	- Tarea auditiva	ICA	Se identificaron 8 redes. Los sujetos psicóticos muestran diferencias en la conectividad funcional en las diferentes redes involucradas en el procesamiento auditivo, control ejecutivo, y la línea basal de actividad cerebral.

Abreviaturas: SOZ: pacientes con esquizofrenia; CO: controles; TB: trastorno bipolar; ICA: independent component analysis; COI: component of interest; DMN: default mode network; P3: P 300; ROI: región de interés.

RESUMEN

El análisis de componentes independientes (ICA) es una herramienta basada en un modelo de análisis conducido por los datos. La idea principal de este método es poder obtener las señales de las fuentes originales a partir de las fuentes observadas con completo desconocimiento de la mezcla y sin ninguna información acerca de las señales observadas.

En este apartado hemos resumido los principales estudios que han aplicado ICA para el análisis de los datos obtenidos mediante RM en esquizofrenia. En la mayoría de estos estudios se ha utilizado un paradigma auditivo para determinar diferencias de conectividad funcional en las redes implicadas en la identificación de cambios de tonos auditivos. No hemos encontrado en la literatura la aplicación de esta técnica para otro tipo de paradigmas en esquizofrenia. Resulta novedosa la utilización de esta técnica para identificar estas redes implicadas en el procesamiento de un estímulo también auditivo pero que se compone de palabras emocionales y neutras, con la finalidad de estudiar el procesamiento emocional.

Los estudios que aplican un estímulo auditivo para detectar cambios de frecuencia, no encuentran diferencias en la ejecución de la tarea entre sujetos sanos y pacientes con esquizofrenia, pero si que encuentran diferencias en los patrones de activación cerebral. En estos estudios se obtienen un conjunto de redes de conectividad funcional, denominadas componentes de interés, que se corresponden con diferentes regiones funcionales responsables del proceso estudiado. De todas las componentes obtenidas, ocho, se han relacionado con la actividad cerebral durante la aplicación del paradigma auditivo (Kim y cols., 2009). Dentro de estas redes, han sido estudiadas principalmente dos:

1. La relacionada con la vía auditiva, la red temporal, que incluye al córtex temporal superior y medio (Calhoun y cols., 2004).
2. La red de estado por defecto (default mode network), que incluye al cíngulo, precuneo, la circunvolución frontal y el córtex prefrontal dorsolateral (Garrity y cols., 2007).

Al estudiar estas componentes, se han obtenido patrones de activación diferentes en los sujetos con esquizofrenia respecto a los sujetos sanos. Se ha utilizado la componente asociada a la zona temporal obtenida en estudios previos para diferenciar a sujetos controles, pacientes con trastorno bipolar y pacientes con esquizofrenia, observando diferenciaciones de grupo con un 90% de sensibilidad y un 95% de especificidad (Calhoun y cols., 2008). Por otro lado, Jafri y cols. (2008), Caprihan y cols. (2008) y Kim y cols. (2009) observaron alteraciones en la conectividad funcional de diferentes redes implicadas en la detección del estímulo auditivo en los sujetos con esquizofrenia.

Respecto a otros paradigmas utilizados en esquizofrenia, en un estudio muy reciente, Haut y cols. (2009) aplicaron ICA para analizar las redes funcionales durante una tarea de memoria de trabajo sin encontrar diferencias en las redes de activación.

Además de la aplicación en estudios de esquizofrenia, se han utilizado variantes de ICA en metaanálisis sobre estudios de neuroimagen de las emociones, como hemos explicado en el apartado de procesamiento emocional en sujetos sanos, para identificar grupos e interacciones funcionales entre áreas cerebrales (Kober y cols., 2008; Wager y cols., 2008). En esta tesis lo realmente novedoso será aplicar esta técnica para estudiar la emoción en un grupo de pacientes del espectro psicótico con y sin alucinaciones.

Las futuras investigaciones van encaminadas al análisis de las interacciones en la conectividad asociada a estas redes, las relaciones de causalidad entre ellas y las tareas aplicadas. El objetivo es poder observar como fluye la información a través de estas regiones cerebrales, además de poder realizar hipótesis sobre los efectos causales entre tareas y regiones cerebrales (Kim y cols., 2009).

7. JUSTIFICACIÓN

Las alucinaciones auditivas son un síntoma clave en la esquizofrenia. Desde nuestro punto de vista, dentro de los diferentes fenotipos que se han propuesto para el estudio de las bases biológicas de la esquizofrenia, las alucinaciones cumplen los criterios para ser un buen candidato.

Por otro lado, se ha considerado que las alteraciones emocionales que presentan los pacientes con esquizofrenia pueden ser claves en la etiopatogenia de las alucinaciones. Se ha observado una relación entre diferentes aspectos de la emoción y las alucinaciones como son, la presencia de alteraciones emocionales en la fase prodrómica, el contenido emocional de las alucinaciones y la respuesta emocional que se observa cuando los pacientes sufren alucinaciones. También se ha especulado sobre su influencia de la emoción en determinadas funciones cognitivas relacionadas con la aparición de las alucinaciones, por ejemplo, en tareas de atribución de la fuente del lenguaje, interna o externa. Se ha especulado que una disfunción en el procesamiento de la prosodia emocional puede influir en la función cognitiva de la atribución del origen del pensamiento interno como externo (Rosell y Boundy, 2005; Shea y cols., 2007).

Se han descrito diferentes modelos para explicar el origen de las alucinaciones. Dos de los modelos más importantes sobre alucinaciones auditivas (Aleman y Larøi, 2008; Sanjuán, 2006), hacen énfasis sobre el componente emocional como aspecto clave en la etiopatogenia y en la fisiopatología, así como, en los factores que influyen en el mantenimiento y tratamiento de las mismas.

Desde nuestro punto de vista es necesaria una vulnerabilidad para presentar una respuesta emocional anómala ante las “voces” para que éstas alcancen la clasificación de alucinaciones propias de la enfermedad mental. Existen otros modelos que consideran también la emoción como un aspecto clave dentro de la fisiopatología de las alucinaciones auditivas pero hacen énfasis en que determinados estados afectivos (ansiedad o estrés) pueden influir en los sistemas de monitorización y afectar a la atribución externa de fenómenos generados internamente.

En el estudio de las alteraciones emocionales en sujetos psicóticos se han utilizado diferentes paradigmas, sobre todo visuales. Menos atención se ha prestado a la respuesta emocional a las “voces” que presentan los pacientes. Con el objetivo de abordar este aspecto se diseñó un paradigma auditivo con las palabras con las que más frecuentemente alucinaban los pacientes con esquizofrenia (Sanjuán y cols., 2005). Se diseñó un estudio con resonancia magnética para observar la activación cerebral que la escucha pasiva de estas palabras, emocionales y neutras, provocaba en los pacientes con psicosis en comparación

con sujetos control. Se decidió no pedir ninguna respuesta al sujeto, para no interferir con otras funciones cognitivas en la respuesta observada ante el estímulo.

Inicialmente se estudió la activación cerebral en sujetos sanos frente a pacientes psicóticos con alucinaciones auditivas mediante el Modelo lineal general, por ser el método más habitual para analizar este tipo de señal y ser, al mismo tiempo, una excelente herramienta para buscar aquellas regiones que están comprometidas durante la participación de una tarea (Sanjuán y cols., 2007). En este estudio se observó una activación cerebral más extensa en el grupo de pacientes alucinadores en el lóbulo frontal, la ínsula, el cíngulo posterior y la amígdala derecha.

Tras obtener estos resultados, se planteó la duda de si esa mayor activación obtenida en áreas límbicas y paralímbicas, era específica de los pacientes psicóticos con alucinaciones auditivas o general de psicosis. Con el objetivo de estudiar la activación cerebral en pacientes con alucinaciones auditivas y sin alucinaciones auditivas, se amplió el número de sujetos del estudio y se añadió un grupo de pacientes con psicosis no afectiva que nunca habían presentado alucinaciones, aplicándose el mismo protocolo para la adquisición de las imágenes. Respecto al análisis de los datos se decidió utilizar una metodología alternativa en la que el objetivo es explorar los factores ocultos de observación directa imposible que se encuentran dentro del conjunto de datos obtenidos del escáner. Se trata de la técnica Análisis de componentes independientes (ICA), muy apropiada para resolver el problema de la separación ciega de fuentes. Este método ha sido aplicado exitosamente con anterioridad en esquizofrenia para el análisis de los datos obtenidos mediante la aplicación de un paradigma auditivo de resonancia (cambios de frecuencia en pitidos) (Calhoun y cols., 2006). En estos estudios se identificaron múltiples redes de conectividad funcional implicadas en la detección de los cambios en el estímulo auditivo. Este novedoso método es una herramienta que trabaja en paralelo con el SPM (Statistical Parametrical Mapping) y en donde los resultados obtenidos tienen la particularidad de que vienen dirigidos por los datos y no por el modelo.

Nuestro objetivo es aplicar por primera vez esta técnica para identificar las redes funcionales implicadas en el procesamiento de un paradigma auditivo emocional en pacientes psicóticos y detectar si existen diferencias en estas redes funcionales entre pacientes alucinadores y no alucinadores.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los pacientes psicóticos con y sin alucinaciones auditivas mostrarán diferencias en las redes funcionales responsables del procesamiento de las palabras emocionales y neutras escuchadas.

OBJETIVOS

1. Identificar las redes funcionales implicadas en la detección de un estímulo emocional auditivo en los sujetos sanos y en los pacientes psicóticos con y sin alucinaciones auditivas mediante la aplicación de un novedoso método: el Análisis de Componentes Independientes (ICA).
2. Estudiar las diferencias cualitativas en las redes funcionales detectadas en este procesamiento entre los grupos del estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio transversal con un grupo de controles y dos grupos de pacientes psicóticos (alucinadores y no alucinadores)

2. ÁMBITO DEL ESTUDIO

Este estudio se ha realizado con pacientes seguidos a nivel ambulatorio en el área del Hospital Clínico Universitario de Valencia que fueron incluidos de forma consecutiva. En este ámbito se les realizaba la entrevista evaluatoria y se les administraban las escalas clínicas. La realización de la resonancia magnética se realizó en Hospital Universitario “Doctor Peset”, donde también se administraron las escalas clínicas y los cuestionarios incluidos en el protocolo para el día de la adquisición de la prueba.

3. SUJETOS

Se reclutaron para el estudio de forma consecutiva 3 grupos de sujetos:

- 31 sujetos sanos, seleccionados de un grupo de voluntarios.
- 27 pacientes psicóticos con alucinaciones auditivas: 24 pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia Paranoide, 2 diagnosticados de trastorno psicótico no especificado, y 1 con trastorno esquizoafectivo según criterios DSM-IV.
- 14 pacientes psicóticos sin alucinaciones auditivas: 7 pacientes diagnosticados de Esquizofrenia paranoide, 6 pacientes de trastorno delirante y 1 paciente con diagnóstico de trastorno esquizoafectivo según criterios DSM-IV.

4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

· **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.** En todos los grupos:

- Sujetos varones,
- Edad comprendida entre los 18 y 55 años,
- Diestros, la lateralidad fue estudiada mediante el Inventario de Edimburgo (Olfield, 1971).

Los pacientes del grupo de alucinadores persistentes cumplían los siguientes criterios:

- Las alucinaciones que presentaban no se habían modificado con ningún tratamiento en el curso de 1 año.
- Las alucinaciones estaban presentes por los menos una vez al día durante el último año.
- Recibían tratamiento antipsicótico y, al menos, habían sido ensayados dos antipsicóticos a dosis equivalentes a 600 mg/d de clorpromazina en el último año.

En los pacientes psicóticos no alucinadores:

- No habían presentado alucinaciones en ningún momento desde el inicio de la enfermedad.
- Recibían tratamiento antipsicótico estable.

· **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.** Los criterios de exclusión eran:

- Haber presentado historia de lesiones neurológicas previas o traumatismo craneoencefálico.
- Retraso mental.
- Presentar otros diagnósticos psiquiátricos concomitantes.
- Abuso o dependencia de sustancias según criterios DSM-IV, excepto cannabis, alcohol o nicotina.
- Presentar anomalías en la audición.
- Presentar alguna de las contraindicaciones generales para la realización de una resonancia magnética:
 - Un implante de un dispositivo electrónico, como marcapasos, clips quirúrgicos, alguna válvula cardíaca artificial o implantes auditivos metálicos.

5. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA MUESTRA

La edad media ($X \pm DS$) en los tres grupos de estudio: sanos (31.34 ± 10.52), pacientes psicóticos con Alucinaciones auditivas (39.15 ± 8.76) pacientes psicóticos sin Alucinaciones auditivas (42.93 ± 14.76).

Respecto al nivel de estudios los tres grupos eran comparables entre sí, siendo la media del nivel de estudios alcanzado, estudios secundarios (BUP/FP).

Todos los pacientes recibían tratamiento antipsicótico con típicos ($n=2$), atípicos ($n=24$) y mixto ($n=15$). Las características socio-demográficas se resumen en la tabla 13.

Cada paciente fue evaluado clínicamente con las siguientes escalas: Diagnóstico según criterios DSM-IV, BPRS, PANSS y PSYRATS para Alucinaciones auditivas. Las puntuaciones se resumen en la tabla 13.

- Escala Breve de Valoración Psiquiátrica de 24 ítems (BPRS), que permite la evaluación de la respuesta al tratamiento, diagnóstico y clasificación sindrómica de pacientes con psicosis (Overall y Gorham, 1962).
- Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS), una escala de 30 ítems sensible al tratamiento para la evaluación tipológica y dimensional en Esquizofrenia, con subescalas para síntomas positivos y negativos (Kay y cols., 1987).

- Escala de Evaluación de Síntomas Psicóticos para alucinaciones auditivas (PSYRATS, Haddock y cols, 1999).

TABLA 13. Características demográficas y clínicas de los sujetos del estudio (media \pm desviación estándar)

	Controles n= 31	Pacientes Psicóticos	
		Alucinadores n= 27	No-Alucinadores n=14
Edad	31.34 \pm 10.52	39.15 \pm 8.76	42.93 \pm 14.76
Estudios			
Elementales	4	15	7
Secundarios	14	10	4
Universitarios	13	2	3
Lateralidad (% diestros)	100	100	100
BPRS		51.11 \pm 10.96	38.86 \pm 7.96
PANSS		65.33 \pm 17.83	53.71 \pm 11.68
PANSS positiva		17.78 \pm 6.16	10.86 \pm 4.41
PSYRATS		30.33 \pm 4.96	0
TRATAMIENTO			
Primera-generación		1	1
Segunda-generación		16	8
Mixto		10	5

Todos los sujetos firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio. El estudio fue aprobado por el comité ético local. A los sujetos se les administraba la PSYRATS de alucinaciones 24 horas antes de la realización de la RMf. Tras la realización de la misma se les preguntaba por el nivel de ansiedad, la frecuencia de las voces durante la resonancia y la semejanza de las voces con sus propias voces. A los controles sólo se les preguntaba por el nivel de ansiedad durante la prueba.

MÉTODOS

1. ELABORACIÓN DEL PARADIGMA DE RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

Se trata de un paradigma de diseño en bloques compuesto por 2 sesiones. Una sesión emocional y una sesión neutra. La selección de las palabras se realizó de la siguiente forma:

-Selección de palabras de contenido emocional

Se escogieron un total de 65 palabras de las que aparecían más frecuentemente en un conjunto de 82 pacientes con esquizofrenia según criterios DSM-IV que fueron evaluados con la escala PSYRATS (Haddock y cols., 1999; González y cols., 2003). Las palabras fueron agrupadas según el contenido emocional en cinco categorías:

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

Atendiendo a la frecuencia presentada y dado que el patrón de estímulo para el experimento de RMf debía durar 20 s para cada bloque, se escogieron un total de 13 palabras distribuidas del siguiente modo: 4 imperativas de contenido negativo (vete, mátalo, tírate, morirás), 3 insultos (puta, inútil, maricón), 2 tono imperativo (escucha, hazlo), 2 exclamaciones relacionadas con emociones (follar, mierda) y 2 de contenido positivo (estupendo, bien).

-Selección de las palabras de contenido neutro

Las palabras neutras fueron seleccionadas de los datos publicados por S. Algarabel (1996) en el que se explicitan los índices de interés psicolingüístico de 1.917 palabras castellanas.

Durante el experimento de RMf se presentaban al sujeto cuatro bloques de estímulos de 20 segundos de duración intercalados con otros cuatro bloques de 20 segundos de duración intercalados con otros cuatro bloques de 20 segundos de reposo. La Fig. 11 muestra una representación esquemática del paradigma. El orden de ambas adquisiciones (emocional y neutral) fue aleatorio a fin de no introducir sesgos (acostumbramiento, cansancio, saturación y sorpresa) debido al orden del estímulo sin y con contenido emocional. Los sujetos eran advertidos antes de la prueba de que iban a oír estos dos tipos de palabras, pidiendo sencillamente que permaneciesen atentos a las mismas.

2. ADQUISICIÓN DE IMÁGENES

La adquisición de los datos se realizó mediante un equipo clínico de resonancia magnética (RM) superconductor de 1,5 teslas (Philips Intera 1.5, Holanda). A los pacientes se les ajustó unos cascos de audición conectados con el reproductor CD de audio mediante tubos de aire. Estos cascos aislaron a los pacientes del ruido inherente del escáner y suministraron los estímulos auditivos. A todos los sujetos se les hizo una breve descripción previa del tipo de prueba a la que iban a ser sometidos.

Para la adquisición de las imágenes funcionales se utilizó la siguiente secuencia: secuencia dinámica EPI potenciada en T2* de RMF; secuencia 2D multicorte; TR: 2,000 ms; TE: 50 ms; espesor de corte de 5 mm sin separación entre cortes; matriz de adquisición: 96x128; campo de visión (FOV): 220 mm; ángulo de excitación: 65°. El tamaño del vóxel fue de 3,27x1,72 mm. La secuencia de adquisición con supresión espectral de la grasa para minimizar los artefactos por desplazamiento químico. Cada uno de estos dinámicos constó de 24 cortes contiguos con una orientación paralela a una línea de la comisura anterior-comisura posterior, con una cobertura de la totalidad del sistema nervioso central intracraneal.

El paradigma de estimulación empleado fue de tipo auditivo y con contenido emocional. En concreto se adquirieron un total de 80 dinámicos (de 2 segundos de duración cada uno) con una duración global de la secuencia de 160 segundos. Cada 10 de estos dinámicos conformaron un bloque. El experimento contó con cuatro bloques de reposo intercalados con cuatro bloques de activación.

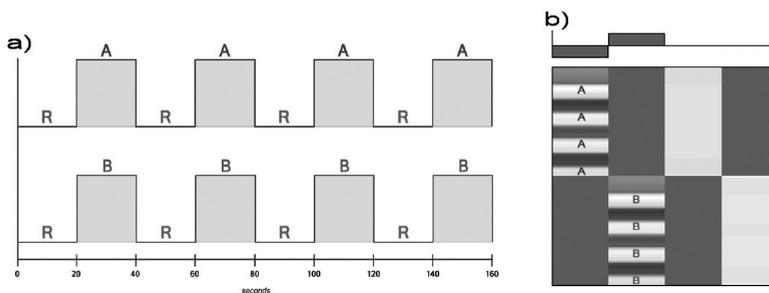


Fig. 11. a) Paradigma de los dos experimentos de RMF presentados aleatoriamente. A = Palabras de alto contenido emocional. B = Palabras de contenido neutral. R = Reposo.

b) Contraste y Matriz de diseño aplicada en cada sujeto para detectar la activación cerebral.

3. ANÁLISIS DE LOS DATOS

3.1. PREPROCESADO

Una vez realizada la adquisición de las imágenes y, como paso previo al análisis de ICA, se aplicaron distintas etapas de preproceso, con el fin de incrementar la relación señal – ruido.

En las imágenes de RMf nos encontramos con distintos tipos de ruido aditivo en la captura de la señal. Esto implica que las medidas de RMf están contaminadas con artefactos de ruido, tales como los movimientos de acomodación del paciente o cambios fisiológicos vasculares, por lo que la detección y análisis del fenómeno de interés puede estar enmascarado. Todos estos efectos indeseados pueden ser reducidos mediante el siguiente esquema de preprocesado:

1. Corrección de movimiento a nivel subvóxel para la supresión de los artefactos asociados al movimiento involuntario de la cabeza durante el estudio de RMf.
2. Normalización espacial de los volúmenes dentro de un sistema de coordenadas estándar. Esto permite realizar comparaciones entre diferentes sujetos más fácilmente e identificar localizaciones conocidas.
3. Submuestreado de los datos a 2x2x2 mm, quedando en 79x63x69 vóxeles.
4. Suavizado para la reducción de ruidos de alta frecuencia, incrementando la correlación entre vóxeles contiguos.
5. Aplicación del algoritmo “minimun description lenght” (MDL), criterio longitud de descripción mínima para estimar empíricamente el número de componentes (Liu y cols., 2007).
6. Reducción de la dimensionalidad de los datos. El número de componentes independientes se redujo mediante dos pasos consecutivos y alternados, concatenado previamente a cada uno de los pasos todos los sujetos del grupo para obtener así una única matriz de mezcla que contempla todos los individuos de la muestra. En el primer paso de compresión se reduce a 80 (que es el número de puntos temporales de nuestro experimento). Y en el segundo paso, se reduce desde 80 hasta el valor adecuado a cada grupo del estudio (22 para controles, 20 para pacientes con alucinaciones auditivas y 20 para pacientes sin alucinaciones auditivas).

Los pasos 1-4 de este preprocesado se realizaron a través del software SPM2 (Statistical Parametric Mapping Instituto Wellcome de Londres), y los pasos 5 y 6 fueron realizados a través del software “Group ICA of fMRI Toolbox, GIFT” <http://www.icatb.sourceforge.net> (Calhoun y cols., 2001; Correa y cols., 2005). Todo el

preprocesado fue analizado con estas herramientas sobre Matlab versión 7.0 (The Math Works, Natick, MA) en entorno Windows XP y Linux.

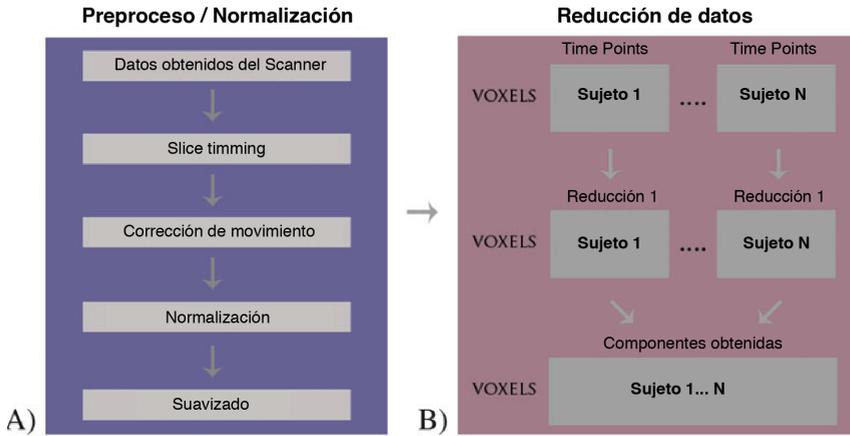


Fig 12. Esquema general del proceso de análisis de componentes principales (Kim y cols., 2009). A) Preprocesado y normalización de los datos.

B) Reducción de datos.

3.2. ANÁLISIS DE COMPONENTES INDEPENDIENTES

Se realiza el Análisis de Componentes Independientes aplicando la Separación Ciega de Fuentes (Blind Source Separation, BSS) (ver explicación en introducción).

Este modelo se representa según la imagen mostrada en la figura 13 donde cada columna (A) representa la serie temporal asociada al mapa espacial de activación que se encuentra en las filas (S). (Ylipaavalniemia, J. & Vigário, R., 2008).

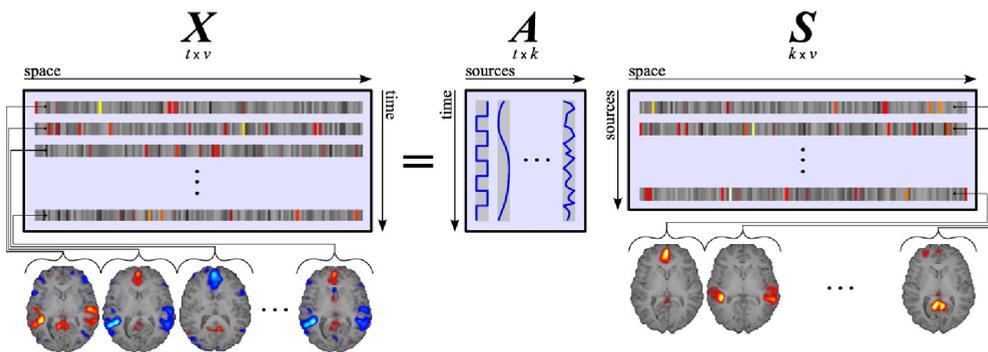


Figura 13. Esquema de representación de los datos en ICA espacial y temporal de RMf (extraído y modificado de Ylipaavalniemia, J. & Vigário, R., 2008). Las filas de la matriz de datos X (observaciones) y la matriz de fuentes S son volúmenes sectorizados. Las columnas de la matriz A son las series temporales.

3.2.1. ANÁLISIS ICA DE GRUPO MEDIANTE ICATB

Para el análisis grupal de los resultados aplicaremos la metodología desarrollada por Calhoun (Calhoun y cols., 2001).

La hipótesis de partida en este caso es la obtención de una serie de componentes que son comunes a los sujetos de un mismo grupo. De esta forma se extraen distintos mapas o componentes de interés que son independientes entre sí pero comunes entre los sujetos del grupo. Se aplicó el algoritmo *INFOMAX* para extraer las Componentes Independientes de cada grupo y se obtuvo mapas espaciales independientes y sus series temporales asociadas, tanto de forma individual como grupal.

Los vóxeles de los mapas extraídos son expresados como un t-estadístico, los cuales son convertidos a z-scores usando una transformación que centra el punto máximo de la curva de la distribución normal a cero. Así pues las intensidades de la imagen estadística proporcionan un valor relativo del grado con el que la componente contribuye a los datos (Beckmann y cols., 2005). Se ha elegido *INFOMAX* como algoritmo porque en comparación con otros algoritmos ya mencionados como por ejemplo, *JADE* o *FASTICA*, se obtiene un mayor valor de *Z* para aquellas componentes relacionadas con el paradigma de estimulación, y se consigue además un mejor ratio contraste-ruído (Calhoun y cols., 2001).

A continuación se presenta en la figura 14 el esquema genérico de todo el proceso de análisis.

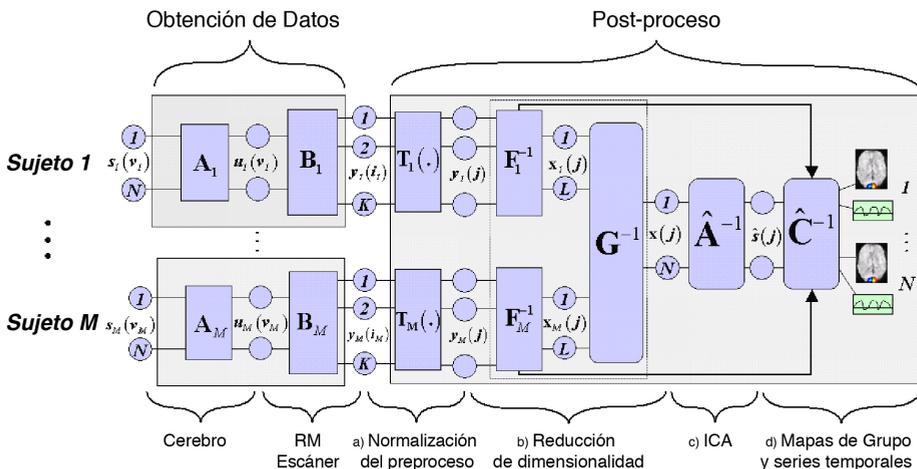


Figura 14. Esquema de representación del proceso de análisis

3.2.2. ANÁLISIS MULTI-GRUPAL ICA PROPUESTO Y SELECCIÓN DE COMPONENTES

En nuestro corpus de datos, esta metodología ha sido aplicada a cada uno de los tres grupos del estudio por separado obteniendo así tres análisis distintos con la finalidad de obtener sus mapas de componentes característicos correspondientes al promedio de una misma componente hallada en cada individuo del grupo y que, por consiguiente, caracterizan al grupo de estudio. Una vez se ha obtenido el mapa de Componentes de Interés (Cdi) para cada uno de los grupos, podremos calcular los valores beta mediante una reordenación a través de una regresión múltiple, seleccionando para ello todos los datos del grupo a estudio e incluyendo ambas sesiones, esto se realiza concatenando todos los cursos temporales obtenidos con ICA y correlacionándolos con el curso temporal de nuestro paradigma, que seleccionaremos como regresor para la correlación procedente del fichero SPM.mat. Después de realizar los cálculos, los componentes se ordenan basándose en el estadístico R^2 . Con el valor de este estadístico y con su pendiente se realizará a posteriori un segundo test estadístico (t-test) en base a los pesos de beta y así se proporcionará un segundo nivel de análisis sobre los efectos aleatorios. Para ello se aplica un t-test de una vía sobre los cursos temporales de las componentes extraídas obteniendo los valores de significación que se observan en la tabla 14 (ver apartado de resultados). De estos resultados se han seleccionado para su posterior consideración y análisis clínico aquellas cuyo valor p es inferior a 0.01 ($p < 0.01$).

Después de obtener el conjunto de componentes de interés en base al valor ($p < 0.01$) se ha establecido los siguientes criterios de exclusión en algunas de ellas:

1. Se excluyeron aquellas componentes que mostraban una alta correlación espacial con el líquido cefalorraquídeo por no considerarlas como activaciones principales y se descartaron de manera similar a estudios previos (Steven y cols., 2007; Kim y cols., 2009).
2. Componentes asociadas a ruido fisiológico (p.ej. pulso cardíaco).
3. Se excluyó la componente asociada al artefacto de susceptibilidad debido a las múltiples interfaces aire-tejido.

El análisis multi-grupal cualitativo en base a las componentes seleccionadas ayudará a estudiar el fenómeno de interés que se observa en pacientes con respecto a su correspondiente comparación cualitativa con los otros dos grupos tratados en esta tesis y que será la base para explicar los procesos emocionales que más adelante esclareceremos en la discusión. A continuación mostramos en la figura 15, el esquema utilizado para la comparación multi-grupal de los resultados obtenidos con ICA.

El etiquetado de las componentes se ha realizado utilizando una breve descripción basada en las regiones que representan el 80% de la activación de cada componente (valorado por el volumen (cm³)).

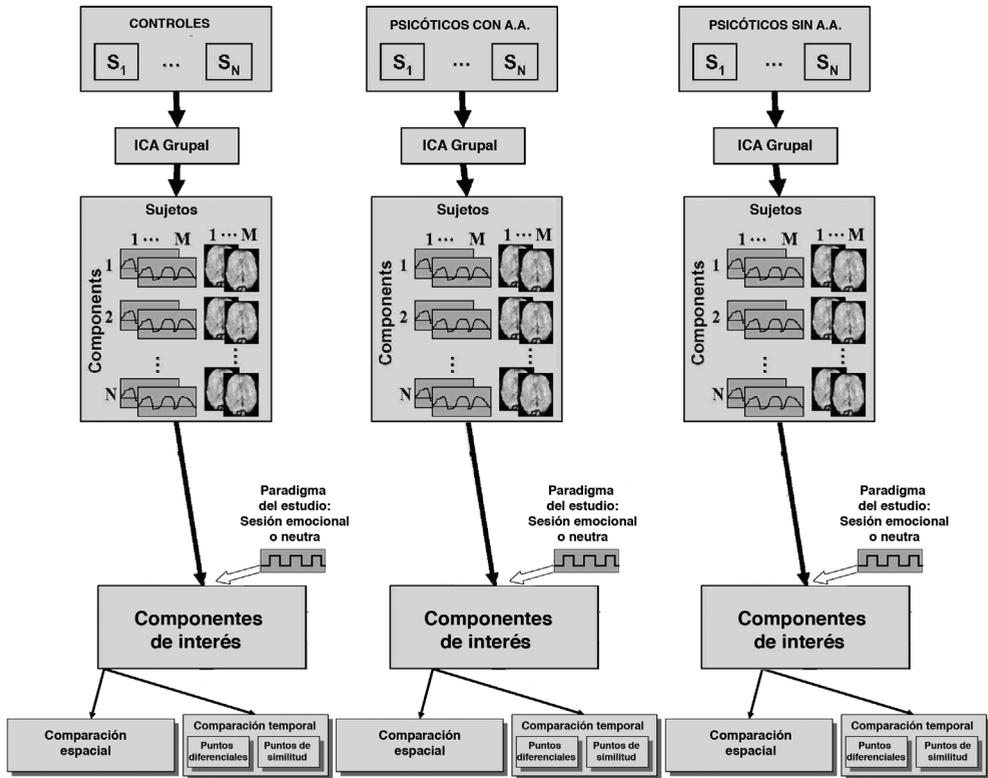


Figura 15: Esquema utilizado para la comparación multi-grupal de los resultados de ICA (extraída y modificada de Calhoun y cols., 2004).

4. PRESENTACIÓN DE LAS COMPONENTES DE INTERÉS

Para la representación de los resultados se han elaborado unas figuras que muestran el mapa espacial y el mapa temporal. Los mapas espaciales asociados al paradigma de estimulación auditivo que han sido seleccionados, se presentan en una figura para cada grupo del estudio y para cada sesión (neutra o emocional) obteniendo de esta forma un total de seis figuras. Las figuras se presentan en tres imágenes por cada CdI, correspondientes a las vistas: sagital, coronal y axial.

Las componentes mostradas corresponden a los mapas espaciales medios de cada grupo representando cada una de ellas, la región de conectividad funcional más significativa para esa CdI y definida como la correspondencia estadística de cada vóxel al curso temporal de la red promediada. Estas imágenes seleccionadas se fusionan con una plantilla T1 (estructural) procedente del software MrICRON, <http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricron>, visor de imagen médica desarrollado por Chris Rorden. Se pueden observar que en los mapas estadísticos se presentan solo los valores z-scores positivos. El umbral elegido para representar los mapas fue de $z=2$. Las coordenadas están presentadas en mm. desde el punto de selección hasta la Comisura Anterior y estas componentes se muestran en convención neurológica. En la misma figura se representa la ICA time-course a la derecha y el mapa espacial a la izquierda. En la componente temporal, en el eje de ordenadas se representa el número de dinámicos (en nuestro caso 80 que transformándolo en unidades de tiempo, con un TR = 2 segundos, correspondería a 160 segundos de duración de la sesión) y en el eje de abscisas se muestra las unidades de cambio de señal.

Se adjunta también, pero sólo para la sesión con contenido emocional, una serie de cortes considerados como más descriptivos de las áreas funcionalmente activadas, con sus tres vistas (coronal, axial y sagital) en la que hemos agregado todas las componentes en una misma imagen (caracterizadas por distintos colores), además de su correspondiente imagen tridimensional y en las que se puede apreciar toda el área funcionalmente activada por el paradigma.

RESULTADOS

RESULTADOS

1. COMPONENTES DE INTERÉS SELECCIONADAS EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO

Para la selección de las componentes de interés del conjunto de componentes obtenidas tras la aplicación de ICA en cada grupo, se realiza una regresión múltiple y una correlación estadística con el paradigma utilizado.

En la tabla 14 se muestran las componentes que pasaron nuestros criterios de selección con un nivel de significación $p < 0.01$.

TABLA 14. Estadísticas obtenidas para la selección de componentes

GRUPO	TAREA	COMPONENTE DE INTERÉS	P-VALOR	T-VALOR
CONTROL n = 31 p < 0.01	NEUTRAL	CNC-07	0.00047001695	3.9242521
		CNB-15	0.00056781946	3.8550425
		CNA-19	2.1203068e-09	8.4228113
	EMOCIONAL	CED-04	1.9439867e-05	5.0640906
		CEC-09	6.3667357e-06	5.4594344
		CEB-18	0.00010324511	4.4710131
	CEA-19	2.7543957e-15	14.746765	
AA n = 27 p < 0.01	NEUTRAL	HNB-14	0.0081744577	2.8635852
		HNA-17	4.2658155e-07	6.6889356
	EMOCIONAL	HEE-02	0.00051600989	3.9621177
		HED-06	9.1060939e-06	5.4966654
		HEC-11	0.00071687382	3.8355315
		HEB-14	8.7983045e-09	8.300517
	HEA-17	3.7854087e-12	12.055275	
NO-AA n = 14 p < 0.01	NEUTRAL	NHNB-12	0.0038414509	3.5097644
		NHNA-19	2.916396e-05	6.2618052
	EMOCIONAL	NHEC -13	0.00052789586	4.5676344
		NHEB -18	0.0056388889	3.3099364
		NHEA -19	1.7689018e-08	12.16775
	NHED -12	0.0081978669	3.115538	

2. RESULTADOS DURANTE LA SESIÓN DE PALABRAS NEUTRAS

2.1 CONTROLES

En el grupo control en la sesión neutra se identifican tres componentes de interés (Cdl) que se muestran en la tabla 15 y en la figura 16:

1. **CN19: TEMPORAL:** Donde se incluyen el circunvolución temporal superior derecho e izquierdo, el circunvolución precentral y postcentral y la ínsula bilateral.
2. **CN15: FRONTO-PARIETAL DERECHA:** Se describió activación en la circunvolución frontal superior derecha (BA 6, 8, 9, 10) y en la circunvolución frontal inferior (BA 44, 45, 46), así como, en el córtex parietal superior e inferior (BA 7/40).
3. **CN07: FRONTO-PARIETAL IZQUIERDA:** Incluye el circunvolución frontal superior (BA 6, 8, 9, 10, 11), circunvolución frontal inferior (BA 47) y el córtex parietal superior e inferior (BA 7, 39, 40), en el hemisferio izquierdo.

TABLA 15. Relación de Cdl obtenidas durante la sesión neutra en los sujetos sanos

Cdl	ÁREA	ÁREA BROADMAN (BA)	I/D VOLUMEN (cc)	I RANDOM EFFECTS: VALOR MÁX (x, y, z)	D RANDOM EFFECTS: VALOR MÁX (x, y, z)
CN19: TEMPORAL					
	Giro Temporal Superior	13, 21, 22, 41, 42	10.6/11.9	4.5 (-61, -13, 4)	6.5 (57, -17, 8)
	Circunv. Temporal Media	21, 22	1.9/1.5	3.1 (-59, -14, -3)	3.3 (57, -8, -3)
	Giro Transversal Temporal	41, 42	1.3/1.3	3.5 (-61, -17, 10)	5.2 (51, -27, 11)
	Giro Postcentral	40, 43	1.2/0.8	3.0 (-63, -24, 16)	4.2 (59, -21, 14)
	Ínsula	13, 40, 41	0.8/2.2	2.3 (-44, -26, 14)	3.7 (51, -26, 14)
	Giro Precentral	43	0.1/0.3	2.0 (-53, -13, 12)	3.5 (50, -15, 10)
CN15: FRONTO-PARIETAL DERECHA					
	Giro Frontal Medio	6, 8, 9, 10, 46	0.0/5.7		4.1 (50, 11, 31)
	Giro Frontal Inferior	9, 44, 45, 46	0.0/4.8		3.8 (48, 11, 27)
	Lóbulo Parietal Inferior	7, 40	0.0/3.8		2.8 (42, -52, 50)
	Lóbulo Parietal Superior	7	0.0/2.6		3.3 (28, -67, 51)
	Precuneus	7, 19	0.0/1.9		3.5 (24, -69, 51)

CN07: FRONTO-PARIETAL IZQUIERDA					
Giro Frontal Medial	6, 8, 9, 10, 11, 46	9.0/0.0	2.8 (-38, 56, 3)		
Lóbulo Parietal Inferior	7, 39, 40	5.2/0.0	3.4 (-44, -52, 50)		
Giro Frontal Superior	8, 9, 10	2.1/0.0	2.3 (-34, 58, -3)		
Lóbulo Parietal Superior	7	1.5/0.0	3.4 (-36, -63, 51)		
Giro Frontal Medial	6, 8, 9	1.0/0.0	2.1 (-4, 49, 38)		
Giro Frontal Inferior	9, 10, 47	0.4/0.0	2.0 (-50, 17, -6)		

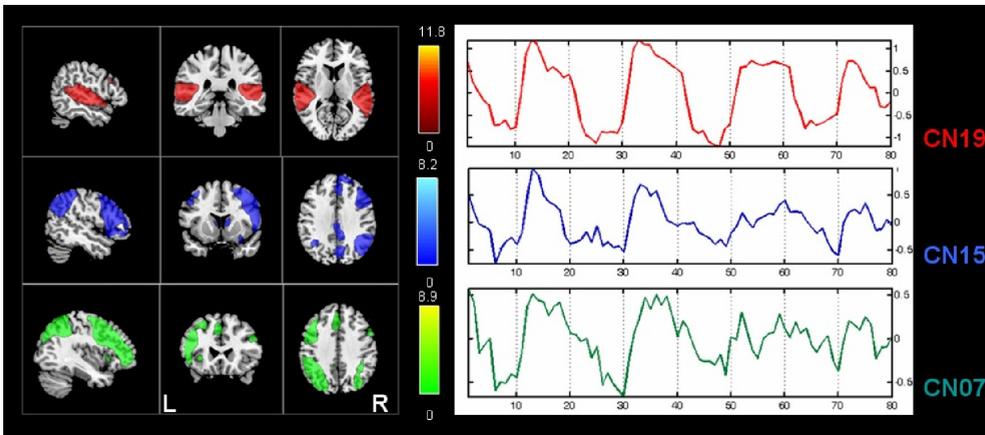


Figura 16. Grupo de controles, se muestran las diferentes Cdl identificadas durante la sesión neutra.

2.2. PACIENTES CON ALUCINACIONES AUDITIVAS CRÓNICAS

En el grupo de pacientes con alucinaciones auditivas crónicas fueron identificadas dos Cdl durante la sesión neutra, que se muestran en la tabla 16 y la figura 17:

1. **HN17: TEMPORAL:** Donde se incluyen la circunvolución temporal superior derecha e izquierda y la circunvolución precentral derecha y postcentral bilateral e ínsula derecha.
2. **HN14: FRONTO-PARIETAL DERECHA:** Se describió activación en la circunvolución frontal superior derecho (BA 6, 8, 9) y en la circunvolución frontal inferior derecha (BA 44, 45, 46), así como, en el córtex parietal superior e inferior derecho (BA 7, 40).

TABLA 16. Relación de Cdl obtenidas durante la sesión neutra en los pacientes con alucinaciones auditivas

Cdl	ÁREA	ÁREA BROADMAN (BA)	I/D vol(cc)	I RANDOM EFFECTS: MAX VALUE (X, Y, Z)	D RANDOM EFFECTS: MAX VALUE (X, Y, Z)
HN17: TEMPORAL					
	Giro Temporal Superior	13, 21, 22, 41, 42	8.5/10.9	3.2 (-63, -19, 6)	4.6 (59, -17, 8)
	Giro Temporal Medio	21, 22	2.3/2.0	2.6 (-63, -31, 5)	3.0 (61, -31, 5)
	Giro Temporal Transverso	41, 42	1.0/1.1	3.0 (-65, -17, 10)	4.3 (59, -19, 12)
	Postcentral	40, 43	0.8/0.6	2.7 (-63, -23, 14)	3.2 (61, -23, 16)
	Precentral	6, 43	0.0/0.4		2.5 (59, -9, 10)
	Ínsula	13, 40	0.0/0.4		2.1 (55, -34, 18)
HN14: FRONTO-PARIETAL DERECHA					
	Giro Frontal Medial	6, 8, 9, 46	0.0/5.1		3.1 (50, 13, 27)
	Giro Frontal Inferior	9, 44, 45, 46	0.0/3.8		2.7 (51, 15, 23)
	Lóbulo Parietal Superior	7	0.0/2.0		2.7 (38, -62, 51)
	Precuneus	7, 19	0.0/0.5		2.7 (28, -69, 50)
	Lóbulo Parietal Inferior	7, 40	0.0/0.6		2.1 (38, -62, 47)
	Cingulado	32	0.0/0.4		2.0 (2, 21, 41)

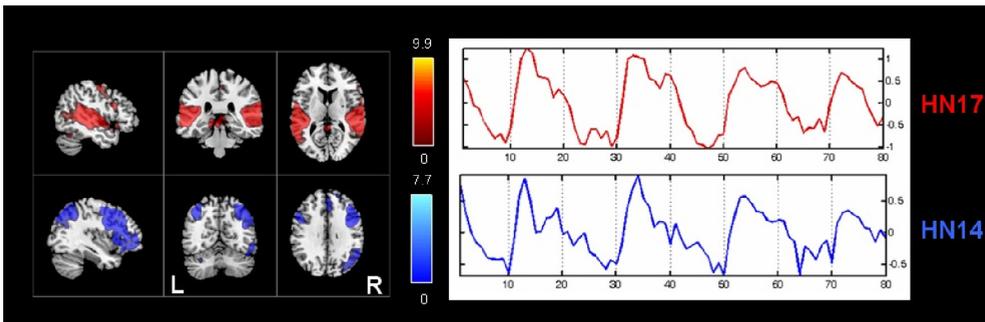


Figura 17. Pacientes psicóticos con alucinaciones auditivas. Se muestran las Cdl identificadas durante la sesión neutra.

2.3. PACIENTES PSICÓTICOS SIN ALUCINACIONES AUDITIVAS

En el grupo de pacientes sin alucinaciones auditivas crónica fueron identificadas dos componentes de interés durante la sesión neutra, ver tabla 17 y figura 18:

1.NHN19: **TEMPORAL**: Donde se incluyen la circunvolución o giro temporal superior derecho e izquierdo y la circunvolución precentral y postcentral bilateral e ínsula derecha.

2.NHN12: **FRONTO-PARIETAL**: Se describió activación en la circunvolución frontal superior y en la circunvolución frontal inferior (BA 6, 8, 9, 10, 44, 45, 46), de forma bilateral. En el córtex parietal superior e inferior (BA 7/39/40) se encuentra una mayor lateralización en el hemisferio derecho.

TABLA 17. Muestra las áreas identificadas en cada una de las componentes en los pacientes psicóticos sin alucinaciones auditivas durante la sesión neutra

CDI	ÁREA	ÁREA DE BROADMAN	I/D vol (cc)	I random effects: Max Value (x, y, z)	D RANDOM EFFECTS: MAX VALUE (x, y, z)
NHN19: TEMPORAL					
	Giro Temporal Superior	13, 21, 22, 41, 42	8.5/11.8	4.8 (-65, -13, 4)	5.6 (59, -21, 10)
	Giro Temporal Medial	21, 22	1.8/1.7	3.1 (-65, -31, 5)	2.9 (61, -29, 1)
	Giro Temporal Transverso	41, 42	1.2/1.3	4.2 (-61, -19, 10)	4.8 (55, -23, 12)
	Giro Postcentral	40, 43	1.1/1.0	3.0 (-61, -19, 14)	4.8 (59, -21, 14)
	Ínsula	13, 40	0.0/1.4		3.3 (51, -26, 14)
	Precentral Giro	6, 43	0.1/1.0	2.1 (-53, -11, 10)	3.0 (59, -9, 10)
	Inferior Parietal Lóbulo	40	0.0/0.4		2.4 (57, -40, 22)
NHN12: FRONTO-PARIETAL					
	Giro Frontal Medial	6, 8, 9, 46	0.3/6.0	2.0 (-53, 24, 23)	3.3 (50, 11, 31)
	Giro Frontal Inferior	9, 10, 44, 45, 46	0.3/3.7	2.0 (-53, 13, 29)	3.1 (50, 11, 27)
	Lóbulo Parietal Superior	7, 40	0.1/2.2	2.0 (-36, -62, 51)	3.6 (38, -60, 51)
	Lóbulo Parietal Inferior	7, 39, 40	0.0/4.3		3.4 (40, -58, 47)
	Precuneus	7, 19	0.0/1.8		2.9 (24, -69, 50)
	Sub-Gyral	*	0.0/0.7		2.3 (44, 9, 24)
	Giro Frontal Superior	8	0.0/0.4		2.3 (36, 20, 49)
	Giro Precentral	6, 44	0.0/0.3		2.2 (48, 21, 36)

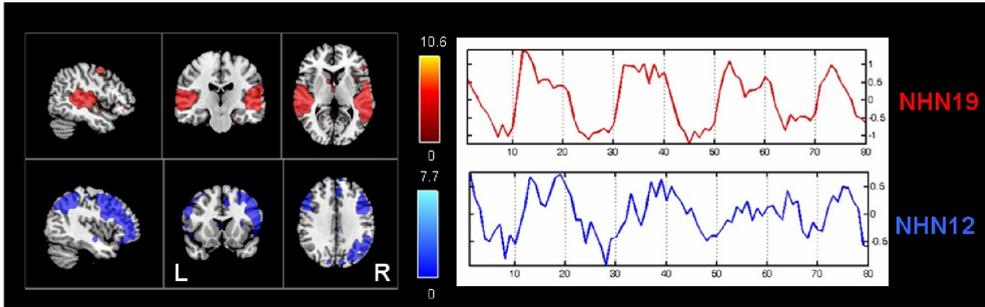


Figura 18. Grupo de pacientes sin alucinaciones. Se muestran las CdI identificadas durante la sesión sin contenido emocional.

3. RESULTADOS EN SESIÓN EMOCIONAL

3.1 CONTROLES

En la sesión emocional se detectan las siguientes CdI, que se resumen en la tabla 18 y la figura 19:

1. **CE19: TEMPORAL:** Se observa activación en el córtex temporal superior bilateral (BA 21,22, 41, 42), en el giro precentral y poscentral y en la ínsula bilateral.
2. **CE18: FRONTO-TEMPORO-PARIETAL:** Incluye el giro frontal superior bilateral (BA 6, 8, 9), córtex orbitofrontal (BA 10,11), precuneus bilateral, el giro cingulado y el cingulado posterior bilateral (BA 23, 30, 31), circunvolución frontal inferior derecha (BA 45,47), la circunvolución temporal superior (BA 38,39) y medial derecha (BA 21, 39), y el córtex parietal superior e inferior derecho (BA 7, 39, 40).
3. **CE09: SUBCORTICO-TEMPORO-FRONTAL:** Se observa activación de la ínsula bilateral, en la circunvolución frontal inferior bilateral (BA 47), la circunvolución temporal superior bilateral (BA 22/38) y el tálamo bilateral.
4. **CE04: CEREBELO-OCCIPITAL IZQUIERDA:** Se observa activación en el giro lingual y fusiforme el hemisferio izquierdo.

TABLA 18. Muestra las componentes identificadas en la sesión emocional

CDI	AREA	ÁREA BROADMAN	VOLUMEN I/D (cc)	I RANDOM EFFECTS: MAX VALUE (X, Y, Z)	D RANDOM EFFECTS: MAX VALUE (X, Y, Z)
CE19: TEMPORAL					
	Giro Temporal Superior	13, 21, 22, 41, 42	11.1/11.4	4.6 (-63, -11, 4)	6.9 (59, -19, 8)
	Giro Temporal Medio	21, 22	2.1/2.0	3.0 (-59, -33, 5)	3.2 (57, -8, -3)
	Giro Temporal Transverso	41, 42	1.3/1.5	3.9 (-63, -17, 10)	5.7 (55, -17, 10)
	Giro Precentral	6, 13, 43	0.2/0.3	2.0 (-59, -7, 10)	3.4 (48, -17, 10)
	Giro Postcentral	40, 43	1.0/0.8	3.4 (-65, -23, 14)	4.5 (59, -23, 14)
	Ínsula	13, 41	0.4/1.9	2.0 (-44, -25, 14)	3.3 (55, -38, 18)
	Lóbulo Parietal Inferior	40	0.0/0.6		2.1 (57, -38, 22)
CE18: FRONTO-TEMPORO-PARIETAL					
	Giro Frontal Medial	6, 8, 9, 10, 11	4.2/2.8	3.4 (-4, 49, 38)	3.9 (2, 45, 42)
	Giro Frontal Superior	6, 8, 9, 10	2.8/6.7	3.2 (-4, 54, 32)	3.9 (2, 39, 46)
	Giro Temporal Medio	21, 39	0.0/2.5		2.9 (50, -65, 29)
	Giro Angular	39	0.0/1.4		2.8 (48, -64, 33)
	Precuneus	7, 19, 31, 39	0.8/1.5	2.4 (0, -51, 32)	2.8 (2, -55, 32)
	Cingulado	31	0.3/1.0	2.3 (0, -49, 28)	2.6 (2, -57, 29)
	Cingulado Posterior	23, 30, 31	0.5/1.3	2.1 (-2, -47, 24)	2.6 (2, -49, 21)
	Lóbulo Parietal Inferior	7, 39, 40	0.0/0.8		2.5 (44, -66, 38)
	Superior Temporal Giro	38, 39	0.0/1.3		2.5 (46, -59, 29)
	Superior Parietal Lóbulo	7	0.0/0.1		2.3 (38, -68, 46)
	Giro Frontal Medial	6, 8	0.0/2.4		2.2 (40, 16, 45)
	Giro Frontal Inferior	45, 47	0.0/1.7		2.2 (51, 17, -3)

CdI	ÁREA	ÁREA BROADMAN	VOLUMEN I/D (cc)	I RANDOM EFFECTS: MAX VALUE (X, Y, Z)	D RANDOM EFFECTS: MAX VALUE (X, Y, Z)
	Giro Supramarginal	40	0.0/0.4		2.0 (51, -57, 32)
CE09: SUBCORTICAL-FRONTO-TEMPORAL					
	Ínsula	13, 22	2.7/3.5	3.0 (-44, -2, -2)	3.2 (44, -6, 0)
	Giro Frontal Inferior	13, 47	1.7/1.0	2.7 (-50, 15, -6)	2.7 (44, 13, -4)
	Giro Temporal Superior	22, 38	1.5/1.9	2.4 (-44, 0, -5)	2.6 (46, 10, -4)
	Extra-Nuclear	13	0.0/0.3		2.2 (0, -14, -3)
	Sub-Gyral	13, 21	0.3/0.3	2.0 (-42, 5, -7)	2.3 (44, 0, -7)
	Tálamo	*	0.1/0.1	2.0 (-4, -16, 1)	2.2 (4, -16, 1)
CE04: CEREBELO-OCCIPITAL					
	Giro Lingual	*	0.6/0.0	3.4 (-16, -88, -7)	
	Fusiforme	19	0.2/0.0	3.0 (-22, -84, -14)	
	Giro Occipital Medio	18	0.1/0.0	4.2 (-20, -88, -9)	
	Giro Occipital Inferior	18	0.1/0.0	4.0 (-24, -88, -11)	

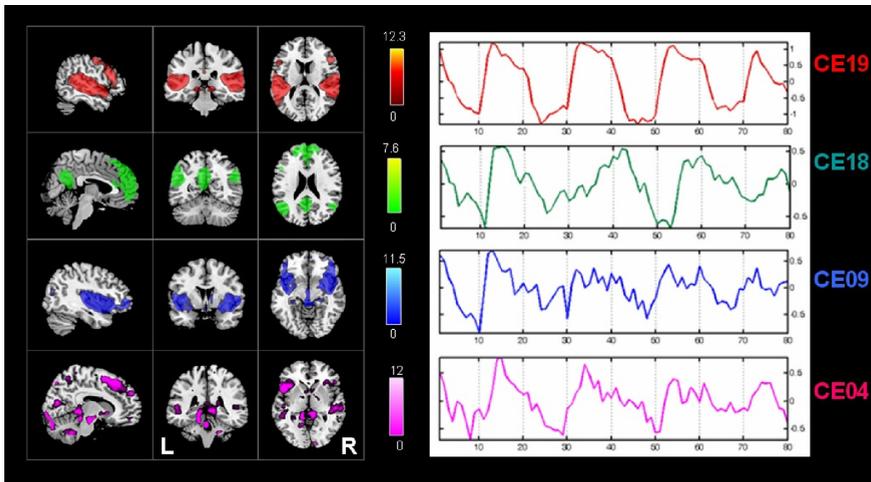


Figura 19. Grupo de controles. Se muestran las CdI identificadas durante la sesión con contenido emocional.

3.2 PACIENTES PSICÓTICOS CON ALUCINACIONES AUDITIVAS

Durante la sesión emocional fueron identificadas cinco componentes de interés. Estas fueron etiquetadas de la siguiente forma: (HE17) Temporal bilateral; (HE14) Fronto-parietal; (HE11) fronto-temporal; (HE06) Complejo parahipocampal (Subcortical) y (HE02) Occipito-cerebelar. Las áreas correspondientes a cada Cdi se muestran en la tabla 19 y se resumen a continuación:

1. **HE17: TEMPORAL:** Donde se incluyen la circunvolución temporal superior derecha e izquierda, la circunvolución precentral y postcentral y la ínsula derecha (BA 13).
2. **HE14: FRONTO-PARIETAL:** Se incluyen las siguientes áreas: circunvolución frontal superior (BA 6, 8, 9) y frontal inferior derecha (BA 44, 45, 46, 47) y lóbulo parietal superior e inferior (BA 7, 40).
3. **HE11: FRONTO-TEMPORAL:** Incluye activaciones en el circunvolución frontal inferior (BA 47) izquierda y en la circunvolución temporal superior bilateral (22, 38) y en la formación parahipocámpica (amígdala) izquierda.
4. **HE06: COMPLEJO PARAHIPOCAMPAL-AMÍGDALA:** Esta Cdi incluye la activación de las áreas parahipocampales y la amígdala de forma bilateral, además de la circunvolución temporal superior y el área orbitofrontal inferior bilaterales (BA 47).
5. **HE02: OCCIPITAL-CEREBELAR:** Incluye activaciones en el fusiforme, culmen y vermis.

TABLA 19. Componentes de interés identificadas en los pacientes con alucinaciones auditivas cuando escuchan las palabras emocionales

Cdi	ÁREA	ÁREA BROADMAN (BA)	I/D VOL (cc)	I RANDOM EFFECTS: MAX VALUE (X, Y, Z)	D RANDOM EFFECTS: MAX VALUE (X, Y, Z)
HE17: TEMPORAL					
	Giro Temporal Superior	13, 21, 22, 41, 42	10.4/11.8	3.9 (-65, -13, 4)	5.0 (59, -17, 8)
	Giro Temporal Medial	21, 22	2.9/2.2	3.1 (-65, -14, -3)	2.8 (59, -14, -3)
	Giro Temporal Transverso	41, 42	1.2/1.0	3.0 (-65, -17, 10)	4.6 (59, -19, 12)
	Giro Postcentral	40, 43	0.7/0.5	2.3 (-65, -19, 14)	3.2 (61, -23, 16)
	Ínsula	13, 41	0.0/0.6		2.4 (50, -26, 14)
	Giro Precentral	6, 43	0.0/0.4		2.6 (53, -7, 6)
	Lóbulo Parietal Inferior	40	0.0/0.3		2.0 (59, -42, 22)

CDI	ÁREA	ÁREA BROADMAN (BA)	I/D VOL (cc)	I RANDOM EFFECTS: MAX VALUE (X, Y, Z)	D RANDOM EFFECTS: MAX VALUE (X, Y, Z)
HE14: FRONTO-PARIETAL					
	Giro Frontal Inferior	9, 44, 45, 46, 47	0.0/5.2		3.0 (51, 13, 27)
	Giro Frontal Medial	6, 8, 9, 46	0.0/4.7		3.3 (51, 17, 27)
	Lóbulo Parietal Superior	7	0.0/1.7		2.6 (34, -61, 53)
	Precuneus	7, 19	0.0/0.3		2.4 (28, -69, 50)
	Lóbulo Parietal Inferior	7, 40	0.0/1.2		2.0 (40, -64, 47)
	Giro Precentral	6, 9, 44	0.0/0.5		2.0 (46, 4, 37)
HE11: SUBCÓRTICO-FRONTO-TEMPORAL					
	Giro Frontal Inferior	47	1.3/0.0	2.3 (-50, 17, -6)	
	Giro Temporal Superior	22, 38	0.7/0.2	2.4 (-30, 9, -19)	2.0 (34, 7, -19)
	Giro Parahipocampal	34: Amígdala	0.1/0.0	2.0 (-14, -3, -15)	
HE06: SUBCORTICAL (COMPLEJO PARAHIPOCAMPO-AMIGDALAR)					
	Giro Parahipocampal	28, 34:Amígdala, 35	2.0/2.7	4.5 (-14, -5, -15)	4.4 (14, -3, -15)
	Giro Temporal Superior	38	1.6/1.5	4.6 (-32, 9, -19)	5.6 (32, 5, -17)
	Giro Frontal Inferior	47	0.3/0.4	3.4 (-32, 9, -16)	4.8 (32, 9, -17)
	Uncus	20, 28	0.3/0.4	3.5 (-28, 9, -19)	4.1 (30, 5, -20)
	Amígdala	34	0.1/0.3	2.0 (-20, 3, -14)	2.6 (26, 3, -14)
HE02: CEREBELO-OCCIPITAL					
	Declive	*	4.5/1.0	2.7 (-46, -61, -19)	2.1 (48, -61, -19)
	Giro Fusiforme	18, 19, 37	2.5/1.5	3.5 (-48, -61, -15)	2.6 (18, -90, -11)
	Giro Lingual	18	0.6/1.0	2.0 (-18, -82, -11)	2.0 (14, -86, -11)
	Precuneus	7	0.4/0.0	2.3 (-2, -51, 60)	
	Giro Occipital Inferior	17, 18	0.3/0.2	2.0 (-38, -82, -9)	2.1 (18, -90, -7)
	Giro Frontal Inferior	47	0.2/0.2	2.2 (-53, 15, -6)	2.0 (51, 15, -4)
	Culmen	*	0.4/0.0	2.0 (0, -45, 1)	
	Giro Occipital Medio	18	0.4/0.0	2.0 (-48, -67, -10)	
	Giro Temporal Superior	22	0.2/0.3	2.2 (-57, 11, -4)	2.0 (50, 17, -8)

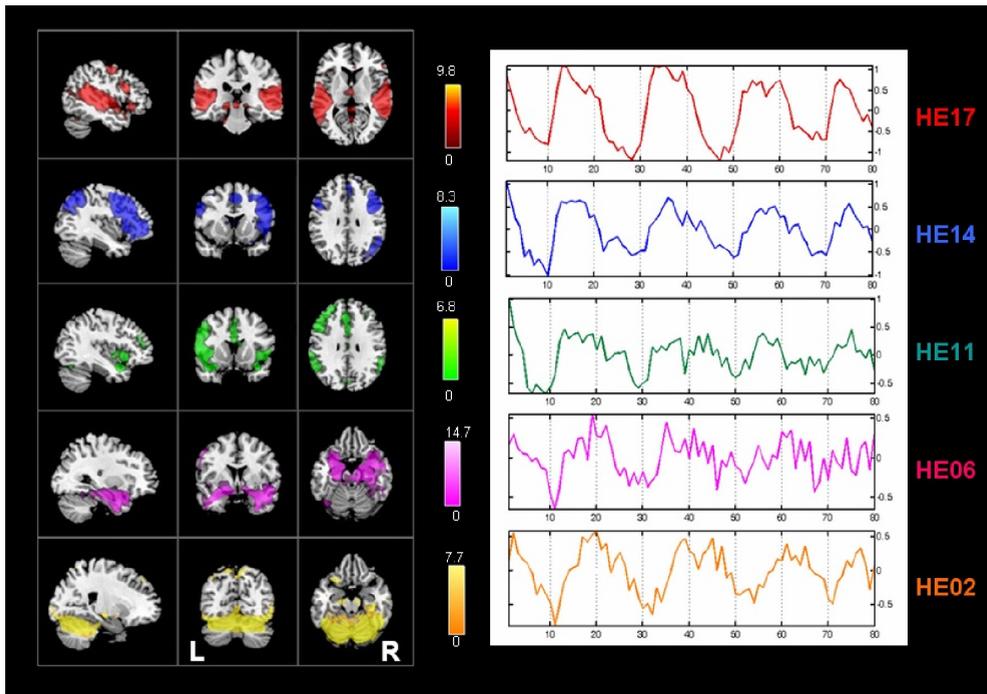


Figura 20.. Grupo de controles. Se muestran las Cdl identificadas durante la sesión con contenido emocional.

3.3 PACIENTES PSICÓTICOS SIN ALUCINACIONES AUDITIVAS CRÓNICAS

Durante la sesión emocional fueron identificadas cuatro componentes de interés que se resumen a continuación y se muestran en la tabla 20 y la figura 21:

1. NHE19: TEMPORAL: Se detectó activación en la circunvolución temporal superior bilateral, la circunvolución precentral y postcentral, el lóbulo parietal y la ínsula bilateral.
2. NHE18: FRONTO-TEMPORAL: Se incluyó activación en el circunvolución superior frontal bilateral (BA 6, 8, 9, 10), la circunvolución frontal inferior bilateral (BA 44, 46, 47), cíngulo bilateral, temporal superior derecho (BA 22,38,39) y parietal inferior derecho (BA 39).
3. NHE13 SUBCORTICAL-TEMPORO-FRONTAL: Incluye ínsula bilateral, la activación del circunvolución frontal inferior (BA 9, 13, 45,46, 47) y el circunvolución temporal superior (BA 22,38) bilateral.
4. NHE12: FRONTO- PARIETAL: Incluye a la circunvolución frontal superior bilateral (BA 6, 8, 9, 46), la circunvolución inferior frontal bilateral (BA 9, 44, 45, 46, 47), lóbulo parietal superior e inferior (BA 7, 39, 40) bilateral.

TABLA 20. Componentes de interés identificadas en los pacientes sin alucinaciones auditivas cuando escuchan las palabras emocionales

CdI	ÁREA	AREA BROADMAN (BA)	I/D VOL (cc)	I RANDOM EFFECTS: MAX VAL (X, Y, Z)	D RANDOM EFFECTS MAX VAL (X, Y, Z)
NHE19: TEMPORAL					
	Giro Temporal Superior	13, 21, 22, 38, 41, 42	10.2/12.4	5.0 (-65, -13, 4)	5.6 (59, -19, 8)
	Giro Temporal Transversal	41, 42	1.1/1.2	4.1 (-65, -19, 12)	4.5 (55, -21, 10)
	Giro Temporal Medio	21, 22	3.1/2.6	3.4 (-65, -29, 3)	3.4 (61, -27, 0)
	Giro Postcentral	40, 43	1.0/1.0	2.8 (-61, -21, 14)	3.9 (55, -21, 14)
	Ínsula	13, 22, 40	0.1/1.1	1.6 (-57, -34, 18)	2.6 (50, -26, 14)
	Lóbulo Parietal Inferior	40	0.0/0.3		2.3 (59, -42, 22)
	Giro Precentral	43	0.0/0.3		2.2 (59, -7, 11)
	Giro Supramarginal	40	0.0/0.1		2.0 (59, -45, 23)
NHE18: FRONTO-TEMPORAL					
	Giro Frontal Superior	6, 8, 9, 10	3.4/5.9	5.2 (-2, 39, 46)	6.1 (2, 37, 46)
	Giro Frontal Medial	6, 8, 9, 10	3.6/2.8	4.3 (-2, 47, 40)	5.0 (2, 47, 40)
	Giro Frontal Inferior	47	0.2/0.3	2.1 (-51, 17, -6)	1.8 (40, 17, -18)
	Giro Temporal Superior	22, 38, 39	0.0/0.3		2.0 (50, 13, -7)
	Cingulado	*	0.1/0.4	1.8 (-2, 36, 26)	1.7 (2, 19, 32)
	Cingulado anterior	32	0.2/0.1	1.8 (-2, 38, 18)	1.6 (4, 47, 9)

CdI	ÁREA	AREA BROADMAN (BA)	I/D VOL (cc)	I RANDOM EFFECTS: MAX VAL (X, Y, Z)	D RANDOM EFFECTS MAX VAL (X, Y, Z)
NHE13: SUBCORTICAL-FRONTO-TEMPORAL					
	Ínsula	13	1.3/2.2	2.4 (-44, 8, -4)	2.9 (46, -4, 0)
	Giro Temporal Superior	22, 38	0.5/1.2	2.0 (-44, 11, -4)	3.0 (40, 7, -12)
	Giro Frontal Inferior	9, 13, 45, 46, 47	0.6/1.9	2.2 (-53, 17, -3)	2.7 (38, 11, -14)
	Extra-Nuclear	13	0.0/0.3		2.8 (2, -17, 1)
	Culmen	*	0.1/0.0	2.2 (-12, -32, -10)	
NHE12: FRONTO-PARIETAL					
	Lóbulo Parietal Superior	7	0.3/2.0	2.1 (-38, -55, 56)	3.7 (30, -65, 51)
	Giro Frontal Medial	6, 8, 9, 46	0.3/5.1	2.0 (-51, 25, 25)	3.4 (48, 12, 36)
	Lóbulo Inferior Parietal	7, 39, 40	0.3/3.6	1.8 (-50, -36, 53)	3.1 (42, -54, 51)
	Giro Frontal Inferior	9, 44, 45, 46, 47	0.1/3.6	1.8 (-53, 21, 25)	3.0 (51, 11, 29)
	Giro Frontal Superior	6, 8	0.0/0.8		2.6 (34, 18, 51)
	Precuneus	7, 19	0.0/1.2		2.4 (20, -71, 50)

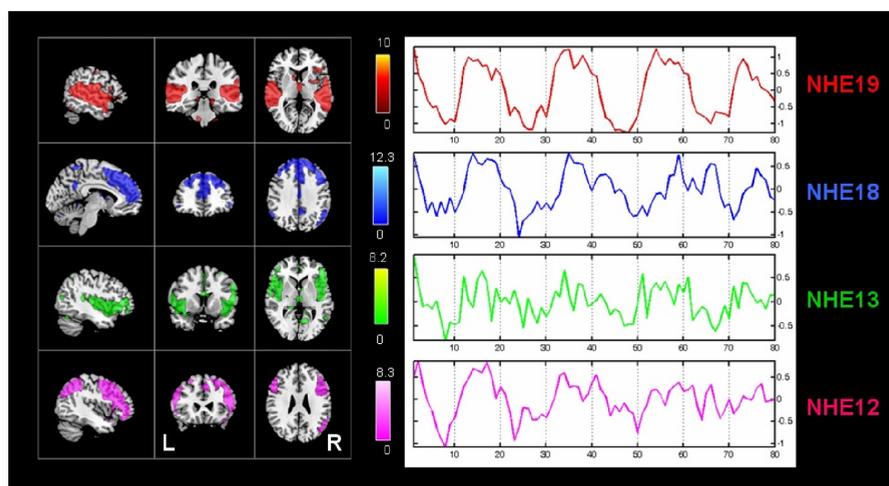
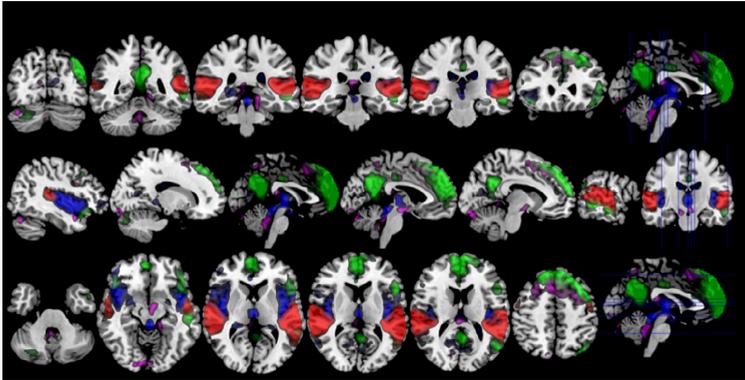


Figura 21. Grupo de pacientes sin alucinaciones. Se muestran las COIs identificadas durante la sesión emocional.

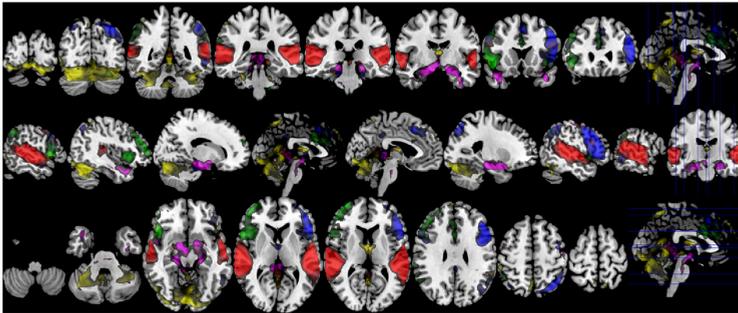
A continuación se muestran las intersecciones entre las distintas componentes de interés identificadas para cada grupo (figura 22) y la imágenes tridimensionales donde se observan la conectividad entre las diferentes áreas que se incluyen en cada componente (figura 23).

Figura 22. INTERSECCIONES

CONTROLES



ALUCINADORES



NO ALUCINADORES

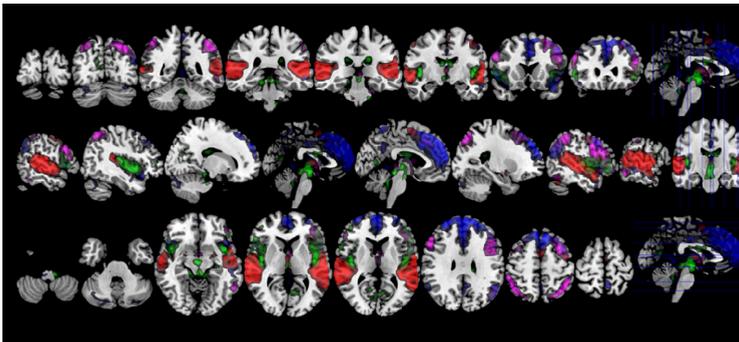
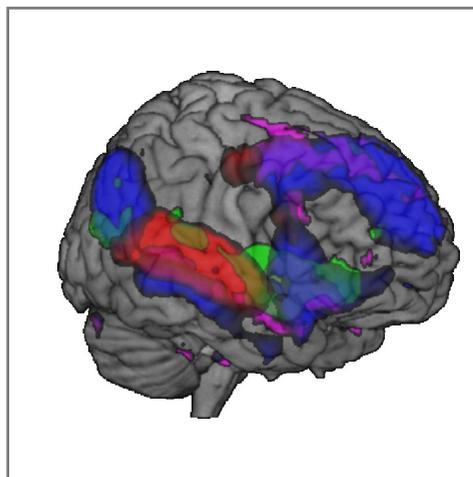
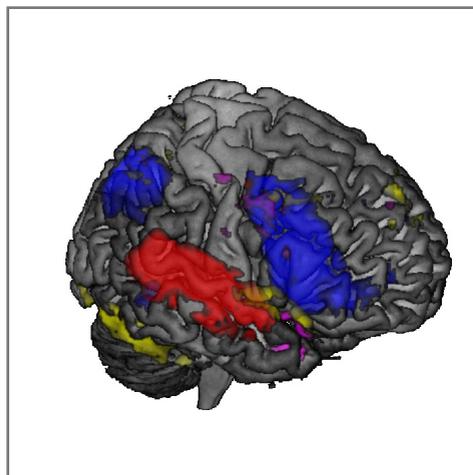


Figura 23. Representación tridimensional de las componentes de interés obtenidas para cada uno de los 3 grupos



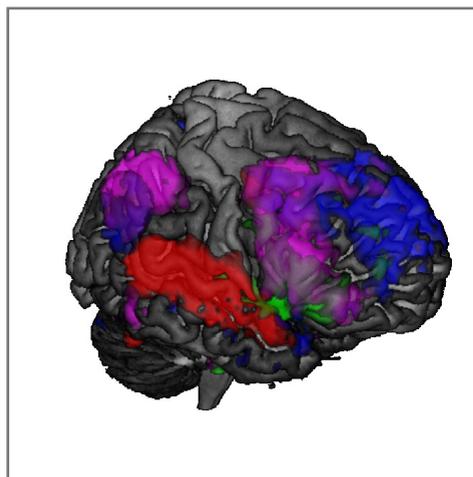
CONTROLES

- Roja: Temporal (CE19)
- Azul: Fronto-temporo-parietal (CE18)
- Verde: Subcortico-Fronto-temporal (CE09)
- Magenta: Cerebelar (CE04)



ALUCINADORES

- Roja: Temporal (HE17)
- Azul: Fronto-parietal (HE14)
- Verde: Fronto-temporal (HE11)
- Magenta: Amígdalo-Parahipocampal (HE06)
- Amarillo: Cerebelar (HE02)



NO ALUCINADORES

- Roja: Temporal (NHE19)
- Azul: Fronto-parietal (NHE12)
- Magenta: Fronto-temporal (NHE18)
- Verde: Subcortical-temporofrontal (NHE13)

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

En este trabajo se han identificado y analizado las redes de conectividad funcional cerebral implicadas en la detección de un estímulo verbal auditivo con contenido emocional y neutro utilizando un novedoso método de análisis multivariante (ICA). Los principales resultados obtenidos son:

-Se han identificado las redes de conectividad funcional relacionadas con el paradigma auditivo en los tres grupos del estudio aplicando una correlación entre las componentes detectadas y el paradigma aplicado.

-Se han detectado diferencias entre los sujetos control, los pacientes con psicosis no afectiva con alucinaciones y los no alucinadores en las redes funcionales identificadas durante el procesamiento del estímulo emocional. Estas diferencias se observan principalmente en las componentes subcorticales y fronto-parieto-temporales. Alteraciones en la conectividad entre estas regiones han sido ampliamente implicadas en la patogenia de las alteraciones emocionales de la esquizofrenia.

-Concretamente se ha observado una hiperactivación asociada al paradigma emocional en las áreas amígdalo-parahipocampales de las componentes subcorticales en el grupo de los pacientes psicóticos con alucinaciones auditivas que no se observa ni en los sujetos sanos ni en los pacientes sin alucinaciones auditivas.

-En la activación de las redes de conectividad funcional responsables del procesamiento del estímulo neutro se obtienen dos componentes de interés, la temporal y la fronto-parietal. Se observan diferencias entre el grupo de controles y los sujetos psicóticos, detectándose una falta de activación del hemisferio izquierdo en la red que incluye las regiones fronto-parietales, siendo esta lateralización más evidente en el grupo de alucinadores.

Los resultados obtenidos avalan la hipótesis inicial y muestran que las redes funcionales implicadas en el procesamiento del estímulo emocional son diferentes entre los pacientes psicóticos con y sin alucinaciones auditivas, principalmente en las áreas límbicas (amígdalo-parahipocampales). Estos resultados sugieren que los pacientes psicóticos utilizan estrategias cognitivas diferentes para el procesamiento del estímulo auditivo, tanto si el estímulo es emocional como neutro. Y señalan diferencias en la actividad cerebral ante estímulos emocionales entre pacientes alucinadores y no alucinadores.

ACTIVACIÓN CEREBRAL ANTE EL ESTÍMULO EMOCIONAL

El hallazgo principal de este estudio es la detección de diferencias en varias redes funcionales responsables de la detección del estímulo auditivo emocional. Algunas de estas redes son comunes a otras detectadas previamente por estudios que han utilizado un estímulo auditivo no verbal (pitidos con cambios de tono) en esquizofrenia, como la componente temporal, fronto-parietal o red de estado por defecto (Calhoun y cols., 2004; Calhoun y cols., 2008; Garrity y cols., 2007; Kim y cols., 2009). Para obtener estas redes realizamos una correlación de los pesos de las componentes con el paradigma ($p < 0.01$), identificándose por primera vez, las redes de conectividad funcional específicas del procesamiento emocional en sujetos control y en pacientes psicóticos con y sin alucinaciones auditivas.

A continuación se comentan los resultados obtenidos en el estudio a partir de comparaciones con las cuatro redes funcionales obtenidas en grupo de controles que se presuponen como la respuesta normal ante la escucha pasiva del paradigma propuesto. Estas componentes de interés se denominan según las áreas espaciales que componen el 80% de la misma:

1. Componente temporal: Esta componente de interés es común en los tres grupos del estudio (*CE19, HE17, NEH19*). Incluye las regiones del córtex temporal superior (BA 21, 22) y de la circunvolución temporal transversa (BA 41,42) de forma bilateral. También se encuentra activación en el córtex precentral y post-central. Estas áreas auditivas primarias y secundarias son las responsables del procesamiento auditivo, lingüístico y paralingüístico del estímulo. Según algunos autores (Schirmer y col., 2006; Wildgruber y cols., 2006) en la circunvolución temporal superior ya se inicia el procesamiento emocional del estímulo.

2. Componente fronto-temporo-parietal: Incluye las áreas responsables de la inferencia del estado emocional propio y de los otros y de la regulación del estado emocional generado (Phillips y cols., 2003 a; Barrett y cols., 2006):

- Áreas prefrontales: el córtex prefrontal superior (BA 6, 8, 9), el córtex orbitofrontal o frontal medial (BA 10,11) y la circunvolución frontal inferior (BA 45, 47).
- El cíngulo posterior y el giro cíngulo.
- Áreas temporales: la circunvolución temporal superior (BA 38,39), la circunvolución media derecha (BA 21, 39).
- Áreas parietales: El córtex parietal superior e inferior (BA 7, 39, 40) y áreas de la conjunción temporo-parietal.

Se observa una amplia variabilidad de las áreas fronto-temporo-parietales en las diferentes componentes de los tres grupos del estudio.

En el grupo de controles las regiones fronto-temporo-parietales forman parte de una única red funcional (*CE18*), además de aparecer de forma secundaria en otras componentes.

En cambio, en los pacientes psicóticos, estas tres áreas se encuentran en varias redes funcionales que actúan de forma independiente. En pacientes con alucinaciones auditivas se integran en las Cdl: *HE14* (componente fronto-parietal); *HE11* (componente fronto-temporal). En los pacientes sin alucinaciones auditivas son las Cdl: *NHE18* (componente fronto-temporal) y *NHE12* (componente fronto-parietal).

Las diferencias entre los tres grupos se observan principalmente entre los pacientes con alucinaciones frente a los otros dos grupos, específicamente al identificarse una ausencia de activación del córtex prefrontal medial (BA 10,11), del cíngulo posterior bilateral y de la ínsula bilateral. Estas áreas son las responsables de la inferencia del estado mental y de la regulación del estado emocional, recibiendo interacciones recíprocas desde y hacia el sistema límbico (Ochsner y cols., 2006; Wager y cols., 2008). El córtex prefrontal ocupa un área muy extensa en el lóbulo frontal y se relaciona con otras áreas corticales diferentes (córtex cíngulo anterior, paracíngulo, región fronto-polar, córtex prefrontal dorsomedial, córtex ventro medial). El córtex cíngulo anterior se ha relacionado con el autocontrol emocional que se focaliza para resolver problemas, reconocer errores, y dar una respuesta adaptativa cuando las condiciones cambian (Aleman y cols., 2001). Estudios funcionales han sugerido diferencias en la parte anterior y posterior del córtex cíngulo anterior a la hora de analizar tareas emocionales (Bush y cols., 2000). Steele y Lawrie (2004) han extendido este concepto a todo el córtex prefrontal medial. La parte emocional del córtex prefrontal medial se ha encontrado activada en más del 90% de los estudios de teoría de la mente y en la mayoría de los que estudian el procesamiento emocional. Esta área tiene múltiples funciones: un amplio rango de tareas cognitivas, incluyendo la memoria episódica, el procesamiento del lenguaje a un alto nivel, tareas de razonamiento y se responsabiliza del aprendizaje de nuevas reglas. Gallagher y Frith (2003) consideran esta área como la responsable de diferenciar un estado mental de la representación objetiva de la realidad.

Los hallazgos de neuroimagen muestran discrepancias en la disfunción del córtex prefrontal en los estudios de emoción. Algunos encuentran hipoactivación (Paradiso y cols., 2003; Takahashi y cols., 2004; Williams y cols., 2004; 2007) y otros hiperactivación (Hempel y cols., 2003; Fakra y cols., 2008; Siefert y cols., 2009; Taylor y cols., 2002; Bentaleb y cols., 2006; Sanjuán y cols., 2007).

Se puede sugerir que las diferencias detectadas en estas componentes en los grupos de pacientes psicóticos (alucinadores y no alucinadores) pueden indicar desconexiones funcionales entre las áreas cerebrales responsables de los diferentes subprocesos del procesamiento emocional (Ochsner y cols., 2006). Estos resultados apoyan la hipótesis de la posible desconexión entre diferentes áreas en la esquizofrenia. Las anomalías estructurales cerebrales que han sido identificadas en la esquizofrenia implican múltiples regiones (córtex frontal, temporal, tálamo, complejo hipocampal, ganglios basales, incluso cerebelo). Estos hallazgos sugieren que la patología de la enfermedad probablemente no está localizada en una única región. Conjuntamente con la ausencia de marcadores neuropatológicos, estos datos sugieren que en la esquizofrenia pueden estar involucradas redes neuronales funcionales y sistemas de neurotransmisores. No obstante, para poder afirmar esta hipótesis serán necesarios futuros análisis de conectividad efectiva (Granger-casuality o dynamic acusal modelling) que aportaran información muy valiosa sobre la causalidad y la direccionalidad de la información a nivel cerebral.

3. Componente subcortical-fronto-temporal: Incluye las áreas del córtex frontal inferior (BA 47), el giro temporal superior (BA 22,38) y la ínsula (BA 13). Estas áreas son responsables de la generación y de la regulación autónoma de la respuesta emocional por vía auditiva (Wildgruber y cols., 2006; Schirmer y cols., 2006). Se corresponde con el grupo paralímbico lateral identificado por Kober y cols. (2008). Las áreas propias de esta componente también presentan variaciones en los diferentes grupos del estudio.

En el grupo de controles se identifica una única componente, la *CE09 (componente subcortico-fronto-temporal)*. Los pacientes alucinadores presentan dos componentes subcorticales: *HE11 (componente subcortico-fronto-temporal)* y *HE02 (componente parahipocampo-amigdalas)*. En los pacientes no alucinadores se detecta una única componente: *NHE13 (componente subcortico-fronto-temporal)*.

Esta componente subcortical contiene áreas de activación similares en los sujetos control y en los pacientes psicóticos no alucinadores. En cambio, en los pacientes psicóticos con alucinaciones auditivas presenta una menor correspondencia, observándose una falta de activación de las áreas subcorticales como la ínsula y el tálamo, responsables de la percepción del estímulo y de la generación de las sensaciones internas y la regulación autónoma de la respuesta emocional. Dentro de las componentes subcorticales, destaca la componente amigdaloparahipocampal (HE-06) que sólo aparece en los sujetos alucinadores, donde predomina la activación del parahipocampo y la amígdala.

Estos resultados apoyan la hipótesis del estudio, mostrando diferencias en la activación cerebral entre sujetos alucinadores y no alucinadores ante un estímulo emocional, específicamente una hiperactivación del sistema límbico (HE-06) en los sujetos que sufren alucinaciones auditivas.

Algunos autores como, Aleman y Kahn (2005) han propuesto que un aumento de la activación de la amígdala puede estar asociado a los síntomas positivos. Estos autores implicaron también al córtex prefrontal como área responsable de la regulación emocional, que al ser disfuncional provocaba un exceso de respuesta ante un estímulo en los pacientes con esquizofrenia, el cual se traduce en un aumento de la reactividad y de la ansiedad ante síntomas positivos como las alucinaciones.

No hay dudas de la función de la amígdala en el procesamiento emocional y la percepción social. Sin embargo, su rol exacto está todavía por definir. Además, la amígdala es un componente clave en el proceso emocional y se considera un área fundamental para la valoración del estado mental de los otros (Blair and Cipolotti, 2000; Adolphs, 2002). Especialmente cuando las emociones son negativas, por ejemplo miedo, tristeza, disgusto o enfado (Adolphs, 2003; Calder y cols., 2001). Según las revisiones previas (Cohen y Minor, 2008; Kring y Moran, 2008) los pacientes con esquizofrenia muestran alteraciones en diferentes aspectos del procesamiento emocional, hay un amplio consenso sobre las alteraciones en la expresión y la identificación de la emoción, en cambio, existe más controversia en los estudios realizados sobre experiencia emocional, por las dificultades de clasificar una tarea como experiencia o identificación emocional, así como por las variabilidad metodológica empleada en los estudios.

En los estudios de neuroimagen se han utilizado diferentes tareas, algunas de identificación y otras de experiencia. En la revisión realizada en el presente trabajo, se decidió clasificar las tareas en activas o pasivas según el grado de requerimiento cognitivo necesario para su realización. En estos estudios, que utilizan para el análisis de los datos el modelo lineal general, se han encontrado diferencias en las áreas de activación cerebral. Algunos han hallado hiperactivación de la amígdala (Kosaka y cols., 2002; Holt y cols., 2005; Taylor y cols., 2005; Holt y cols., 2006; Sanjuán y cols., 2007; Gur y cols., 2007). Además otros estudios han mostrado activaciones en áreas cercanas como el hipocampo y el polo temporal. Se ha observado también hipoactivación de la amígdala en otros estudios (Schneider y cols., 1998; Phillips y cols., 1999; Hempel y cols., 2003; Gur y cols., 2002b). Estas discrepancias se deben principalmente al grupo de sujetos seleccionados, a la medicación que reciben (Rupetti y cols., 2009), a las diferentes tareas utilizadas y a las diferencias metodológicas aplicadas en el post-proceso del análisis de los datos obtenidos y la correlación de

la activación amigdalal con la realización de la tarea propia del paradigma utilizado (Gur y cols., 2007; Pinkham y cols., 2008).

Según la revisión realizada, la mayoría de los estudios que utilizan una tarea pasiva, muestran hiperactivación de la amígdala (Holt y cols., 2005; Holt y cols., 2006; Kosaka y cols., 2002; Sanjuán y cols., 2007; Hall y cols., 2008; Gur y cols., 2007; Tregellas y cols., 2009; Pinkham y cols., 2008).

Por otro lado, cuando el requerimiento cognitivo es superior, se observa una hipoactivación de la amígdala (Schneider y cols., 1998; Phillips y cols., 1999; Gur y cols., 2002; Hempel y cols., 2003; Takahashi y cols., 2004; Williams y cols., 2004; Johnston y cols., 2005; Kafra y cols., 2008; Seiferth y cols., 2008; 2009; Pinkhman y cols., 2008). Nuestros resultados apoyan esta diferenciación.

De los estudios realizados con psicóticos con un paradigma auditivo emocional observamos que en un estudio previo (Sanjuán y cols., 2007) se observaba una mayor activación en áreas límbicas y prefrontales en los sujetos psicóticos con alucinaciones auditivas. Los resultados obtenidos en el estudio actual añadiendo un grupo de pacientes sin alucinaciones auditivas confirman parcialmente estos resultados y demuestran que esta activación en las áreas límbicas observada previamente en los sujetos alucinadores se produce en este grupo de pacientes y no en todos los psicóticos en general. Además la aplicación de ICA nos ha permitido obtener una información espacio-temporal más completa y, observamos que, respecto a otras técnicas utilizadas en el post-proceso, ICA permite diferenciar redes de conectividad funcional asociadas a distintas etapas del procesamiento emocional. Obtenemos así una información adicional, por ejemplo en la componente fronto-temporo-parietal donde encontramos diferencias en las áreas específicas que la componen y observamos redes funcionales que contienen áreas comunes pero que actúan con independencia entre ellas.

Por otro lado, respecto a estudios previos que analizan la actividad cerebral en respuesta a un paradigma auditivo emocional en pacientes con y sin alucinaciones auditivas encontramos el estudio de Kang y cols. (2009). Estos autores, utilizando una tarea con sonidos vocales de llanto, risa y neutros, encontraron, una hipoactivación de la amígdala y del hipocampo bilateral en los sujetos alucinadores en la condición de llanto. Los resultados de este estudio muestran una activación opuesta.

Las diferencias en los resultados se pueden explicar por la metodología aplicada, dado que en el estudio de Kang se compara con un estímulo neutro y esta comparación puede ser un factor de confusión que infravalora la activación amigdalal, dado que

algunos estudios han demostrado hiperactivación ante el estímulo neutro (Hall y cols., 2008). Además, en este estudio se realiza un contraste entre grupos que puede enmascarar las hiperactivaciones de la amígdala (Gur y cols., 2007).

4. Componente occipito-cerebelar: Por último, se observa una componente occipito-cerebelar en el grupo de controles (*CE04*) y también en los pacientes con alucinaciones (*HE02*).

Se han especulado algunas interpretaciones para la activación de áreas visuales por un estímulo auditivo con componente emocional. Se ha sugerido que la actividad en la región occipital puede reflejar un aumento de las imágenes mentales visuales vívidas (Kosslyn and Thompson, 2003; Kosslyn y cols., 1996) inducidas por la audición de voces de enfado, especialmente cuando se atiende a las voces. Platel y cols. (1997) en un estudio investigaron el efecto de la atención selectiva para diferentes atributos del mismo estímulo musical, observándose una mayor activación en el precuneus/cuneus cuando los pacientes atendía al pitch, en vez de al timbre o al ritmo. De estos resultados especularon que las tareas auditivas diferentes producen distinto grado de imaginación mental visual. En otro estudio, que estudiaba la prosodia de enfado en voces se indujeron imágenes visuales relacionadas con el significado emocional de tales voces, aunque el incremento era más en áreas extraestriatales no específicas que en el área fusiforme. Serían necesarios más estudios para entender como la prosodia emocional afecta a la actividad del córtex visual y como interactúa con la atención selectiva.

En resumen, los resultados obtenidos sugieren que las redes de conectividad funcional identificadas para la detección del estímulo emocional son diferentes en los pacientes psicóticos y destacan las diferencias en la activación de las redes fronto-subcorticales, sobre todo en la red parahipocampo-amígdalar que se identifica en los pacientes con alucinaciones auditivas, pero no los otros dos grupos del estudio y en las componentes fronto-parieto-temporales en los tres grupos del estudio.

ACTIVACIÓN CEREBRAL ANTE LAS PALABRAS NEUTRAS

Al analizar las diferencias en la activación cerebral ante el estímulo verbal neutro se observa diferencias entre los sujetos psicóticos en general y los sujetos sanos. Dentro de las áreas cerebrales activadas, destacan dos redes principales, la temporal (*CN19; HN17; NHN19*) y la fronto-parietal (*CN15; CN07; HN14; NHN12*). Todos los grupos muestran una activación bilateral del lóbulo temporal (*CN19; HN17; NHN19*), en cambio los sujetos control muestran una activación bilateral de la componente fronto-parietal (*CN15; CN07*), mientras que los sujetos psicóticos activan principalmente el hemisferio derecho, siendo esta activación más marcada en sujetos con alucinaciones (*HN14*) que en pacientes no alucinadores (*NHN12*).

La componente temporal: incluye el córtex temporal superior bilateral (BA 21,22), que contiene el área de Wernicke, la circunvolución temporal transversa, (BA 41,42) que es el área auditiva primaria, y el giro precentral y postcentral. Este circuito neural se encarga del procesamiento auditivo del estímulo de forma bilateral (Vigneau y cols., 2006), y se ha relacionado con el procesamiento de estímulos vocales (Belin y cols., 2004) y de la comprensión lingüística.

Las otras dos componentes identificadas en el grupo de sujetos normales incluyen áreas **fronto-parietales** derecha e izquierda. Estas áreas son las responsables del procesamiento lingüístico y paralingüístico del lenguaje. Según la literatura revisada, el córtex prefrontal medial (BA 9,10) se encarga de la evaluación del estado mental y de la monitorización, el córtex frontal inferior (BA 44, 45, 46) se encarga de la interpretación lingüística (izquierdo) y paralingüística (derecho) del estímulo. El córtex parietal inferior (BA 39/40) es la región heteromodal que se encarga de la atención, percepción, reconocimiento del afecto y procesamiento visuoespacial. Normalmente esta área se encuentra en conjunción con las regiones frontales y el sistema límbico. Sus funciones están lateralizadas, el hemisferio derecho se encarga del procesamiento emocional y la relación de la partes del cuerpo. El hemisferio izquierdo se involucra en tareas cognitivas relacionadas con la percepción y el procesamiento visuo-espacial.

Koeda y cols. (2006) demuestran lateralización derecha para la percepción de la voz y activación izquierda para el procesamiento léxico-semántico en sujetos normales.

En el grupo de pacientes psicóticos, con y sin alucinaciones auditivas, se identifica una activación de la áreas fronto-parietales lateralizada principalmente a la derecha, mostrándose un fallo en la activación del hemisferio izquierdo que si que se activa en sujetos normales. Se ha especulado que los pacientes psicóticos en general presentan un fallo en la activación del hemisferio izquierdo para el procesamiento del lenguaje (Mitchell y Crow 2005; Sommer y cols., 2001). Este resultado es concordante con otros estudios de neuroimagen funcional (RMf) que han estudiado las bases del procesamiento en esquizofrenia (Kasai y cols., 2003; Kubicki y cols., 2003; Ragland y cols., 2004). Estos estudios han observado en sujetos diestros normales muestran una lateralización izquierda para el procesamiento del lenguaje (Gaillard y cols., 2002; Lehericy y cols., 2000; Schlosser y cols., 1998), mientras que los sujetos zurdos o ambidiestros muestran una activación bilateral (Hund-Georgiadis y cols., 2002; Pujol y cols., 1999; Szaflarski y cols., 2002). Estudios con sujetos con esquizofrenia han demostrado una reducción en la activación del hemisferio izquierdo (Kiehl and Liddle 2001; Kircher y cols., 2001) o dominancia contraria (Menon y cols., 2001; Ngan y cols., 2003; Woodruff y cols., 1997), y que tienen la dominancia del hemisferio izquierdo alterada para el procesamiento del lenguaje (Sommer y col., 2001; 2003). Estudios similares de RMf con tareas de fluencia verbal han demostrado activación reducida del frontal izquierdo (Artiges y

cols., 2000; Curtis y cols., 1998; Yurgelun-Todd y cols., 1996) o activación frontal contraria (Crow 2000; Sommer y cols., 2001, 2003). Estos hallazgos de hipo o revertida activación en la esquizofrenia podrían depender de la naturaleza de la tarea de procesamiento del lenguaje que activa más el izquierdo.

Koeda y cols. (2007) analizan en un estudio el procesamiento del lenguaje y encuentran menor activación en los pacientes con esquizofrenia que en los controles en la región fronto-temporo-parietal izquierda, en el hipocampo izquierdo, tálamo izquierdo y cíngulo izquierdo. En otro contraste incluyendo la percepción de la voz humana, los pacientes muestran menos activación en el hemisferio derecho del córtex temporal y el cíngulo posterior bilateral.

Los resultados demuestran la presencia de una disminución de actividad del hemisferio izquierdo en las regiones relacionadas con el procesamiento semántico neutro durante una tarea de lenguaje en pacientes psicóticos comparado con sujetos sanos. Esta falta de activación del hemisferio izquierdo es más pronunciada en los pacientes alucinadores que en los no alucinadores, que muestran un patrón intermedio.

Estos resultados apoyan la existencia de una especialización hemisférica izquierda anómala en los pacientes con esquizofrenia.

RELACIÓN CON MODELOS PREVIOS

Respecto a los modelos propuestos sobre alucinaciones mencionaremos los que han asociado un componente emocional en la etiopatogenia y fisiopatología de las alucinaciones auditivas.

MODELO DE ALEMAN Y LARØI (2008)

En el modelo propuesto por Aleman y Larøi (2008) se ha propuesto la emoción como una vía cognitiva que puede contribuir junto a otras (sistema atencional, sistema perceptivo, procesos de monitorización) al origen de la experiencia alucinatoria. La idea central es que los estados afectivos (estrés y ansiedad) influyen negativamente en los sistemas de monitorización de la fuente, ocasionando la externalización de fenómenos internos. Existen evidencias de que los factores emocionales pueden modular la auto-monitorización verbal (Johns y cols., 2001) y la determinación del origen de la fuente (Larøi y cols., 2004). Dolan (2002) y Mohanty y cols., (2005) detectaron que la activación de la amígdala en respuesta a un estímulo emocional puede provocar la activación de áreas perceptivas y provocar alucinaciones. Así pues, el estado emocional puede

modular las áreas primarias de percepción por mecanismos descendentes. Por otro lado, se ha observado que fallos en la monitorización del propio pensamiento podría causar una atribución incorrecta de un estímulo interno como generado externamente. Las alucinaciones han sido asociadas a errores en la auto-monitorización. Existen dudas de si estos errores pueden causar las alucinaciones, y menos claro esta todavía, como nuestra propia habla, o nuestros recuerdos pueden transformarse en experiencias sensoriales con calidad de percepción solamente por clasificarla como externa (Behrendt y Young, 2004). Sin embargo, cuando mecanismos descendentes están hiperactivados, se producen sesgos que podrían contribuir en la decisión y ocasionar un juicio erróneo. Según estudios previos, existen áreas relacionadas con la monitorización, estas áreas son: el cortex cingulado anterior (Frith, 1992), el córtex premotor y el circunvolución temporal superior (McGuire y cols., 1996). De nuestros resultados no podemos especular el origen de las alucinaciones pero si que podemos afirmar que durante el procesamiento de los estímulos auditivos con contenido emocional en los pacientes alucinadores, a diferencia de los otros grupos, se activan áreas límbicas (componente parahipocampo-amígdalar, *HE06*), y que se producen fallos en la activación del córtex prefrontal medial izquierdo, en el cingulado posterior y en la ínsula (componente fronto-parietal; componente subcortico-fronto-temporal). Estas áreas se han relacionado con la monitorización y puede que exista una alteración de la monitorización del habla cuando el contenido es emocional. Sería conveniente realizar estudios específicos para diferenciar si los resultados obtenidos en la clínica respecto a los fallos en la monitorización de la prosodia emocional que presentan los pacientes con esquizofrenia y en concreto los sujetos alucinadores (Shea y cols., 2007) se correlacionan con disfunciones a nivel de funcionamiento cerebral en estudios de neuroimagen funcional.

MODELO DE SANJUÁN

Como ya hemos explicado en la introducción en este modelo se proponen alteraciones en las áreas responsables del lenguaje y en las áreas responsables del procesamiento emocional para el origen de las alucinaciones. Los resultados obtenidos en este estudio corroboran la presencia de una hiperactivación cerebral en las áreas límbicas en los sujetos alucinadores ante la escucha pasiva de palabras con contenido emocional que no se observa en los otros grupos. Esta activación puede entenderse como una respuesta excesiva ante un estímulo que refleja la vulnerabilidad que presentan estos pacientes a una respuesta emocional anómala. Esta vulnerabilidad ha sido demostrada en estudios previos al encontrar asociaciones entre los genes de la regulación del sistema serotoninérgico, 5-HTT y las alucinaciones auditivas (Sanjuán y cols., 2006). Esta respuesta excesiva al estímulo auditivo provocaría la ansiedad psicótica que presentan los sujetos psicóticos frente a las alucinaciones auditivas.

LIMITACIONES

Los resultados de nuestro estudio deben de ser considerados en el contexto de algunas limitaciones y algunos problemas metodológicos:

1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

- Representatividad: Son pacientes psicóticos con alucinaciones y sin alucinaciones reclutados de un área geográfica concreta y con unas características generales comunes: todos han acudido o están en tratamientos desde hace tiempo, se han prestado voluntariamente al estudio. Pudiera ser que los pacientes que no se prestan al estudio ofrecieran características específicas diferenciales.

-Cronicidad y tratamiento: Todos los pacientes incluidos en el estudio son crónicos y están en tratamiento con antipsicóticos. Dado que son concocidos y se han demostrado los efectos del tratamiento y la cronicidad sobre la estructura y la función cerebral, esto representa una limitación para el estudio. Por otro lado, es imprescindible estos requisitos para que cumplan los criterios de alucinador crónico, necesitamos que presenten alucinaciones resistentes al tratamiento, y para conseguir ese criterio de inclusión se ha tenido que tratar al paciente con al menos dos antipsicóticos a dosis terapéuticas y, además, los pacientes deben sufrir alucinaciones auditivas durante, al menos, un año. Sería necesario realizar estos estudios incluyendo a pacientes en las fases iniciales de la enfermedad, para evitar los efectos antes descritos.

Respecto el tratamiento, también es interesante destacar que un estudio detallado de la medicación también podría proporcionar la posibilidad de valorar correlaciones interesantes con las redes funcionales detectadas mediante ICA y hallar posibles factores de confusión.

-Número de sujetos incluidos: La muestra de los pacientes no alucinadores es más pequeña aunque sin diferencias estadísticamente significativas para las comparaciones. Esta limitación se justifica por la dificultad de encontrar pacientes psicóticos que no presenten alucinaciones, dado que es uno de los síntomas más frecuentes y específicos en la esquizofrenia.

2. EVALUACIÓN CLÍNICA:

-Análisis retrospectivo de los síntomas: En la muestra se incluyen pacientes con y sin alucinaciones auditivas. Esta información la hemos recogido de forma retrospectiva. Esto incluye posibles sesgos: problemas de memoria del paciente que puede desvirtuar la información que facilite, sobre todo, en detalles específicos en relación a las alucinaciones. Para subsanar este problema, en ocasiones, recurrimos al familiar, al cuidador o a su psiquiatra responsable a través de la historia clínica.

3. ADQUISICIÓN DE LAS IMÁGENES:

- Cabe considerar además, desde el punto de vista técnico, que la adquisición de las imágenes se llevó a cabo con una máquina 1,5 Tesla Signa GE (Milwaukee, WI). Probablemente con una mayor resolución se hubiese obtenido una mayor activación cortical y una mayor potencia y consistencia de esta activación. Esta limitación se ha intentado resolver utilizando un algoritmo de extracción de componentes que proporcionara un mayor valor de z y un mejor ratio contraste-ruido, el INFOMAX.

4. ANÁLISIS DE LOS DATOS

- Hay ciertas limitaciones de ICA que hay que considerar. Las redes de conectividad funcional son consideradas como una mezcla lineal de señales independientes. Esta consideración ofrece limitaciones porque no se puede considerar que el comportamiento de las redes cerebrales sea lineal. Aún así esta técnica tiene ventajas al ser un método estadístico multivariante conducido por los datos. Se está considerando en futuras fases la aplicación de algoritmos de separación ciega de fuentes que evalúen mezclas no lineales.

-Las diferencias en la conectividad funcional encontradas se basan en la modulación del curso temporal de la componente, por lo que la naturaleza exacta de esa diferencia solo se puede encontrar si se realizan otro tipo de análisis de conectividad efectiva (ICA Bayesian, modelo dinámico causal).

IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y DIRECCIONES FUTURAS

1. Dada la importancia de la emoción en la fisiopatología, mantenimiento y respuesta al tratamiento de las alucinaciones auditivas, serían necesarias terapias cognitivo-emocionales para el tratamiento de las alucinaciones persistentes.
2. Este patrón de activación cerebral podría utilizarse como un marcador biológico para la respuesta al tratamiento de estos pacientes.
3. ICA nos ha permitido extraer mayor información espacio-temporal de los datos obtenidos mediante la aplicación de un paradigma emocional auditivo en un estudio de resonancia magnética funcional asociada a regiones cuya actividad está correlacionada al paradigma aplicado. Estas asociaciones se han descrito como conectividad funcional. En este estudio, ICA ha caracterizado redes funcionales múltiples, en las que cada componente tiene el mismo perfil hemodinámico. Con este tipo de análisis se pretende estudiar las relaciones entre las distintas componentes, para lo cual sería interesante como línea de futuro un análisis de conectividad efectiva (Granger causality, o DCM) para hacer inferencias causales y establecer direccionalidad en la relaciones entre las diferentes área cerebrales.
4. Se plantea como otra línea de futuro un nuevo marco metodológico dentro de este contexto para poder facilitar la integración de dos o más modalidades, llamado Joint ICA, que es la propuesta de coincidencias entre diferentes modalidades, en la que se habilita la descomposición conjunta de datos multi-modalidad recopilados en la misma muestra de sujetos.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Los pacientes psicóticos con alucinaciones auditivas presentan redes de conectividad funcional de activación cerebral diferentes en comparación a los sujetos sanos y a los psicóticos sin alucinaciones, ante un estímulo auditivo con contenido emocional.
2. Específicamente se observa una activación en el complejo parahipocampo-amigdalario en los sujetos psicóticos con alucinaciones comparados con los otros grupos.
3. La hiperactivación amigdalario observada puede englobarse en los modelos de alucinaciones propuestos en la literatura. Esta hiperactivación puede influir en los sistemas de monitorización, ocasionando las alucinaciones auditivas y, por otra parte, demuestra una excesiva relevancia (saliencia) ante un estímulo que puede reflejar la vulnerabilidad para una respuesta emocional excesiva que presentan los pacientes alucinadores.
4. Se observan diferencias entre los pacientes con alucinaciones auditivas y los otros dos grupos del estudio en las redes fronto-temporo-parietal implicadas en la generación y regulación de la respuesta emocional y en la monitorización de la fuente.
5. Los resultados sugieren la existencia de una disfunción del sistema prefronto-amigdalario en el procesamiento emocional en los sujetos psicóticos con alucinaciones auditivas.
6. Los resultados en el procesamiento de las palabras de contenido neutro demuestran la presencia de una disminución de actividad del hemisferio izquierdo en las regiones relacionadas con el procesamiento durante una tarea de lenguaje en pacientes psicóticos comparado con sujetos sanos.
7. Estos resultados, durante la sesión neutra, apoyan la existencia de una especialización hemisférica izquierda anómala en los pacientes con esquizofrenia.
8. La técnica ICA nos ha permitido identificar las redes de conectividad funcional implicadas en la detección de un estímulo auditivo, tanto emocional como neutro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

A

- Ackermann, H., Riecker, A., Wildgruber, D. (2006). Cerebral correlates of singing capabilities in humans: Clinical observations, experimental-behavioural studies, and functional imaging data. In: Altenmüller E, Kesselring J, Wiesendanger M (Eds.). *Music, Motor Control, and the Brain*. Oxford University Press, Oxford, in Press .
- Acton, P.D., Friston, K.J. (1998). Statistical parametric mapping in functional neuroimaging: beyond PET and fMRI activation studies. *European Journal Nuclear Medicine*, 25, 663-667.
- Addington, J., Addington, D. (1998). Facial affect recognition and information processing in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, 32, 171-181.
- Addington, J., Penn, D., Woods, S.W., Addington D., and Perkins, D. O. (2008). Facial affect recognition in individuals at clinical high risk for psychosis *The British Journal of Psychiatry*, 192, 67-68
- Adolphs, R., Tranel, D. (1999). Intact recognition of emotional prosody following amygdala damage. *Neuropsychologia*, 37, 1285-1292.
- Adolphs, R. (2001). The neurobiology of social cognition. *Current Opinion Neurobiology*, 11, 231-239.
- Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H. (2001). Emotion recognition from faces and prosody following temporal lobectomy. *Neuropsychology*, 15, 396-404.
- Adolphs, R. (2002). Neural systems for recognizing emotion. *Curent Opinion in Neurobiology*, 12, 169-177.
- Adolphs, R., Damasio, H., Tranel, D. (2002). Neural systems for recognition of emotional prosody: a 3-D lesion study. *Emotion*, 2, 23-51.
- Aghevli, M.A., Blanchard, J.J., Horan, W.P. (2003). The expression and experience of emotion in schizophrenia: a study of social interactions. *Psychiatry Research*, 119, 261-270.
- Aguilar, E. J., Sanjuán, J., García-Martí, G., Lull, J.J., Robles, M. (2008). MR and genetics in schizophrenia: Focus on auditory hallucinations. *European Journal of Radiology*, 67, 434-439.
- Aleman, A., de Hann, E.H.F. (1998). On redefending hallucination. *American Journal of Orthopsychiatry*, 68, 655-658.
- Aleman, A., Böcker, K.B.E., Hijman, R., de Haan, E.H.F., Kahn, R.S. (2002). Hallucinations in schizophrenia: imbalance between imagery and perception? *Schizophrenia Research*, 57, 135-316.
- Aleman, A., Böcker, K.B.E., Hijman, R., de Haan, E.H.F., Kahn, R.S. (2003). Cognitive basis of hallucinations in schizophrenia: Top-down mechanisms. *Schizophrenia Research*, 64, 175-185.
- Aleman, A., Formisano, E., Koppenhagen, H., Hagoort, P., de Haan, E.H., Kahn, R.S. (2005). The functional neuroanatomy of metrical stress evaluation of perceived and imagined spoken words. *Cerebral Cortex*, 15, 221-228.
- Aleman, A., Kahn, R.S. (2005). Strange feelings: Do amygdala abnormalities dysregulate the emotional brain in schizophrenia? *Progress in Neurobiology*, 77, 283-298.
- Aleman, A. and Larøi, F. (2008). Hallucinations. *The Science of idiosyncratic perception*. American Psychological Association. Washington, DC.
- Alexander, G.E., Crutcher, M.D., DeLong, M.R. (1990). Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Program in Brain Research*, 85, 119-146.
- Al-Issa, I. (1977). Social and cultural aspects of hallucinations. *Psychological Bulletin*, 84, 570-87.

- Al-Issa, I. (1995). The illusion of reality or the reality of illusion. *Hallucinations and culture. British Journal of Psychiatry*, 166, 368–73.
- Allen, P., Johns, L.C., Fu, C.H.Y., Broome, M.R., Vythelingum, G.N., McGuire, P.K. (2004) Missattribution of external speech in patients with hallucination and delusions. *Schizophrenia Research*, 69, 277–287.
- Allen, P., Freeman, D., Johns, L., McGuire, P.K. (2006). Missattribution of self-generated speech in relation to hallucinatory proneness and delusional ideation in healthy volunteers. *Schizophrenia Research*, 84, 281–288.
- Allen, P., Amaro, E., Fu, CH., Williams, S.C., Brammer, M.J., Johns, L.C., McGuire, P.K. (2007a). Neural correlates of the misattribution of speech in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 190, 162–169.
- Allen, P., Larøi, F., McGuire, P.K., Aleman, A. (2008). The hallucinating brain: A review of structural and functional of neuroimaging studies of hallucinations. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 32, 175–191.
- Alpert, M., Merewether, F., Homerl, P., Martz, J., Lomask, M. (1986). Voxcom: a system for analyzing natural speech in real-time. *Behavior Research Methods, Instruments & Computers*, 18, 267–272.
- Alpert, M., Rosenberg, S.D., Pouget, E.R., Shaw, R.J. (2000). Prosody and lexical accuracy in flat affect schizophrenia. *Psychiatry Research*, 97, 107–118.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV)*. APA. 1994.
- Andreasen, N.C. (2002). Cognition and emotion in schizophrenia: neuroimaging approach. In: *L'Encéphale*, 14–15.
- Angrilli, A., Palomba, D., Cantagallo, A., Maietti, A., & Stegagno, L. (1999). Emotional impairment after right orbitofrontal lesion in a patient without cognitive deficits. *Neuroreport*, 10, 1741–1746.
- Amaral, D. G. (2003). The amygdala, social behavior, and danger detection. *Annual New York Academy of Science*, 1000, 337–347.
- Amari, A., Cichocki, H., Yang, A. (1996). New Learning Algorithm for Blind Signal Separation. In *Advances in Neural Information Processing Systems*, 8.
- Archer, J., Hay, D., & Young, A. (1992). Face processing in psychiatric conditions. *British Journal of Clinical Psychology*, 31, 45–61.
- Artiges, E., Martinot, J.L., Verdys, M., Attar-Levy, D., Mazoyer, B., Tzourio, N., et al (2000). Altered hemispheric functional dominance during word generation in negative schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 26, 709 –721.
- Augustine, J. R. (1996). Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Research Reviews*, 22, 229–244.

B

- Bach, D. R., Grandjean, D., Sander, D., Herdener, M., Strik, W.K., & Seifritz, E. (2008). The effect of appraisal level on processing of anger and fear prosody in meaningless speech. *Neuroimage*, 42, 919–927.
- Bagby, R.M., Taylor, G.J. (1997). Affect dysregulation and alexithymia. In: Taylor, G.J., Bagby, R.M., Parker, J.D.A. (Eds.). *Disorders of affect regulation: alexithymia in medical and psychiatric illness*. Cambridge University Press, Cambridge, 26–45.

- Baker, C.A., Morrison, A.P. (1998). Cognitive processes in auditory hallucinations: Attributional biases and metacognition. *Psychological Medicine*, 28, 1199-1208.
- Barbas, H. (1995). Pattern in the cortical distribution of prefrontally directed neurons with divergent axons in the rhesus monkey. *Cerebral Cortex*, 5, 158-65.
- Barbas, H. (2000). Connections underlying the synthesis of cognition, memory, and emotion in primate prefrontal cortices. *Brain Research Bulletin*, 52, 319-330.
- Barbas, H., Saha, S., Rempel-Clower, N., Ghashghaei, T. (2003). Serial pathways from primate prefrontal cortex to autonomic areas may influence emotional expression. *BMC Neuroscience*, 4, 25.
- Barrett, T.R. & Etheridge, J.B. (1992). Verbal hallucinations in normals, I: People who hear voices. *Applied Cognitive Psychology*, 6, 379- 387.
- Barrett, L.F. (2006b). Solving the emotion paradox: categorization and the experience of emotion. *Personal. Soc. Psychol. Rev.* 10, 20-46.
- Barrett, L.F., Wager, T.D. (2006). The structure of emotion: evidence from neuroimaging studies. *Current Directions in Psychological Science*, 15, 79-83.
- Barrett, L.F., Mesquita, B., Ochsner, K.N., Gross, J.J. (2007b). The experience of emotion. *Annual Revisions in Psychology*, 58, 373-403.
- Barta, P.E., Pearlson, G.D., Powers, R. E., Richards, S.S., Tune, L. E. (1990). Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 147, 1457-1462.
- Baudouin, J.Y., Martin, F., Tiberghien, G., Verlut, I., & Franck, N. (2002). Selective attention to facial emotion and identity in schizophrenia. *Neuropsychologia*, 40, 503-511.
- Beaucousin, V., Lacheret, A., Turbelin, A., Morel M., Mazoyer, B., Tzourio-Mazoyer, N. (2007). fMRI Study of Emotional Speech Comprehension. *Cerebral Cortex*, 17, 339-352.
- Beauregard, M., Chertkow, H., Bub, D., Murtha, S., Dixon, R., Evans, A. (1997). The neural substrates for concrete, abstract, and emotional word lexica: a positron emission tomography. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9, 441-461.
- Beckmann, C.F., Smith, S.M. (2005). Tensorial Extensions of Independent Component Analysis for Group fMRI Data Analysis. *NeuroImage*, 25, 294-311.
- Beer, J. S., Heerey, E. A., Keltner, D., Scabini, D., & Knight, R. T. (2003). The regulatory function of self-conscious emotion: insights from patients with orbitofrontal damage. *Journal of Personality Social Psychology*, 85, 594-604.
- Behrendt, R.P., Young, C. (2004). Hallucinations in schizophrenia, sensory impairment and brain disease: A unifying model. *Behavioral and Brain Sciences*, 27, 771-787.
- Belin, P., Fecteau, S., Bedard, C. (2004). Thinking the voice: neural correlates of voice perception. *Trends Cognition Science*, 8, 129-135.
- Bell, A.J., Sejnowski, T.J. (1995). An Information-Maximization Approach to Blind Separation and Blind Deconvolution. *Neural Computation*, 7, 1129-1159.
- Bellack, A.S., Mueser, K.T., Wade, J., Sayers, S., Morrison, R.L. (1992). The ability of schizophrenics to perceive and cope with negative affect. *British Journal of Psychiatry*, 160, 473-80.

- Belliveau, J.W., Kennedy Jr, D.N., McKinstry, R.C., Buchbinder, B.R., Weisskoff, R.M., Cohen, M.S., Vevea, J.M., Brady, T.J., Rosen, B.R. (1991). Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*, 254, 716-719.
- Bentaleb, L.A., Beauregard, M., Liddle, P., Stip, E. (2002). Cerebral activity associated with auditory verbal hallucinations: a functional magnetic resonance imaging case study. *Journal of Psychiatry Neuroscience*, 27, 110-115.
- Bentaleb, L., Stip, E., Mendrek, A., Mensour, B., Beauregard, M. (2006). Effects of listening to previously hallucinated words by schizophrenia patients in remission: a functional magnetic resonance imaging study of six cases]. *L' Encéphale*, 32, 27-40.
- Bentall, R.P. & Slade, P.D. (1985). Reality testing and auditory hallucinations: a signal detection analysis. *British Journal of Clinical Psychology*, 24, 159-169.
- Bentall, R.P. (1990). The illusion of reality: A review and integration of psychological research on hallucinations. *Psychological Bulletin*, 107, 82-95.
- Bentall, R.P. (1995). Brains, biases, deficits and disorders. *British Journal of psychiatry*, 167, 153-155.
- Bentall, R.P. (1996). At the centre of a science of psychopathology? Characteristics and limitations of cognitive research. *Cognitive Neuropsychiatry*, 1, 265-273.
- Bentall, R.P. (2000). Hallucinatory experiences. In E. Cardeña, S.J. Lynn, S. Krippner (Eds.). *Varieties of anomalous experience: Examining the scientific evidence*, 85-120. Washington, DC: American Psychological Association.
- Bentall, R.P. (2003). *Madness explained: Psychosis and human nature*. London: Penguin Books.
- Berenbaum, H., Oltmanns, T.F. (1992). Emotional experience and expression in schizophrenia and depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 101, 37-44.
- Berlin, I., Givry-Steiner, L., Lecrubier Y., Puech A.J. (1998). Measures of anhedonia and hedonic responses to sucrose in depressive and schizophrenic patients in comparison with healthy subjects. *European Psychiatry*, 13, 6, 303-309.
- Berlin, H. A., Rolls, E. T., & Kischka, U. (2004). Impulsivity, time perception, emotion and reinforcement sensitivity in patients with orbitofrontal cortex lesions. *Brain*, 127, 1108-1126.
- Bigelow, N.O., Paradiso, S., Adolphs, R., Moser, D.J., Arndt, S., Heberlein, A., Nopoulos, P., Andreasen N.C. (2006). Perception of socially relevant stimuli in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 83, 257-267.
- Birn, R.M., Bandettini, P.A., Cox, R.W., Shaker, R. (1999). Event-Related fMRI of Tasks Involving Brief Motion, *Human Brain Mapping*, 7, 106-114.
- Blair, R. J. R., Cipolotti, L. (2000). Impaired social response reversal A case of 'acquired sociopathy' *Brain*, 6, 1122-1141.
- Blanchard, J.J., Kring, A.M., Neale, J.M. (1994). Flat affect in schizophrenia: a test of neuropsychological models. *Schizophrenia Bulletin*, 20, 311-325.
- Blanchard, J.J., Sayers, S., Collins, L., & Bellack, A.S. (2004). Affectivity in the problem-solving interactions of schizophrenia patients and their family members. *Schizophrenia Research*, 69, 105-117.
- Bleuler, E. (1911). *Dementia preacox, or the group of schizophrenias*. International Universities Press.
- Bloch, F. (1946). Nuclear induction. *Physical Review*, 70, 460-473.
- Bloch, F., Purcell, E.M. (1952). Nobel Prize for Physics, 1952. *Nature*, 170, 911-912.

- Bölte, S., & Poustka, F. (2003). The recognition of facial affect in autistic and schizophrenic subjects and their first-degree relatives. *Psychological Medicine*, 33, 907-915.
- Borod, J.C., Alpert, M., Brozgold, A.Z. and Martin, C.A. (1989). A preliminary comparison of flat affect schizophrenia and brain-damaged patients on measures of affective processing. *Journal of Communication Disorders*, 22, 93-104.
- Borod, J.C, Welkowitz, J., Alpert, M., Brozgold, A.Z., Martin, C., Peselow, E., Diller, L. (1990). Parameters of emotional processing in neuropsychiatric disorders: conceptual issues and a battery of tests. *Journal of Communication Disorders*, 23, 247-271.
- Borod, J.C., Martin, C., Alpert, M., Brozgold, A.Z., Welkowitz, J. (1993). Perception of Facial Emotion in Schizophrenic and Right Brain-Damaged Patients. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 181, 8, 467-528.
- Bozikas, V.P., Kosmidis, M.H., Anezoulaki, D., Giannakou, M., Karavatos, A. (2004). Relationship of affect recognition with psychopathology and cognitive performance in schizophrenia. *Journal of the International Neurological Society*, 10, 549-558.
- Bozikas, V.P., Kosmidis, M.H., Anezoulaki, D., Giannakou, M., Karavatos, A. (2006). Impaired Perception of Affective Prosody in Schizophrenia. *Journal Neuropsychiatry Clinical Neuroscience*, 18, 81-85.
- Braun, C.M., Dumont, M., Duval, J., Hamel-Hebert, I., Godbout, L. (2003). Brain modules of hallucination: an analysis of multiple patients with brain lesions. *Journal of Psychiatry Neuroscience*, 28, 432-449.
- Brekke, J., Kay, D.D., Lee, K.S., Green, M.F. (2005). Biosocial pathways to functional outcome in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 80, 213-225.
- Brown, S.L., Sweeney, D.R., Schwartz, G.E. (1979). Differences between self-reported and observed pleasure in depression and schizophrenia. *Journal of Nervous Mental Disorders*, 167, 410-415.
- Burbridge, J. A., Barch, D. M. (2007). Anhedonia and the experience of emotion in individuals with schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 116, 30-42.
- Bush, G., Luu, P., Posner, M.I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends of Cognitive Science*, 4, 215-222.

C

- Calhoun, V.D., Adali, T., McGinty, V.B., Pekar, J.J., Watson, T.D., Pearlson, G.D. (2001). fMRI activation in a visual-perception task: network of areas detected using the general linear model and independent components analysis. *Neuroimage*, 14, 1080-1088.
- Calhoun, V.D., Adali, T., Pearlson, G.D., Pekar, J.J. (2001a). A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Human Brain Mapping*, 14, 140-51.
- Calhoun, V.D., Adali, T., Pearlson, G.D., Pekar, J.J. (2001b). Spatial and temporal independent component analysis of functional MRI data containing a pair of task-related waveforms. *Human Brain Mapping*, 13, 43-53.
- Calhoun, V.D., Adali, T., Pekar, J.J., Pearlson, G.D. (2003). Latency (in) sensitive ICA. Group independent component analysis of fMRI data in the temporal frequency domain. *Neuroimage*, 20, 1661-1669.
- Calhoun, V.D., Kiehl, K.A., Liddle, P.F., Pearlson, G.D. (2004). Aberrant localization of synchronous hemodynamic activity in auditory cortex reliably characterizes schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 55, 842-849.

- Calhoun, V.D., Adali, T., Pekar, J.J. (2004). A method for comparing group fMRI data using independent component analysis: application to visual, motor and visuomotor tasks. *Magnetic Resonance Imaging*, 22, 1181–1191.
- Calhoun, V.D., Adali, T., Giuliani, N.R., Pekar, J.J., Kiehl, K.A., Pearlson, G.D. (2006a). A method for multitask fMRI data fusion applied to schizophrenia. *Human Brain Mapping*, 27, 598–610.
- Calhoun, V.D., Adali, T., Giuliani, N.R., Pekar, J.J., Kiehl, K.A., Pearlson, G.D. (2006b). Method for Multimodal Analysis of Independent Source Differences in Schizophrenia: Combining Gray Matter Structural and Auditory Oddball Functional Data. *Human Brain Mapping*, 27, 47– 62.
- Calhoun, V.D., Maciejewski, P.K., Pearlson, G.D., Kiehl, K.A. (2008). Temporal lobe and “default” hemodynamic brain modes discriminate between schizophrenia and bipolar disorder. *Human Brain Mapping*, 29, 1265–75.
- Calhoun, V.D., Kiehl, K.A., Pearlson, G.D. (2008) Modulation of temporally coherent brain networks estimated using ICA at rest and during cognitive tasks. *Human Brain Mapping*, 29, 828–838.
- Cantor-Graae, E., Seltén, J.P. (2005). Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *American Journal of Psychiatry*, 162, 12–24.
- Caprihan, A., Pearlson, G.D., Calhoun, V.D. (2008). Application of principal component analysis to distinguish patients with schizophrenia from healthy controls based on fractional anisotropy measurements. *Neuroimage*, 15, 675–82.
- Cardoso, J.F. (1990). Eigen-structure of the fourth-order cumulant tensor with application to the blind source separation problem. *International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing (ICASSP 1990)*, 5, 2655–2658.
- Carmichael, S.T., Price, J.L. (1996). Connectional networks within the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys. *Journal Comparative Neurology*, 371, 179–207.
- Cato, M.A., Crosson, B., Gokcay, D., Soltysik, D., Wierenga, C., et al. (2004). Processing words with emotional connotation: an FMRI study of time course and laterality in rostral frontal and retrosplenial cortices. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16, 167–177.
- Cechetti, D.F., Saper, C.B. (1990). Rol of the cerebral cortex in autonomic function. In: Loewy A. D. & Spyer K. M. (Eds.). *Central Regulation of Autonomic Functions*. New York, Oxford University Press.
- Chernigovskaya, T.V., Davtian, S.E., Petrova, N.N., Strel'nikov, N.N. (2004). Hemispheric asymmetry in prosody perception by healthy subjects and schizophrenic patients. *Human Physiology*, 30, 403–409.
- Close, H., & Garety, P. (1998). Cognitive assessment of voices: Further developments in understanding the emotional impact of voices. *British Journal of Clinical Psychology*, 37, 173–188.
- Cohen, A. S., Minor, K. S. (2008). Emotional Experience in Patients With Schizophrenia Revisited: Meta-analysis of Laboratory Studies. *Schizophrenia Bulletin*, in press.
- Collerton, D., Perry, E., McKeith, I. (2005). Why people see things thar are not there: A novel perception and attention deficit model for recurrent complex visual hallucinations. *Behavioral and Brain Science*, 28, 737–794.
- Copolov, D.L., Seal, M.L., Maruff, P., Ulusoy, R., Wong, M.T., Tochon-Danguy, H.J., Egan, G.F. (2003). Cortical activation associated with the experience of auditory hallucinations and perception of human speech in schizophrenia: a PET correlation study. *Psychiatry Research*, 122, 139–152.

- Copolov, D.L., Mackinnon, A., Trauer, T. (2004). Correlates of affective impact of auditory hallucinations in psychotic disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 30, 163-171.
- Copolov, D.L., Trauer, T. and Mackinnon, A. (2004). On the non-significance of internal versus external auditory hallucinations. *Schizophrenia Research*, 69, 1-6.
- Cowell, P.E., Kostianovsky, D.J., Gur, R.C., Turetsky, B.I., Gur, R.E. (1996). Sex differences in neuroanatomical and clinical correlations in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 153, 799-805.
- Cramer, P., Weegmann, M., O'Neil, M. (1989). Schizophrenia and the perception of emotions. How accurately do schizophrenics judge the emotional states of others? *British Journal Psychiatry*, 155, 225-228.
- Crespo-Facorro, B., Paradiso, S., Andreasen, N.C., O'Leary, D.S., Watkins, G.L., Ponto, L.L., Hichwa, R.D. (2001). Neural mechanisms of anhedonia in schizophrenia: a PET study of response to unpleasant and pleasant odors. *JAMA*, 286, 427-435.
- Crick, F. (1984). Function of the thalamic reticular complex: The searchlight hypothesis. *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 81, 4586-4590.
- Crosson, B., Radonovich, K., Sadek, J.R., Gokcay, D., Bauer, R.M., et al. (1999). Left-hemisphere processing of emotional connotation during word generation. *Neuroreport*, 10, 2449-2455
- Crow, T.J. (1998). Nuclear schizophrenic symptoms as a window on the relationship between thought and speech. *Journal of Psychiatry*, 173, 303-309.
- Crow, T.J. (2000). The genetics of asymmetry and psychosis *The British Journal of Psychiatry*, 176, 61-63.
- Culberg, J., Nybäck, H. (1992). Persistent auditory hallucinations correlate with the size of the third ventricle in schizophrenic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 86, 469-472.
- Curtis, V.A., Bullmore, E.T., Brammer, M.J., et al. (1998). Attenuated frontal activation during a verbal fluency task in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1056-1066.
- Curtis, C.E., Lebow, B., Lake, D.S., Katsanis, J., Iacono, W.G. (1999). Acoustic startle reflex in schizophrenia patients and their first-degree relatives: evidence of normal emotional modulation. *Psychophysiology*, 36, 469-475.
- Cutting, J. (1990). Schizophrenia subjective phenomena. In Cutting, J. (Ed.) *The right hemisphere and psychiatric disorders*. OUP, Oxford.

D

- Dagli, M.S., Ingeholm, J.E., Haxby, J.V. (1999). Localization of Cardiac-Induced Signal Change in fMRI. *Neuroimage*, 9, 407-415.
- Damasio, A.R. (1997). Towards a neuropathology of emotion and mood. *Nature*, 386, 769-770.
- Darwin, C. (1872). *The Expression of the Emotions in Man and Animals*. Chicago, IL, The University of Chicago Press.
- Darwin, C. (1998). *La Expresión de las Emociones en el Hombre y en los Animales*. Madrid: Alianza Editorial.
- Das, P., Kemp, A.H., Flynn, G., Harris, A.W., et al. (2007). Functional disconnections in the direct and indirect amygdala pathways for fear processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 90, 284-294.
- David, A. S. (1994). The neuropsychology of auditory-verbal hallucinations. In A.S. David & Cutting (Eds.) *The neuropsychology of schizophrenia* (pp. 269-312). Hove, England: Erlbaum.

- David, A.S., Woodruff, P.W., Howard, R., Mellers, J.D., Brammer, M., Bullmore, E., Wright, I., Andrew, C., Williams, S.C. (1996). Auditory hallucinations inhibit exogenous activation of auditory association cortex. *Neuroreport*, 7, 932-936.
- David, A.S. (2004). The cognitive neuropsychiatry of auditory verbal hallucinations: An overview. *Cognitive Neuropsychiatry*, 9, 107-124.
- Davidson, R. J. (1984). Affect, cognition and hemispheric specialization. In C. E. Izard, J. Kagan, & R. Zajonc (Eds.), *Emotion, cognition and behavior* (pp. 320-365). New York: Cambridge University Press.
- Davidson, R. J., & Irwin, W. (1999). The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends Cognition Science*, 3, 11-21.
- Davis, M. (1992). The Role of the Amygdala in Fear and Anxiety. *Annual Review of Neuroscience*, 15, 353-375.
- Davis, M., & Whalen, P. J. (2001). The amygdala: vigilance and emotion. *Molecular Psychiatry*, 6, 13-34.
- Davison, P.S., Frith, C.D., Harrison-Read, P.E., Johnstone, E.C. (1996). Facial and other non-verbal communicative behaviour in chronic schizophrenia. *Psychological Medicine*, 26, 707-13.
- Dawson, M.E., Nuechterlein, K.H., Schell, A.M. (1992). Electrodermal anomalies in recent-onset schizophrenia: Relationships to symptoms and prognosis. *Schizophrenia Bulletin*, 18, 295-311.
- Dawson, M. E., Nuechterlein, K. H., Schell, A. M., Gitlin, M., Ventura, J. (1994). Autonomic Abnormalities in Schizophrenia State or Trait Indicators? *Archives of General Psychiatry*, 51, 813-824.
- de Jong, J.J., Hodiament, P.P., Van den Stock, J., de Gelder, B. (2009). Audiovisual emotion recognition in schizophrenia: reduced integration of facial and vocal affect. *Schizophrenia Research*, 107, 286-93.
- Delespaul, P., deVries, M., van Os, J. (2002). Determinants of occurrence and recovery from hallucinations in daily life. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 37, 97-104.
- DeLisi, L.E., Hoff, A.L., Neale, C., Kushner, M. (1994). Asymmetries in the superior temporal lobe in male and female first-episode schizophrenic patients: measures of the planum temporale and superior temporal gyrus by MRI. *Schizophrenia Research*, 12, 19-28.
- Demirci, O., Clark, V.P., Calhoun, V.D. (2008). A projection pursuit algorithm to classify individuals using fMRI data: Application to schizophrenia. *Neuroimage*, 39, 1774-1782.
- Desgrez, A., Bittoun, J., Idy-Peretti, I. (1991). *Cuadernos de IRM. 1. Bases físicas de la IRM*. Barcelona: Masson.
- Devinsky, O., Morrell, M. J., Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 118, 279-306.
- Dierks, T., Linden, D.E., Jandl, M., Formisano, E., Goebel, R., Lanfermann, H., Singer, W. (1999). Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron*, 22, 615-621.
- Dolan, R.J. (2002). Emotion, cognition, and behavior. *Science*, 298, 1191-1194.
- Dolan, R.J., Vuilleumier, P. (2003). Amygdala automaticity in emotional processing. *Annual New York Academy Science*, 985, 348- 355.
- Doop, M., Park, S. (2006). Olfactory Identification and Hedonics in Schizophrenia Patients and Controls. *Schizophrenia Research*, 81, 317-319.

E

- Earnst, K.S., Kring, A.M., Kadar, M.A., Salem, J.E., Shepard, D.A., & Loosen, P.T. (1996). Facial expression in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 40, 556–558.
- Earnst, K.S., Kring, A.M. (1999). Emotional responding in deficit and non-deficit schizophrenia. *Psychiatry Research*, 88, 191–207.
- Edwards, J., Pattison, P.E., Jackson, H.J., Wales, R.J. (2001). Facial affect and affective prosody recognition in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 48, 235–253.
- Edwards, J., Jackson, H.J., Pattison, P.E. (2002). Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: a methodological review. *Clinical Psychology Review*, 22, 789–832.
- Ekman, P. and Friesen, W.V. (1976). *Pictures of facial affect*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press.
- Elliott, R., Friston, K. J., Dolan, R. J. (2000). Dissociable neural responses in human reward systems. *Journal Neuroscience*, 20, 61–59.
- Elvevag, B., Goldberg, T.E. (2000). Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Critical Review in Neurobiology*, 14, 1–21.
- Escher, S., Romme, M., Buiks, A., Delespaul, P., Van Os, J. (2002). Independent course of childhood auditory hallucinations: a sequential 3-year follow-up study. *British Journal of Psychiatry*, 43, 10–18.
- Evans, C.L., McGuire, P.K., David, A.S. (2000). Is auditory imagery defective in patients with auditory hallucinations? *Psychological Medicine*, 30, 137–48.

F

- Fahim, C., Stip, E., Mancini-Marie, A., Mensour, B., Boulay, L., Leroux, J., et al. (2005). Brain activity during emotionally negative pictures in schizophrenia with and without flat affect: An fMRI study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 140, 1–15.
- Fakra, E., Salgado-Pineda, P., Delaveau, P., Hariri, A.R., Blin, O. (2008). Neural bases of different cognitive strategies for facial affect processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 100, 191–205.
- Fecteau, S., Armony, J.L., Joannette, Y., Belin, P. (2004a). Priming of non-speech vocalizations in male adults: the influence of the speaker's gender. *Brain Cognition*, 55, 300–302.
- Feinberg, T.E., Rifkin, A., Schaffer, C., Walker, E. (1986). Facial discrimination and emotional recognition in schizophrenia and affective disorders. *Archives of General Psychiatry*, 43, 276–279.
- Feldman, S., Conforti, N., & Saphier, D. (1990). The preoptic area and bed nucleus of the striaterminalis are involved in the effects of the amygdala on adrenocortical secretion. *Neuroscience*, 37, 775–779.
- Flaum, M., O'Leary, D.S., Swayze, V.W. 2nd, Miller, D.D., Arndt, S., Andreasen, N.C. (1995). Symptom dimensions and brain morphology in schizophrenia and related psychotic disorders. *Journal Psychiatric Research*, 29, 261–276.
- Fox, P.T., Reichle, M.E. (1986). Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 83, 1140–1144.
- Fox, P.T., Reichle, M.E., Mintun, M.A., Dence, C. (1988). Nonoxidative glucose consumption during focal physiological neural activity. *Science*, 241, 462–464.

- Freeman, D., Garety, P.A., Kuipers, E. (2001). Persecutory delusions: developing the understanding of belief maintenance and emotional distress. *Psychological Medicine*, 31, 1293–1306.
- Freeman, D. and Garety, P.A. (2003). Connecting neurosis and psychosis: The direct influence of emotion on delusions and hallucinations. *Behaviour Research and Therapy*, 41, 923–947.
- Frith, C.D. (1987). The positive and negative symptoms of schizophrenia reflect impairments in the perception and initiation of action. *Psychological Medicine*, 17, 631–648.
- Frith, C.D. (1992). *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. Hove, England: Erlbaum.
- Frith, U., Frith, C.D. (2003). Development and neurophysiology of mentalizing. *Philosophical Transactions, Series B* (Frith, C.D. and Wolpert, D., eds). Special issue on Mechanisms of social interaction.
- Friston, K.J., Frith, C.D., Turner, R., Frackowiak, R.S. (1995). Characterizing evoked hemodynamics with fMRI. *Neuroimage*, 2, 157–165.
- Friston, K.J., Holmes, A.P., Poline, J.B., Grasby, P.J., Williams, S.C., Frackowiak, R.S. et al. (1995). Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage*, 2, 45–53.
- Fu, C.H., Vythelingum, G.N., Brammer, M.J., Williams, S.C., Amaro, E., Andrew C.M., Yaguez, L., van Haren, N.E., Matsumoto, K., McGuire, P.K. (2006). An fMRI study of verbal self-monitoring: neural correlates of auditory verbal feedback. *Cerebral Cortex*, 16, 969–977.

G

- Gaebel, W., Wölwer, W. (1992). Facial-expression-and-emotional-face-recognition-in-schizophrenia-and-depression. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 242, 46–52.
- Gaebel, W., Wölwer, W., (2004). Facial expressivity in the course of schizophrenia and depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciencie*, 254, 335–342.
- Gallagher, A.G., Dinin, T.G. and Baker, L.V.J. (1994). The effects of varying auditory input on schizophrenia hallucinations: A replication. *British Journal of Medical Psychology*, 67, 67–76.
- Gallagher, H. L., & Frith, C. D. (2003). Functional imaging of "theory of mind". *Trends in Cognitive Sciences*, 7, 77–83.
- García-Martí, G., Aguilar, E.J. Lull, J.J., Martí-Bonmatí, L., Escartí Fabra, M.J., Manjón, J. V., Moratal, D., Robles, M., Sanjuán, J. (2008). Schizophrenia with auditory hallucinations: A voxel-base morphometry study. *Progress in neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32, 72–80.
- García-Montes, J.M., Pérez-Álvarez, M., Hidalgo, A.M. (2003). Influence of the suppression of self-discrepant thoughts on the vividness of perception of auditory illusions. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 31, 33–44.
- Garety, P.A., Kuipers, E., Fowler, D., Freeman, D., Bebbington, P.E. (2001). A cognitive model of the positive symptoms of psychosis. *Psychological Medicine*, 31, 189–195.
- Garrity, A.G., Pearlson, G. D., McKiernan, K., Lloyd, D., Kiehl, K. A., Calhoun, V. D. (2007). Aberrant "Default Mode" Functional Connectivity in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 164, 450–457.
- Gaser, C., Nenadic, I., Volz, H.P., Buchel, C., Sauer, H. (2004). Neuroanatomy of "hearing voices": a frontotemporal brain structural abnormality associated with auditory hallucinations in schizophrenia. *Cerebral Cortex*, 14, 91–96.

- Gessler, S., Cutting, J., Frith, C., Weinman, J. (1989). Schizophrenic inability to judge facial emotion: A controlled study. *British Journal of Clinical Psychology*, 28, 19–29.
- Glahn, D.C., Laird, A.R., Ellison-Wright, I., Thelen, S.M., Robinson, J.L., Lancaster, J.L., Bullmore, E., Fox, P.T. (2008). Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biological Psychiatry*, 64, 774–781.
- González, J.C., Sanjuán, J., Echanove, M.J., Cañete, C., Leal, C. (2003). The evaluation of auditory hallucinations: The PSYRATS scale. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 31, 10–17.
- González, J. C., Aguilar, E. J., Berenguer, V., Leal, C., Sanjuán, J. (2006). Persistent auditory hallucinations. *Psychopathology*, 39, 120–125.
- Gould, L.N. (1948). Verbal hallucinations and activity of vocal musculature. *American Journal of Psychiatry*, 105, 367–372.
- Gould, L.N. (1949). Auditory hallucinations and subvocal speech. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 109, 418–427.
- Gould, L.N. (1950). Verbal hallucinations as automatic speech; the reactivation of dormant speech habit. *American Journal of Psychiatry*, 107, 110–119.
- Gray, J. A. & McNaughton, N. (2000). *The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into the Functions of the Septohippocampal System*, Oxford, UK. Oxford University Press.
- Grandjean, D., Sander, D., Pourtois, G., Schwartz, S., Seghier, M.L., Scherer, K.R., Vuilleumier, P. (2005). The voices of wrath: brain responses to angry prosody in meaningless speech. *Nature Neuroscience*, 8, 145–146.
- Green, M.F. & Kinsbourne, M. (1990). Subvocal activity and auditory hallucinations: Clues for behavioural treatments. *Schizophrenia Bulletin*, 16, 617–625.
- Green, M.F. & Preston, M. (1981). Reinforcement of vocal correlates of auditory hallucinations by auditory feedback: A case study. *British Journal of Psychiatry*, 139, 204–208.
- Grossberg, S. (2000). How hallucinations may arise from brain mechanisms of learning, attention, and volition. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 6, 583–592.
- Gur, R.E., McGrath, C., Chan, R.M., Schroeder, L., Turner, T., Turetsky, B.I., Kohler, C., Alsop, D., Maldjian, J., Ragland, D., Gur, R.C. (2002). An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1992–1999.
- Gur, R.E., Kohler, C.G., Ragland, J.D., Siegel, S.J., Lesko, K., Bilker, W.B., & Gur, R.C. (2006). Flat affect in schizophrenia: relation to emotion processing and neurocognitive measures. *Schizophrenia Bulletin*, 32, 279–287.
- Gur, R.E., Loughhead, J., Kohler, C.G., Elliott, M. A., Lesko, K., Ruparel, K., Wolf, D. H., Bilker, W. B., Gur, R. C. (2007). Limbic Activation Associated With Misidentification of Fearful Faces and Flat Affect in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 64, 1356–1366.

H

- Haase, A., Frahm, J., Matthaei, D., Merboldt, K.D., Hancike, W. (1986). FLASH imaging: rapid NMR imaging using low flip angle pulses. *Journal of Magnetic Resonance*, 67, 258–266.
- Habel, U., Gur, R.C., Mandal, M.K., Salloum, J.B., Gur, R.E., Schneider, F. (2000). Emotional processing in schizophrenia across cultures: standardized measures of discrimination and experience. *Schizophrenia Research*, 42, 57–66.

- Haddock, G., McCarron, J., Terrier, N., Faragher, E.B. (1999). Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions. The Psychotic Symptoms Rating Scale (PSYRATS). *Psychological Medicine*, 29, 879-889.
- Hariri, A., Bookheimer, S., & Mazziotta, J. (2000). Modulating emotional responses: Effects of a neocortical network on the limbic system. *Neuroreport*, 11, 43-48.
- Hall, J., Whalley, H.C., McKirdy, J.W., Romaniuk, L., McGonigle, D., McIntosh, A.M., Baig, B.J., Gountouna, V.E., Job, D.E., Donaldson, D.I., Sprengelmeyer, R., Young, A.W., Johnstone, E.C., Lawrie, S.M. (2008). Overactivation of fear systems to neutral faces in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 64, 70-73.
- Haskins, B., Shutty, M.S., Kellog, E. (1995). Affect processing in chronically psychotic patients: development of a reliable assessment tool. *Schizophrenia Research*, 15, 291-297.
- Haut, K., MacDonald, A.W. (2009). Independent components analysis of working memory networks in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 35, 160.
- Havermans, R., Honig, A., Vuurman, E.F., Krabbendam, L., Wilmink, J., Lamers, T., Verheecke, C.J., Jolles, J., Romme, M.A., van Praag, H.M. (1999). A controlled study of temporal lobe structure volumes and P300 responses in schizophrenic patients with persistent auditory hallucinations. *Schizophrenia Research*, 38, 151-158.
- Heeger, D. J., Ress, D. (2002). What does fMRI Activity Tell Us about Neuronal Activity? *Nature Review Neuroscience*, 16, 142.
- Heerey, E. A., Gold, J.M. (2007). Patients with schizophrenia demonstrate dissociation between affective experience and motivated behavior. *Journal of Abnormal Psychology*, 116, 268-278.
- Heinrichs, R.W. (2005). The primacy of cognition in schizophrenia. *The American Psychologist*, 60, 229-242.
- Hempel, A., Hempel, E., Schonknecht, P., Stippich, C., & Schroder, J. (2003). Impairment in basal limbic function in schizophrenia during affect recognition. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 122, 115-124.
- Hempel, R.J., Tulen, J.H.M., van Beveren, N.J., Hengeveld, M.W. (2005). Emotional information processing in schizophrenic patients: recognising facial expressions. *Dutch Journal of Psychiatry*, 47, 83-92.
- Hempel, R.J., Tulen, J.H., van Beveren, N.J., Mulder, P.G., Hengeveld, M.W. (2007). Subjective and physiological responses to emotion eliciting pictures in male schizophrenic patients. *International Journal of Psychophysiology*, 64, 174-183.
- Hemsley, D.R. (1993). A simple (simplistic?) cognitive model for schizophrenia. *Behavioural Research and Therapy*, 31, 633-645.
- Henry, J.D., Green, M.J., de Lucia, A., Restuccia, C., McDonald, S., O'Donnell, M. (2007). Emotion dysregulation in schizophrenia: reduced amplification of emotional expression is associated with emotional blunting. *Schizophrenia Research*, 95, 197-204.
- Herbener, E.S., Rosen, C., Khine, T., Sweeney, J.A. (2007). Failure of positive but not negative emotional valence to enhance memory in schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*, 116, 43.
- Hoekert, M., Kahn, R.S., Pijnenborg, M., Aleman, A. (2007). Impaired recognition and expression of emotional prosody in schizophrenia: Review and meta - analysis. *Schizophrenia Research*, 96, 135-145.
- Hoffman, R.E. (1986). Verbal hallucinations and language production processes in schizophrenia. *Behavioral and Brain Sciences*, 9, 503-548.

- Hoffman, R.E. and Rapaport, J. (1994). A psycholinguistic study of auditory/verbal hallucinations: Preliminary findings. In A.S. David and J.C. Cutting (Eds.). *The neuropsychology of schizophrenia* (pp. 255-267). Hove, England: Erlbaum.
- Hoffman, R.E., Rapaport, J., Mazure, C.M., Quinlan, D.M. (1999). Selective speech perception alterations in schizophrenic patients reporting hallucinated "voices". *American Journal of Psychiatry*, 156, 393-399.
- Hoffman, R.E., McGlashan, T.H. (2006). Using a speech perception neural network computer simulation to contrast neuroanatomic versus neuromodulatory models of auditory hallucinations. *Pharmacopsychiatry*, 39, 54-64.
- Hoffman, R.E., Anderson, A.W., Varanko, M., Gore, J.C., Hampson, M. (2008). Time course of regional brain activation associated with onset of auditory/verbal hallucinations. *British Journal of Psychiatry*, 193, 424-425.
- Holland, P.C., Gallagher, M. (1999). Amygdala circuitry in attentional and representational processes. *Trends of Cognitive Science*, 3, 65-73.
- Holland, P.C., Gallagher, M. (2004). Amygdala-frontal interactions and reward expectancy. *Current Opinion in Neurobiology*, 14, 148-155.
- Holt, D.J., Kunkel, L., Weiss, A.P., Goff, D.C., Wright, C.I., Shin, L.M., et al. (2006). Increased medial temporal lobe activation during the passive viewing of emotional and neutral facial expressions in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 82, 153-162.
- Holt, D.J., Weiss, A.P., Rauch, S.L., Wright, C.I., Zalesak, M., Goff, D.C., et al. (2005). Sustained activation of the hippocampus in response to fearful faces in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 57, 1011-1019.
- Hooker, C., Park, S. (2002). Emotion processing and its relationship to social functioning in schizophrenia patients. *Psychiatry Research*, 112, 41-50.
- Horan, W.P., Green, M.F., Kring, A.M., Nuechterlein, K.H. (2006a). Does anhedonia in schizophrenia reflect faulty memory for subjectively experienced emotions? *Journal Abnormal Psychology*, 115, 496-508.
- Horan, W.P., Kring, A.M., Blanchard, J.J. (2006b). Anhedonia in schizophrenia: a review of assessment strategies. *Schizophrenia Bulletin*, 32, 259-273.
- Horan, W.P., Blanchard, J.J., Clark, L.A., Green, M.F. (2008). Affective traits in schizophrenia and schizotypy. *Schizophrenia Bulletin*, 34, 856-874.
- Hornak, J., Bramham, J., Rolls, E. T., Morris, R. G., O'Doherty, J., Bullock, P. R., et al. (2003). Changes in emotion after circumscribed surgical lesions of the orbitofrontal and cingulate cortices. *Brain*, 126, 1691-1712.
- Hubl, D., Koenig, T., Strik, W., Federspie, A., Kreis, R., Boesch, C., Maier, S.E., Schroth, G., Lovblad, K., Dierks, T. (2004). Pathways that make voices: white matter changes in auditory hallucinations. *Archives of General Psychiatry*, 61, 658-668.
- Hund-Georgiadis, M., Lex, U., Friederici, A.D., von Cramon, D.Y. (2002). Noninvasive regime for language lateralization in right- and left-handers by means of functional MRI and dichotic listening. *Experience Brain Research*, 145, 166-176.
- Hyvärinen, A., Karhunen, J., Oja, E. (2001). *Independent Component Analysis*. Wiley-Interscience, New York, NY.

-Hyvärinen, A. (1999). Fast and Robust Fixed-Point Algorithms for Independent Component Analysis. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 10, 626–634.

I

-Izumi, Y., Terao, T., Ishino, Y., Nakamura, J. (2002). Differences in regional cerebral blood flow during musical and verbal hallucinations. *Psychiatry Research*, 116, 119–123.

-Imaizumi, S., Mori, K., Kiritani, S., Kawashima, R., Sugiura, M., Fukuda, H., et al. (1997). Vocal identification of speaker and emotion activates different brain regions. *NeuroReport*, 8, 2809–2812.

-Inouye, T., & Shimizu, A. (1970). The electromyographic study of verbal hallucination. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 151, 415–422.

J

-Jablensky, A. (2003). The epidemiological horizon. In: Hirsch, S.R., Weinberger, D. (Eds.), *Schizophrenia*. Blackwell, Oxford. 203–231.

-Jafri, M.J., Pearlson, G.D., Stevens, M., Calhoun, V.D. (2008). A method for functional network connectivity among spatially independent resting-state components in schizophrenia. *Neuroimage*, 39, 1666–1681.

-Jenner, J.A., Van de Willige, G. (2005). Auditory vocal hallucinations in primary school children: prevalence, burden, and relation with behavior problems. *Schizophrenia Bulletin*, 31, 225.

-Johns, L.C., McGuire, P.K. (1999). Verbal self-monitoring and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet*, 353, 469–470.

-Johns, L.C., Rossel, S., Frith, C., Ahmad, F., Hemsey, D., Kuipers, E., McGuire, P.K. (2001). Verbal self-monitoring and auditory verbal hallucinations in patients with schizophrenia. *Psychological Medicine*, 31, 705–715.

-Johns, L.C., Hemsley, D., Kuipers, E. (2002). A comparison of auditory hallucinations in a psychiatric and non-psychiatric group. *British Journal of Clinical Psychology*, 41, 81–86.

-Johns, L.C., Gregg, L., Allen, P., McGuire, P.K. (2006). Impaired verbal self-monitoring in psychosis: effects of state, trait and diagnosis. *Psychological Medicine*, 36, 465–474.

-Johnson, M.K., Raye, C.L., Foley, H. J., Foley, M.A. (1981). Cognitive operations and decision bias in reality monitoring. *American Journal of Psychology*, 91, 37–64.

-Johnson, M.K., Hashtroudi, S., Lindsay, D.S. (1993). Source monitoring. *Psychological Bulletin*, 114, 3–28.

-Johnson, M.K., Nolde, S.F., Leonardis, D.M. (1996). Emotional focus and source monitoring. *Journal of memory and language*, 35, 135–156.

-Johnston, P., Stojanov, W., Devir, H., & Schall, U. (2005). Functional MRI of facial emotion recognition deficits in schizophrenia and their electrophysiological correlates. *European Journal of Neuroscience*, 22, 1221–1232.

-Joseph, P., Sturgeon, D., & Leff, J. (1992). The perception of emotion by schizophrenic patients. *British Journal of Psychiatry*, 161, 603–609.

- Jueptner, M., Rijntjes, M., Weiller, C., Faiss, J. H., Mueller, S. P., Diener, H. C. (1995). Localization of a cerebellar timing process using PET. *Neurology*, 45, 1540-1545.
- Jutten, C., Herault, J. (1991). Blind separation of sources, part I: An adaptive algorithm based on neuromimetic architecture. *Signal Processing*, 24, 1-10.

K

- Kalin, N. H., Shelton, S. E., & Davidson, R. J. (2004). The Role of the Central Nucleus of the Amygdala in Mediating Fear and Anxiety in the Primate. *Journal of Neuroscience*, 24, 5506-5515.
- Kang, J.I., Kim, J.J., Seok, J., Chun, J., Lee, S., Park, H. (2009). Abnormal brain response during the auditory emotional processing in schizophrenic patients with chronic auditory hallucinations. *Schizophrenia Research*, 107, 83-91.
- Kapur, S. (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160, 13-23.
- Kasai, K., Asada, T., Yumoto, M., Takeya, J., Matsuda, H. (1999). Evidence for functional abnormality in the right auditory cortex during musical hallucinations. *The Lancet*, 354.
- Kasai, K., Yamada, H., Kamio, S., Nakagome, K., Iwanami, A., Fukuda, M., et al (2003). Neuromagnetic correlates of impaired automatic categorical perception of speech sounds in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 59, 159 -172.
- Kastner, S., Ungerleider, L. G. (2000). Mechanisms of visual attention in the human cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 315-341.
- Kay, S.R., Fizzbein, A., Opler, L.A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 261-276.
- Kee, K.S., Green, M.F., Mintz, J., Brekke, J.S. (2003). Is emotion processing a predictor of functional outcome in schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin*, 29, 487-97.
- Kee, K.S., Horan, W., Mintz, J., Green, M. (2004). Do the siblings of schizophrenia patients demonstrate affect perception deficits? *Schizophrenia Research*, 67, 87-94.
- Kerr, S.L., and Neale, J.M. (1993). Emotion perception in schizophrenia: specific deficit or further evidence of generalised poor performance? *Journal of Abnormal Psychology*, 102, 312-318.
- Kiehl, K.A., Liddle, P.F. (2001). An event-related functional magnetic resonance imaging study of an auditory oddball task in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 48,159 -171.
- Kim, H., Somerville, L. H., Johnstone, T., Alexander, A. L., & Whalen, P. J. (2003). Inverse amygdala and medial prefrontal cortex responses to surprised faces. *Neuroreport*, 14, 2317-2322.
- Kim, D., Burge, J., Lane, T., Pearlson, G.D., Kiehl, K.A., Calhoun, V.D. (2008). Hybrid ICA-Bayesian network approach reveals distinct effective connectivity differences in schizophrenia. *NeuroImage*, 42, 1560-1568.
- Kim, D.I., Mathalon, D.H., Ford, J.M., Mannell, M., Turner, J.A., Brown, G.G., Belger, A., Gollub, R., Lauriello, J., Wible, C., O'Leary, D., Lim, K., Toga, A., Potkin, S.G., Birn, F., Calhoun, V.D. (2009). Auditory Oddball Deficits in Schizophrenia: An Independent Component Analysis of the fMRI Multisite Function BIRN Study. *Schizophrenia Bulletin*, 35, 67-81.

- Kircher, T. T. J., Liddle, P. F., Brammer, M.J., et al. (2001b). Neural correlates of formal thought disorder in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58, 769-774.
- Kircher, T.T., Liddle, P.F., Brammer, M.J., Williams, S.C, Murray, R.M., McGuire, P.K. (2002). Reversed lateralization of temporal activation during speech production in thought disordered patients with schizophrenia. *Psychological Medicine*, 32, 439-449.
- Kline, J.S., Smith, J.E., Ellis, H.C. (1992). Paranoid and nonparanoid schizophrenic processing of facially displayed affect. *Journal of Psychiatry Research*, 26, 169-82.
- Kober, H., Barrett, L.F., Joseph, J., Bliss-Moreau, E., Lindquist, K., Wager, T.D. (2008). Functional grouping and cortical-subcortical interactions in emotion: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*, 42, 998-1031.
- Koch, M., Schmid, A. & Schnitzler, H.U. (1996). Pleasure-attenuation of startle is disrupted by lesions of the nucleus accumbens. *NeuroReport*, 7, 1442-1446.
- Koeda, M., Takahashi, H., Yahata, N., Matsuura, M., Asai, K., Okubo, Y., Tanaka, H. (2006). Language Processing and Human Voice Perception in Schizophrenia: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study *BIOlogical Psychiatry*, 59, 948-957
- Koeda, M., Takahashi, H., Yahata, N., Matsuura, M., Asai, K., Okubo, Y., Tanaka, H. (2007). Neural Responses to Human Voice and Hemisphere Dominance for Lexical-semantic Processing - An fMRI Study. *Methods of Information in Medicine*, 46, 2, 247-250.
- Kohler, C.G., Swanson, C.S., Gur, R.C., Harper Mozley, L., Gur, R.E. (1998). Depression in schizophrenia II: MRI and PET findings. *Biological Psychiatry*, 43, 173-180.
- Kohler, C.G., Turner, T.H., Bilker, W.B., Bresinger, C.M., Siegel, S.J., Kanes, S.J., Gur, R.E., Gur, R.C. (2003). Facial emotion recognition in schizophrenia: intensity effects and error pattern. *American Journal of psychiatry* 160, 1768-1774.
- Kohler, C.G., Brennan, A.R. (2004). Recognition of facial emotions in schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 17, 81-86.
- Kohler, C.G., Martín, E.A. (2006). Emotional processing in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 11, 250-271.
- Kosaka, H., Omori, M., Murata, T., Iidaka, T., Yamada, H., Okada, T., Takahashi, T., Sadato, N., Itoh, H., Yonekura, Y., Wada, Y. (2002). Differential amygdala response during facial recognition in patients with schizophrenia: an fMRI study. *Schizophrenia Research*, 57, 87-95.
- Kosmidis, M.H., Bozikas, V.P., Giannakou, M., Anezoulaki, D., Fantie, B.D., Karavatos, A. (2007). Impaired emotion perception in schizophrenia: a differential deficit. *Psychiatry Research*, 15, 149, 279-284.
- Kosslyn, S. M., Shin, L. M., Thompson, W. L., McNally, R. J., Rauch, S. L., Pitman, R. K., and Alpert, N. M. (1996). Neural effects of visualizing and perceiving aversive stimuli: A PET investigation. *NeuroReport*, 7, 1569-1576.
- Kosslyn, S. M., and Thompson, W. L. (2003) . When is early visual cortex activated during visual mental imagery? *Psychological Bulletin*, 129, 723-746.
- Kotz, S.A., Meyer, M., Alter, K., Besson, M., von Cramon, D.Y., Friederici, A.D. (2003). On the lateralization of emotional prosody: an event-related functional MR investigation. *Brain Lang*, 86, 366-376.
- Krabbendam, L., van Os, J. (2005). Affective processes in the onset and persistence of psychosis. *European Archives of Psychiatry Clinical Neuroscience*, 255, 185-189.

- Kraepelin, E. (1971). *Dementia praecox and paraphrenia: With historical introduction*. New York: Robert E. Krieger. (Original published 1919).
- Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia*. Edinburgh, Scotland: Livingstone, 1919.
- Krause, R., Steimer, E., Sanger-Alt, C., & Wagner, G. (1989). Facial expression of schizophrenic patients and their interaction partners. *Psychiatry*, 52, 1-12.
- Kring, A.M., Kerr, S.L, Smith, D.A., Neale, J.M. (1993). Flat affect in schizophrenia does not reflect diminished subjective experience of emotion. *Journal of Abnormal Psychology*, 102, 507-17.
- Kring, A.M. and Neale, J.M. (1996). Do schizophrenic patients show a disjunctive relationship among expressive, experiential, and psychological components of emotion? *Journal of Abnormal Psychology*, 105, 249-257.
- Kring, A.M., Kerr, S.L, & Earnst, K.S. (1999a). Schizophrenic patients show facial reactions to emotional facial expressions. *Psychophysiology*, 36, 186-192.
- Kring, A.M., Earnst, K.S. (2003). Nonverbal behavior in schizophrenia. In: Philippot P, ed. *Nonverbal Behavior in Clinical Settings*. New York, NY: Oxford University Press, 263-285.
- Kring, A. M., Moran, E. K. (2008). Emotional response deficits in schizophrenia: Insights from affective science. *Schizophrenia Bulletin*, 34, 819-834.
- Kubicki, M., McCarley, R.W., Nestor, P.G., Huh, T., Kikinis, R., Shenton, M.E., Wible, C.G. (2003). An fMRI study of semantic processing in schizophrenia. *Neuroimage*, 20,1923-1933.
- Kucharska-Pietura, K., David, A.S., Masiak, M., & Phillips, M.L. (2005). Perception of facial and vocal affect by people with schizophrenia in early and late stages of illness. *British Journal of Psychiatry*, 187, 523-528.
- Kuipers, E., Garety, P., Fowler, D., Freeman, D., et al. (2006). Cognitive, emotional, and social processes in psychosis: refining cognitive behavioural therapy for persistent positive symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 32, 24-31.

L

- Lane, R. D., Fink, G. R., Chau, P. M., Dolan, R. J. (1997a). Neural activation during selective attention to subjective emotional responses. *NeuroReport*, 8, 3969-3972.
- Lane R.D., Reiman E.M., Ahern G.L., Schwartz G.E., Davidson R. J. (1997). Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust. *American Journal of Psychiatry*, 154, 926-933.
- Lauterbur, P.C. (1973). Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature*, 242, 190-191.
- Launay, G. & Slade, P.D. (1981). The measurement of hallucinatory predisposition in male and female prisoners. *Personality and Individual Differences*, 2, 221-234.
- Larøi, F., Marczewski, P., Van Der Linden, M. (2004). The multi-dimensionality of hallucinatory predisposition: Factor structure of a modified version of the Launay-Slade hallucinations scale in a normal sample. *European Psychiatry*, 19, 15-20.
- Larøi, F., Van Der Linden, M., Marczewski, P. (2004). The effects of emotional salience, cognitive effort and meta-cognitive beliefs on a reality monitoring task in hallucinations prone subjects. *British Journal of Clinical Psychology*, 43, 221-233.

- Larøi, F., Van Der Linden, M. (2005 a). Metacognition in proneness towards hallucinations and delusions. *Behavioural Research and Therapy*, 43, 1425-1441.
- Larøi, F., Woodward, T. (2007). Hallucinations from a cognitive perspective. *Harvard Review of Psychiatry*, 15, 109-117.
- Lawrie, S.M., Buechel, C., Whalley, H.C., Frith, C.D., Friston, K.J., Johnstone, E.C. (2002). Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. *Biological Psychiatry*, 51, 1008-1011.
- Le, T. H., Hu, X. (1996). Involvement of the cerebellum in intramodality attention shifting. *Neuroimage*, 3, 246.
- LeDoux, J.E. (1989). Cognitive-emotional interactions in the brain. *Cognition and Emotion*, 3, 267-289.
- LeDoux, J.E. (1992). Brain mechanisms of emotion and emotional learning. *Current Opinion in Neurobiology*, 2, 191-197.
- LeDoux, J.E. (1993). Emotional memory: in search of systems and synapses. *Annual New York Academy Science*, 17, 149-157.
- Lee, E., Kim, J.J., Namkoong, K., An, S.K., Seok, J.H., Lee, Y.J., Kang, J.I., Choi, J.H., Hong, T., Jeon, J.H., Lee, H.S. (2006). Aberrantly flattened responsivity to emotional pictures in paranoid schizophrenia. *Psychiatry Research*, 143, 135-145.
- Leentjens, A., Wiersma, S., van Harskamp, F., Wilmink, F. (1998). Disturbances of affective prosody in patients with schizophrenia; a cross sectional study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 64, 375-378.
- Lehericy, S., Cohen, L., Bazin, B., Samson, S., Giacomini, E., Rougetet, et al. (2000). Functional MR evaluation of temporal and frontal language dominance compared with the Wada test. *Neurology*, 54, 1625-1633.
- Leitman, D.I. (2005). Sensory contributions to impaired prosodic processing in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 58, 56-61.
- Leitman, D., Hoptman, M., Foxe, J., Saccante, E., Wylie, G., Nierenberg, J., Jalbrzikowski, M., Lim, K., Javitt, D. (2007). The neural substrates of impaired prosodic detection in schizophrenia and its sensorial antecedents. *American Journal of Psychiatry*, 164, 474-482.
- Leitman, D.I., Loughhead, J., Wolf, D.H., Ruparel, K., Kohler, K.G., Elliott, M.A., Bilker, W.B., Gur, R.E., Gur, R.C. (2008). Abnormal Superior Temporal Connectivity During Fear Perception in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34, 673-678.
- Lennox, B.R., Park, S.B., Jones, P.B., Morris, P.G., Park, G. (1999). Spatial and temporal mapping of neural activity associated with auditory hallucinations. *Lancet*, 353, 644.
- Lennox, B.R., Park, S.B., Medley, I., Morris, P.G., Jones, P.B. (2000). The functional anatomy of auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 100, 13-20.
- Levin, S., Hall, J.A., Knight, R.A., Alpert, M. (1985). Verbal and nonverbal expression of affect in speech of schizophrenic and depressed patients. *Journal of Abnormal Psychology*, 94, 487-497.
- Levitin, C., Ward, P.B., Catts, S.V. (1999). Superior temporal gyral volumes and laterality correlates of auditory hallucinations in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 46, 955-962.
- Lewis, S.F., and Garver, D.L. (1995). Treatment and diagnostic subtype in facial affect recognition in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 29, 5-11.

- Li, Y., Adali, T., Calhoun, V.D. (2007). Estimating the number of independent component for fMRI data. *Human Brain Mapping*, 28, 1251-1266.
- Liberzon, I., Phan, K. L., Decker, L. R., & Taylor, S. F. (2003). Extended amygdala and emotional salience: a PET activation study of positive and negative affect. *Neuropsychopharmacology*, 28, 726-733.
- Liester, M.B. (1998). Toward a new definition of hallucination. *American Journal of Orthopsychiatry*, 68, 305-312.
- Liu, J., Demirci, O., Calhoun, V.D. (2008). A Parallel Independent Component Analysis Approach to Investigate Genomic Influence on Brain Function. *Signal Processing Letters, IEEE*, 15, 413-416.
- López, F., Akil, H. & Watson, S. J. (1999). Neural circuits mediating stress. *Biological Psychiatry*, 46, 1461-1471.
- Loughland, C.M., Williams, L.M., Gordon, E. (2002). Visual scan paths to positive and negative facial emotions in outpatient schizophrenia simple. *Schizophrenia Research*, 55, 159-170.
- Luengo, A., Lorente, E., Herrero, N., Aguilar, E.J., Escartí, M.J., González, J.C., Leal, C., Sanjuán, J. (2009). Emotional response to threatening stimuli in psychosis and anxiety disorders. *Psicothema*, 21, 51-56.
- Luria, A. R. (1981). *Language and cognition*. New York: Wiley.

M

- MacLean, P. D. (1993). Cerebral evolution of emotion. In M. Lewis & J. M. Haviland (Eds.), *Handbook of emotions* (pp. 67-83). New York: Guilford.
- Maddock, R.J. (1999). The retrosplenial cortex and emotion: new insights from functional neuroimaging of the human brain. *Trends of Neuroscience*, 22, 310-16.
- Maina, G., Barzega, G., Bellino, S., Bogetto, F., Ravizza, L. (1995). Type I and type II schizophrenia: relations between tonic electrodermal activity and clinical ratings before and after haloperidol treatment. *Psychiatry Research*, 57, 49-56.
- Mandal, M., Rai, A., (1987). Responses to facial emotion and psychopathology. *Psychiatry Research*, 20, 317-323.
- Mandal, M.K., Palchoudhury, S. (1985). Decoding of facial affect in schizophrenia. *Psychological Report*, 56, 651-652.
- Mandal, M.K., Palchoudhury, S. (1989). Identifying the components of facial emotion and schizophrenia. *Psychopathology*, 22, 295-300.
- Mandal, M.K., Gewali, H. (1989). Identification of brief presentation of facial expressions of affects in schizophrenia. *International Journal of Psychology*, 24, 605-616.
- Mandal M, Pandey R., Prasad A.B. (1998). Facial Expressions of Emotion and Schizophrenia: A review. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 399-412.
- Malonek, D., & Grinvald, A. (1996). Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping. *Science*, 272, 551-554.

- Malonek, D., Dirnagl, U., Lindauer, U., Yamada, K., Kanno, I., Grinvald, A. (1997). Vascular imprints of neuronal activity: relationships between the dynamics of cortical blood flow, oxygenation, and volumen changes following sensory stimulation. *Proceeding National Academy Science, USA*, 94, 14826-14831.
- Mayberg, H. S., Liotti, M., Brannan, S. K., McGinnis, S., Mahurin, R. K., Jarabek, P. A., et al. (1999). Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: Converging PET findings in depression and normal sadness. *American Journal Psychiatry*, 156, 675-682.
- Manford, M., Andermann, F. (1998). Complex visual hallucinations: Clinical and neurobiological insights. *Brain*, 121, 1819-1840.
- Mantani, T., Okamoto, Y., Shirao, N., Okada, G., Yamawaki, S. (2005). Reduced activation of posterior cingulate cortex during imagery in subjects with high degrees of alexithymia: a functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 57, 982-90.
- Margo, A., Hemsley, D.R., Slade, P.D. (1981). The effects of varing auditory input on schizophrenic hallucinations. *British Journal of Psychiatry*, 139, 122-127.
- Marsh, L., Harris, D., Lim, K.O., Beal, M., Hoff, A.L., Minn, K., Csernansky, J.G., DeMent, S., Faustman, W.O., Sullivan, E.V., Pfefferbaum, A. (1997). Structural magnetic resonance imaging abnormalities in men with severe chronic schizophrenia and an early age at clinical onset. *Archives of General Psychiatry*, 54, 1104-1112.
- Martí-Bonmatí, L., Lull, J.J., García-Martí, G., Aguilar, E.J., Moratal-Pérez, D., Poyatos, C., Robles, M., Sanjuán, J. (2007). Chronic Auditory Hallucinations in Schizophrenic Patients: MR Analysis of the Coincidence between Functional and Morphologic Abnormalities. *Radiology*, 244, 549-556.
- Martin, C.C., Borod, J.C., Alpert, M., Brozgold, A., Welkowitz, J. (1990). Spontaneous expression of facial emotion in schizophrenic and right brain damaged patients. *Journal of Communication Disorder*, 23, 287-301.
- Martínez-Granados, B., Brotons, O., Martínez-Bisbal, M.C. et al. (2008). Spectroscopic metabolomic abnormalities in the thalamus related to auditory hallucinations in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 104, 13-22.
- Matsumoto, H., Simmons, A., Williams, S., Hadjulic, M., Pipe, R., Murray, R., Frangou, S. (2001). Superior temporal gyrus abnormalities in early-onset schizophrenia: similarities and differences with adult-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1299-1304.
- Mattes, R.M., Schneider, F., Heimann, H., Birbaumer, N. (1995). Reduced emotional response of schizophrenic patients in remission during social interaction. *Schizophrenia Research*, 17, 249-55.
- McCarthy, G., Puce, A., Constable, R. T., Krystal, J. H., Gore, J. C., Goldman-Rakic, P. (1996). Activation of human prefrontal cortex during spatial and nonspatial working memory tasks measured by functional MRI. *Cerebral Cortex*, 6, 600-611.
- McGlashan, T. H. (1982). Aphanisis: The Syndrome of Pseudo-Depression in Chronic Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 8, 118-134.
- McGuire, P.K., Shah, G.M., Murray, R.M. (1993). Increased blood flow in Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet*, 342, 703-706.
- McGuire, P.K., Paulesu, E., Frackowiak, R.S., Frith, C.D. (1996a). Brain activity during stimulus independent thought. *Neuroreport*, 7, 2095-2099.

- McGuire, P.K., Silbersweig, D.A., Frith, C.D. (1996b). Functional neuroanatomy of verbal self-monitoring. *Brain*, 119, 907–917.
- McKellar, P. (1968). *Experience and Behaviour*. Penguin Press: Harmondsworth.
- McKeown, M.J., Makeig, S., Brown, G., Kindermann, S., Sejnowski, T.J. (1998). Modes or models: a critique on independent component analysis for fMRI – reply to commentary by Prof Friston. *Trends of Cognition Science*, 2, 375.
- McKeown, M.J., Hansen, L.K., Sejnowski, T.J. (2003). Independent component analysis of functional MRI: what is signal and what is noise? *Current Opinion in Neurobiology*, 13, 620–629.
- McGuigan, F.J. (1966). Covert oral behaviour and auditory hallucinations. *Psychophysiology*, 3, 73–80.
- McGuigan, F.J. (1978). *Cognitive psychophysiology: principles of covert behaviour*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall.
- McGlashan, T.H. (1982). Apathy: the syndrome of pseudo-depression in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 8, 118–134.
- Mechelli, A., Allen, P., Amaro Jr., E., Fu, C.H., Williams, S.C., Brammer, M.J., Johns, L.C., McGuire, P.K. (2007). Misattribution of speech and impaired connectivity in patients with auditory verbal hallucinations, *Human Brain Mapping*, 28, 1213–1222.
- Meehl, P.E. (1962). Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia. *American Psychologist*, 17, 827–838.
- Menon, V., Anagnoson, R.T., Mathalon, D.H., Glover, G.H., Pfefferbaum, A. (2001). Functional neuroanatomy of auditory working memory in schizophrenia: relation to positive and negative symptoms. *Neuroimage*, 13, 433– 446.
- Meyer, M., Alter, K., Friederici, A.D., Lohmann, G., Von Cramon, D.Y. (2002). fMRI reveals brain regions mediating slow prosodic modulations in spoken sentences. *Human Brain Mapping*, 17, 73–88
- Michalopoulou, P.G., Surguladze, S., Morley, L.A., Giampietro, V.P., Murray, R.M., Shergill, S.S. (2008). Facial fear processing and psychotic symptoms in schizophrenia: functional magnetic resonance imaging study. *British Journal of Psychiatry*, 192, 191–196.
- Milev, P., Ho, B.C., Arndt, S., Nopoulos, P., Andreasen, N.C. (2003). Initial magnetic resonance imaging volumetric brain measurements and outcome in schizophrenia: a prospective longitudinal study with 5-year follow-up. *Biological Psychiatry*, 54, 608–615.
- Miller, L.J. (1996). Qualitative changes in hallucinations. *American Journal of Psychiatry*, 153, 265–267.
- Mintz, S., Alpert, M. (1972). Imagery vividness, reality testing, and schizophrenic hallucinations. *Journal Abnormal Psychology*, 79, 310–316.
- Mitchell, R.L.C., Elliot R., Barry M., Cruttenden, A., Woodruff, P.W.R. (2003). The neural response to emotional prosody, as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Neuropsychologia*, 41, 1410–1421.
- Mitchell, R.L., Crow, T.J. (2005). Right hemisphere language functions and schizophrenia: the forgotten hemisphere? *Brain*, 128, 963–978.
- Mitchell, R.L., Elliott, R., Barry, M., Cruttenden, A., Woodruff, P.W. (2004). Neural response to emotional prosody in schizophrenia and in bipolar affective disorder. *British Journal of Psychiatry*, 184, 223–230.
- Mitchell, J.P., Banaji, M.R., Macrae, C.N. (2005). The link between social cognition and self-referential thought in the medial prefrontal cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17, 1306–1315.

- Mitchell, J.P., Macrae, C.N., Banaji, M.R. (2005a). Encoding-specific effects of social cognition on the neural correlates of subsequent memory. *Journal Neuroscience*, 24, 4912-4917.
- Moberg, P.J., Arnold, S.E., Doty, R.L., Kohler, C., Kanos, S., Seigel, S., Gur, R.E., and Turetsky, B.I. (2003). Impairment of odor hedonics in men with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1784-1789.
- Mohanty, A., Herrington, J.D., Koven, N.S., Fisher, J.E., Wenzel, E., Webb, A.G. y cols. (2005). Neural mechanisms of affective interference in schizotypy. *Journal of Abnormal Psychology*, 114, 16-27.
- Morgan, C. Dazzan, P., Morgan, K., Jones, P., Harrison, G. Leff, J., Murray, R. & Fearon, P. (2005). First episode psychosis and ethnicity: initial findings from the AESOP study. *World Psychiatry*, 5, 40-46.
- Morgan, C., Fearon, P., Hutchinson, G., McKenzie, K., Lappin, J., Abdul-Al, R., Morgan, K., Dazzan, P., Boydell, J., Harrison, G., Craig, T., Leff, J., Jones, P., & Murray, R., on behalf of the AESOP Study Group. (2006). Ethnicity and duration of untreated psychosis in the AESOP first-onset psychosis study. *Psychological Medicine*, 36, 239-248.
- Morrison, R.L., Bellack, A.S., Mueser, K.T. (1988). Deficits in Facial-Affect Recognition and Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 14, 67-83.
- Morrison, A. P., Haddock, G., Tarrier, N. (1995). Intrusive thoughts and auditory hallucinations: A cognitive approach. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 23, 265-280.
- Morrison, A.P., Wells, A. (2003). A comparison of metacognitions in patients with hallucinations, delusions, panic disorder, and non-patients controls. *Behavioural Research and Therapy*, 41, 251, 256.
- Mueser, K.T., Bellack, A.S., Wade, J.H., Sayers, S.L., Tierney, A., Haas, G. (1993). Expressed emotion, social skill, and response to negative affect in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 102, 339-51.
- Mueser, K.T., Doonan, R., Penn, D.L., et al. (1996). Emotion recognition and social competence in chronic schizophrenia. *Journal Abnormal of Psychology*, 105, 271-275.
- Murphy, F.C., Nimmo-Smith, I., Lawrence, A.D. (2003). Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis. *Cognitive Affect Behavioural Neuroscience*, 3, 207-233.
- Murphy, D., Cutting, J. (1990). Prosodic comprehension and expression in schizophrenia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 53, 727-730.
- Myin-Germeys, I., Delespaul, P. A., & de Vries, M. W. (2000). Schizophrenia patients are more emotionally active than is assumed based on their behavior. *Schizophrenia Bulletin*, 26, 847-854
- Myin-Germeys, I., van Os, J., Schwartz, J.E., Stone, A.A., Delespaul, P.A. (2001) Emotional reactivity to daily life stress in psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 58, 1137-1144.
- Myin-Germeys, I., Krabbendam, L., Delespaul, P.A., van Os, J. (2003). Do life events have their effect on psychosis by influencing the emotional reactivity to daily life stress? *Psychological Medicine*, 33, 327-33.
- Myin-Germeys, I., Krabbendam, L., Delespaul, P.A., van Os, J. (2004). Sex differences in emotional reactivity to daily life stress in psychosis. *Journal Clinical Psychiatry*, 65, 805-809.

N

- Nayani, T.H., & David, A.S. (1996a). The auditory hallucinations: A phenomenological survey. *Psychological Medicine*, 26, 177-189.

- Neckelmann, G., Specht, K., Lund, A., Erslund, L., Smievoll, A.I., Neckelmann, D., Hugdahl, K. (2006). Morphometry analysis of grey matter volume reduction in schizophrenia: association with hallucinations. *International Journal Neuroscience*, 116, 9–23.
- Nelson, A.L., Combs, D.R., Penn, D.L., Basso, M.R. (2007). Subtypes of social perception deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 94, 139–147.
- Ngan, E.T., Vouloumanos, A., Cairo, T.A., Laurens, K.R., Bates, A.T., Anderson, C.M., et al. (2003). Abnormal processing of speech during oddball target detection in schizophrenia. *Neuroimage*, 20, 889–897.
- Niehoff, D. (2000). Todas las conexiones adecuadas. En: Niehoff, D. (Ed.), *Biología de la violencia*. Barcelona, Ariel, pp. 139–193.
- Niélzen, S., Cesarec, Z. (1982). Emotional experience of music by psychiatric patients compared with normal subjects. *Acta Psychiatrica Scandinava*, 65, 450–60.
- Noga, J.T., Aylward, E., Barta, P.E., Pearlson, G.D. (1995). Cingulate gyrus in schizophrenic patients and normal volunteers. *Psychiatry Research*, 61, 201–208.

O

- O'Daly, O. G., Frangoub, S., Chitnisc, X., Shergill, S. S. (2007). Brain structural changes in schizophrenia patients with persistent hallucinations. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 156, 15–21.
- Obrig, H., Hirth, C., Junge-Hülsing, J.G., Döge, C., Wenzel, R., Wolf, T., Dirnagl, U., Villringer, A. (1997). Length of resting period between stimulation cycles modulates hemodynamic response to a motor stimulus. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 411, 471–80.
- Olbrich, H.M., Maes, H., Valerius, G., Langosch, J.M., Feige, B. (2005). Event-related potential correlates selectively reflect cognitive dysfunction in schizophrenics. *Journal of Neural Transmission*, 112, 283–95.
- Olfield, R.C., 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97–113.
- Ongur, D. & Price, J. L. (2000). The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cerebral Cortex*, 10, 206–219.
- Ongur, D., Ferry, A.T., Price, J.L. (2003). Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 460, 425–49.
- Onitsuka, T., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., Dickey, C.C., Kasai, K., Toner, S.K., Frumin, M., Kikinis, R., Jolesz, F.A., McCarley, R.W. (2004). Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in chronic schizophrenia: an MRI study. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1603–1611.
- Ochsner, K.N., Bunge, S.A., Gross, J.J., and Gabrieli, J.D. (2002). Rethinking feelings: an fMRI study of the cognitive regulation of emotion. *Journal Cognitive Neuroscience*, 14, 1215–1229.
- Ochsner, K.N. (2004). Current directions in social cognitive neuroscience. *Current Opinion in Neurobiology*, 14, 254–258.
- Ochsner, K.N., Ray, R.D., Cooper, J.C., Robertson, E.R., Chopra, S., Gabrieli, J.D., and Gross, J.J. (2004). For better or for worse: neural systems supporting the cognitive down- and upregulation of negative emotion. *Neuroimage*, 23, 483–499.

- Ochsner, K.N., Beer, J.S., Robertson, E.R., Cooper, J.C., Gabrieli, J.D., Kihlstrom, J.F., D'Esposito, M. (2005). The neural correlates of direct and reflected selfknowledge. *Neuroimage*, 28, 797-814.
- Ochsner, K.N., Gross, J.J. (2006). Cognitive emotion regulation: Insights from socialcognitive and affective neuroscience. *Currents Directions in Psychological Science*, 17, 153-158.
- Ochsner, K.N. (2008). The Social-Emotional Processing Stream: Five Core Constructs and Their Translational Potential for Schizophrenia and Beyond. *Biological Psychiatry*, 64, 48-61.
- Ogawa, S., Lee, T., Kay, A., Tank, D. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the Nacional Academy of Sciences of the United States of America*, 87, 9868-9872.
- Ogawa, S., Menon, R.S., Kim, S.G., Ugurbil, K. (1998). On the characteristics of functional magnetic resonance imaging of the brain. *Annual Review Biophysiological and Biomolecular Structural*, 27, 447-474.

P

- Paradiso, S., Andreasen, N.C., Crespo-Facorro, B., O'Leary, D.S., Watkins, G.L., Boles Ponto, L.L., Hichwa, R.D. (2003). Emotions in unmedicated patients with schizophrenia during evaluation with positron emission tomography. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1775-1783.
- Parvizi, J., Anderson, S.W., Martin, C.O., Damasio, H. & Damasio, A.R. (2001). Pathological laughter and crying: A link to the cerebellum. *Brain*, 124, 1708-1719.
- Pauling, L., Coryell, C.D. (1936). The magnetic properties and structure of the hemochromogens and related substances. *Proceedings of the Nacional Academy of Sciences of the United States of America*, 22, 159.
- Paus, T. (2001). Primate anterior cingulate cortex: Where motor control, drier and cognition interface. *Nature Review of Neuroscience*, 4, 417-424.
- Pessoa, L., Padmala, S., Morland, T. (2005). Fate of unattended fearful faces in the amygdala is determined by both attentional resources and cognitive modulation. *Neuroimage*, 28, 249-255.
- Peterson, B.S., Skudlarski, P., Gatenby, J.C., Zhang, H., Anderson, A.W., Gore, J.C. (1999). An fMRI study of Stroop word-color interference: evidence for cingulate subregions subserving multiple distributed attentional systems. *Biological Psychiatry*, 45, 1237-1258.
- Phan, K. L., Wager, T., Taylor, S. F., & Liberzon, I. (2002). Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*, 16, 331-348.
- Phan, K.L., Wager, T.D., Taylor, S., Liberzon, I. (2004). Funcional Neuroimaging Studies of Human Emotions. *CNS Spectrum*, 9, 256-266.
- Phillips, M.L., Williams, L., Senior, C., Bullmore, E.T., Brammer, M. J., Andrew, C., Williams, S.C., David, A.S. (1999). A differential neural response to threatening and non-threatening negative facial expressions in paranoid and non-paranoid schizophrenics. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 92, 11-31.
- Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L., Lane, R. (2003a). Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception. *Biological Psychiatry*, 54, 504-514.

- Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L., Lane, R. (2003b) Neurobiology of emotion perception II: implications for major psychiatric disorders. *Biological Psychiatry*, 54, 515–528.
- Phelps, E.A. (2006) Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala. *Annual Review in Psychology*, 57, 27–53.
- Pijnenborg, G.H., Withaar, F.K., Bosch, R.J., Brouwer, W.H. (2007). Impaired perception of negative emotional prosody in schizophrenia. *The Clinical Neuropsychologist*, 21, 762–767.
- Pinkham, A.E., Hopfinger, J.B., Pelphrey, K.A., Piven, J., Penn, D.L. (2008). Neural bases for impaired social cognition in schizophrenia and autism spectrum disorders *Schizophrenia Research*, 99, 164–175.
- Piñeiro, R., Matthews, P.M. (2000). Introduction to functional magnetic resonance. *Revista de Neurología*, 31, 983–991.
- Plailly, J., d'Amato, T., Saoud, M., Royet, J.P. (2006). Left temporo-limbic and orbital dysfunction in schizophrenia during odor familiarity and hedonicity judgments. *Neuroimage*, 29, 302–313.
- Platel, H., Price, C., Baron, J.C., Wise, R., Lambert, J., Frackowiak, R.S.J., Lechevalier B., Eustache, F. (1997). The structural components A functional anatomical study. *Brain*, 120, 229–243.
- Plaze, M., Bartres-Faz, D., Martinot, J.L., Januel, D., Bellivier, F., De Beaurepaire, R., Chanraud, S., Andoh, J., Lefaucheur, J.P., Artiges, E., Pallier, C., Paillere-Martinot, M.L. (2006). Left superior temporal gyrus activation during sentence perception negatively correlates with auditory hallucination severity in schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 87, 109–115.
- Poole, J., Corwin, F., Vinogradow, S. (1997). Cognitive and clinical correlatos of inaccurate affect recognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 24, 121.
- Posey, T.B. & Losch, M.E. (1983). Auditory hallucinations of hearing voices in 375 normal subjects. *Imagination, Cognition and Personality*, 3, 99–113.
- Posner, M. (1995). Neuropsychology: modulation by instruction. *Nature*, 373, 198–199.
- Pujol, J., Deus, J., Losilla, J.M., Capdevila, A. (1999). Cerebral lateralization of language in normal left-handed people studied by functional MRI. *Neurology*, 52, 1038 –1043.
- Purcell E., Torrey, H., Pound, R. (1946). Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Physical Review*, 69, 37–38.
- Putnam, K.M., Kring, A.M. (2007). Accuracy and intensity of posed emotional expressions in unmedicated schizophrenia patients: vocal and facial channels. *Psychiatry Research*, 151, 67–76.

Q

- Quintana, J., Wong, T., Ortiz-Portillo, E., Marder, S., & Mazziotto, J. (2003). Right lateral fusiform gyrus dysfunction during facial information processing in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 53, 1099–1112.
- Quirk, S.W., Strauss, M.E. (2001). Visual exploration of emotion eliciting images by patients with schizophrenia. *Journal of Nervous Mental Disorders*, 189, 757–765.
- Quirk, S.W., Strauss, M.E., Sloan, D.M. (1998). Emotional response as a function of symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 22, 31–39.

R

- Ragland, J.D., Gur, R.C., Valdez, J., Turetsky, B.I., Elliott, M., Kohler, C., et al. (2004). Event-related fMRI of frontotemporal activity during word encoding and recognition in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1004–1015.
- Rajarethinam, R. P., DeQuardo, J.R., Nalepa, R., Tandon, R. (2000). Superior temporal gyrus in schizophrenia: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Schizophrenia Research*, 41, 303–312.
- Rajarethinam, R. P., DeQuardo, J. R., Miedler, J., Arndt, S., Kirbat, R., Brunberg, J.A., Tandon, R. (2001). Hippocampus and amygdala in schizophrenia: assessment of the relationship of neuroanatomy to psychopathology, 108, 79–87.
- Reiman, E. M., Lane, R. D., Ahern, G. L., Schwartz, G. E. (1997). Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion. *American Journal of Psychiatry*, 154, 918–925.
- Reske, M., Kellermann, T., Habel, U., Jon Shah, N., Backes, V., von Wilmsdorff, M., Stöcker, T., Gaebel, W., Schneider, F. (2007). Stability of emotional dysfunctions? A long-term fMRI study in first-episode schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 41, 918–927.
- Roberts, N. A., Beer, J. S., Werner, K. H., Scabini, D., Levens, S. M., Knight, R. T., et al. (2004). The impact of orbital prefrontal cortex damage on emotional activation to unanticipated and anticipated acoustic startle stimuli. *Cognitive Affect Behavioural Neuroscience*, 4, 307–316.
- Rockstroh, B., Junghöfer, M., Elbert, T., Buodo, G., Miller, G.A. (2006). Electromagnetic brain activity evoked by affective stimuli in schizophrenia. *Psychophysiology*, 43, 431–439.
- Romme, M.A., Honig, A., Noorthoorn, E.O. & Escher, A.D. (1992). Coping with hearing voices: an emancipatory approach. *British Journal of Psychiatry*, 161, 99–103.
- Rosenthal, R. (1979). The “file drawer problem” and tolerance for null results. *Psychological Bulletin*, 86, 638.
- Ross, E.D. (1981). The aprosodias: functional-anatomic organization of the affective components of language in the right hemisphere. *Archives of Neurology*, 38, 561–569.
- Ross, E.D., Thompson, R.D., Yenkosky, J. (1997). Lateralization of affective prosody in the brain and the callosal integration of hemispheric language functions. *Brain Lang*, 56, 27–54.
- Ross, E.D., Orbelo, D.M., Cartwright, J., Hansel, S., Burgard, J.A., Buck, R. (2001). Affective-prosodic deficits in schizophrenia: comparison to patients with brain damage and relation to schizophrenic symptoms (correct). *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatric*, 70, 597–604.
- Rossell, S.L., Shapleske, J., Fukuda, R., Woodruff, P.W., Simmons, A., David, A.S. (2001). Corpus callosum area and functioning in schizophrenic patients with auditory-verbal hallucinations. *Schizophrenia Research*, 50, 9–17.
- Rossell, S.L., Boundy, C.L. (2005). Are auditory-verbal hallucinations associated with auditory affective processing deficits? *Schizophrenia Research*, 78, 95–106.
- Ruby, P, Decety, J. (2003). What you believe versus what you think they believe: a neuroimaging study of conceptual perspective-taking. *European Journal of Neuroscience*, 17, 2475–2480.
- Ruby, P, Decety, J. (2004). How would you feel versus how do you think she would feel? A neuroimaging study of perspective-taking with social emotions. *Journal of Cognitive Neurosciences*, 16, 988–999.

- Russell, T.A., Reynaud, E., Kucharska-Pietura, K. Ecker, C., Benson, P.J., Zelaya, F., Giampietro, V., Brammer, M., A. David, A., Phillips, M.L. (2007). Neural responses to dynamic expressions of fear in schizophrenia. *Neuropsychologia*, 45, 107-123.
- Rupp, C.I., Fleischhacker, W.W., Kemmler, G., Oberbauer, H., Scholtz, A.W., Wanko, C., Hinterhuber, H. (2005). Various bilateral olfactory deficits in male patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 31, 155-65.

S

- Sack, A.T., van de Ven, F., Etschenberg, S., Schatz, D., Linden, D.E. (2005). Enhanced vividness of mental imagery as a trait marker of schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin*, 31, 97-104.
- Sachs, G., Steger-Wuchse, D., Kryspin-Exner, I., Gur, R.C., & Katschnig, H. (2004). Facial recognition deficits and cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 68, 27-35.
- Salem, J., Kring, A., & Kerr, S. (1996). More evidence for generalised poor performance in facial emotion perception in schizophrenics. *Journal of Abnormal Psychology*, 105, 480-483.
- Salem, J.E., Kring, A.M. (1999). Flat affect and social skills in schizophrenia: evidence for their independence. *Schizophrenia Research*, 87, 159-167.
- Sander, K., Scheich, H. (2001). Auditory perception of laughing and crying activates human amygdala regardless of attentional state. *Cognitive Brain Research*, 12, 181-198.
- Sander, D., Grandjean, D., Pourtois, G., Schwartz, S., Seghier, M.L., Scherer, K.R., Vuilleumier, P. (2005). Emotion and attention interactions in social cognition: brain regions involved in processing anger prosody. *Neuroimage*, 28, 848-858.
- Sanjuán, J., González, J.C., Aguilar, E.J., Leal, C., Van Os, J. (2004). Pleasurable auditory hallucinations. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110, 273-278.
- Sanjuán J., Lull, J. J., Martí-Bonmatí, L., Aguilar, E. J., Gadea, M., Moratal-Pérez, D., González, J. C., Robles, M. (2005). Paradigma auditivo emocional en neuroimagen: una base para el estudio de la psicosis. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 33, 383-389.
- Sanjuán, J., Toirac, I., González, J.C., Leal, C., Moltó, M.D., Nájera, C., de Frutos, R. (2004). A possible association between the CCK-AR gene and persistent auditory hallucinations in schizophrenia. *European Psychiatry*, 19, 349-353.
- Sanjuán, J., Tolosa, A., González, J. C., Aguilar, E. J. Moltó, M. D., Nájera, C., de Frutos, R. (2005). FOXP2 polymorphisms in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 73, 253-256.
- Sanjuán, J., Tolosa, A., González, J.C., Aguilar, E.J., Pérez-Tur, J., Nájera, C., Moltó, M.D., de Frutos, R. (2006). Association between FOXP2 polymorphisms and schizophrenia with auditory hallucinations. *Psychiatric Genetic*, 6, 67-72.
- Sanjuán, J., Rivero, O., Aguilar, E.J., González, J.C., Moltó, M.D., de Frutos, R., Lesch, K.P., Nájera, C. (2006). Serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and emotional response to auditory hallucinations in schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 9, 131-133.
- Sanjuán, J. (2006). The aetiopathogenesis of auditory hallucinations in psychosis. *Revista de Neurología*, 43, 280-286.

- Sanjuán, J., Lull, J.J., Aguilar, E.J., Marti-Bonmati, L., Moratal, D., Gonzalez, J.C., y cols. (2007). Emotional words induced enhanced brain activity in schizophrenic patients with auditory hallucinations. *Psychiatry Research*, 154, 21-29.
- Schlenker, R., Cohen, R., Hopmann, G. (1995). Affective modulation of the startle reflex in schizophrenic patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 245, 309-318.
- Schirmer, A., Zysset, S., Kotz, S.A., Yves Von Cramon, D. (2004). Gender differences in the activation of inferior frontal cortex during emotional speech perception. *NeuroImage*, 21, 1114-1123.
- Schirmer, A., Kotz, S.A. (2006). Beyond the right hemisphere: brain mechanisms mediating vocal emotional processing. *Trends in Cognitive Science*, 10, 24-30.
- Schneider, K. (1957). Primäre und sekundäre Symptomen bei Schizophrenie [Primary and secondary symptoms in schizophrenia] *Fortschrift für Neurologie und Psychiatrie*, 25, 487-490.
- Schneider F., Mattes, R., Adams, B., Heimann, H. (1992b). Evaluation of mimetic expression of schizophrenic and depressed patients by psychiatrist. *Weiner klinische Wochenschrift*, 104, 56-60.
- Schneider, F., Gur, R.C., Gur, R.E., Shtasel, D.L. (1995). Emotional processing in schizophrenia: neurobehavioral probes in relation to psychopathology. *Schizophrenia Research* 7, 67-75.
- Schneider, F., Weiss, U., Kessler, C., Salloum, J.B., Posse, S., Grodd, W., Müller-Gartner, H.W. (1998). Differential amygdala activation in schizophrenia during sadness. *Schizophrenia Research*, 34, 133-142.
- Schneider, F., Gur, R.C., Koch, K., Backes, V., Amunts, K., Shah, N.J., Bilker, W., Gur, R.E., Habel, U. (2006). Impairment in the specificity of emotion processing in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 163, 442-447.
- Schlosser, R., Hutchinson, M., Joseffer, S., Rusinek, H., Saarimaki, A., Stevenson, J., et al. (1998). Functional magnetic resonance imaging of human brain activity in a verbal fluency task. *Journal Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 64, 492- 498.
- Schmahmann, J.D., Sherman, J.C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, 121, 561-579.
- Schmahmann, J.D. (2003). Vascular Syndromes of the thalamus. *Stroke*, 34, 2264-2278.
- Scholten, M.R., Aleman, A., Montagne, B., & Kahn, R.S. (2005). Schizophrenia and processing of facial emotions: sex matters. *Schizophrenia Research*, 78, 61-67.
- Scholten, M.R., Aleman, A., Kahn, R.S. (2008). The processing of emotional prosody and semantics in schizophrenia: relationship to gender and IQ. *Psychological Medicine*, 38, 887-898.
- Schwartz, B.L., Marvel, C.L., Drapalski, A., Rosse, R.B., & Deutsch, S.I. (2002). Configural processing in face recognition in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 7, 15-39.
- Seal, M.L., Crow, S.F., Cheung, P. (1997). Deficits in source monitoring in subjects with auditory hallucinations may be due to differences in verbal intelligence and verbal memory. *Cognitive Neuropsychiatry*, 2, 273-290.
- Segall, J.M., Turner, J.A., van Erp, T.G., White, T., Bockholt, H.J., Gollub, R.L., Ho, B.C., Magnotta, V., Jung, R.E., McCarley, R.W., Schulz, S.C., Lauriello, J., Clark, V.P., Voyvodic, J.T., Diaz, M.T., Calhoun, V.D. (2009). Voxel-based Morphometric Multisite Collaborative Study on Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 35, 82-95.
- Seiferth, N.Y., Pauly, K., Habel, U., Kellermann, T., Shah, N.J., Ruhrmann, S., Klosterkötter, J., Schneider, F., Kircher, T. (2008). Increased neural response related to neutral faces in individuals at risk for psychosis. *Neuroimage*, 40, 289-97.

- Seiferth, N.Y., Pauly, K., Kellermann, T., Shah, N.J., Ott, G., Herpertz-Dahlmann, B., Kircher, T., Schneider, F., Habel, U. (2009). Neuronal Correlates of Facial Emotion Discrimination in Early Onset Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 34, 477–487.
- Sergi, M.J., Green M.F., (2002). Social perception and early visual processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 59, 233–241.
- Shamay-Tsoory, S.G., Tomer, R., Berger, B.D., Aharon-Peretz, J. (2003). Characterization of empathy deficits following prefrontal brain damage: the role of the right ventromedial prefrontal cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15, 324–37.
- Shapleske, J., Rossell, S.L., Simmons, A., David, A.S., Woodruff, P.W. (2001). Are auditory hallucinations the consequence of abnormal cerebral lateralization? A morphometric MRI study of the sylvian fissure and planum temporale. *Biological Psychiatry*, 49, 685–693.
- Shapleske, J., Rossell, S.L., Chitnis, X.A., Suckling, J., Simmons, A., Bullmore, E.T., Woodruff, P.W., David, A.S. (2002). A computational morphometric MRI study of schizophrenia: effects of hallucinations. *Cerebral Cortex*, 12, 1331–1341.
- Shaw, R.J., Dong, M., Lim, K.O., Faustman, W.O., Pouget, E.R., Alpert, M. (1999). The relationship between affect expression and affect recognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 37, 245–250.
- Shea, T.L., Sergejew, A.A., Burnham, D., Jones, C., Rossell, Copolov, D.L., Egan, G.F. (2007). Emotional prosodic processing in auditory hallucinations. *Schizophrenia Research*, 90, 214–220.
- Shergill, S.S., Brammer, M.J., Williams, S.C., Murray, R.M., McGuire, P.K., (2000a). Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Archives of General Psychiatry*, 57, 1033–1038.
- Shergill, S.S., Bullmore, E., Simmons, A., Murray, R., McGuire, P. (2000b). Functional anatomy of auditory verbal imagery in schizophrenic patients with auditory hallucinations. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1691–1693.
- Shergill, S.S., Cameron, L.A., Brammer, M.J., Williams, S.C., Murray, R.M., McGuire, P.K. (2001). Modality specific correlates of auditory and somatic hallucinations. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 71, 688–690.
- Shergill, S.S., Brammer, M.J., Fukuda, R., Bullmore, E., Amaro Jr., E., Murray, R.M., McGuire, P.K. (2002). Modulation of activity in temporal cortex during generation of inner speech. *Human Brain Mapping*, 16, 219–227.
- Shergill, S.S., Brammer, M.J., Fukuda, R., Williams, S.C., Murray, R.M., McGuire, P.K. (2003). Engagement of brain areas implicated in processing inner speech in people with auditory hallucinations. *British Journal of Psychiatry*, 182, 525–531.
- Shergill, S.S., Brammer, M.J., Amaro, E., Williams, S.C., Murray, R.M., McGuire, P.K. (2004). Temporal course of auditory hallucinations. *British Journal of Psychiatry*, 185, 516–517.
- Shergill, S.S., Kanaan, R.A., Chitnis, X.A., O'Daly, O., Jones, D.K., Frangou, S., Williams, S.C., Howard, R.J., Barker, G.J., Murray, R.M., McGuire, P. (2007). A diffusion tensor imaging study of fasciculi in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 164, 467–473.
- Shin, L. M., Dougherty, D. D., Orr, S. P., Pitman, R. K., Lasko, M., Macklin, M. L., et al. (2000). Activation of anterior paralimbic structures during guilt-related script-driven imagery. *Biological Psychiatry*, 48, 43–50.

- Shin, S.E., Lee, J.S., Kang, M.H., Kim, C.E., Bae, J.N., Jung, G. (2005). Segmented volumes of cerebrum and cerebellum in first episode schizophrenia with auditory hallucinations. *Psychiatry Research*, 138, 33–42.
- Sidgewick, H., Johnson, A., Myers, F.W.H. et al. (1894). Report of the census of hallucinations. *Proceedings of the Society for Psychical Research*, 26, 259–394.
- Silbersweig, D.A., Stern, E., Frith, C., Cahill, C., Holmes, A., Grootoink, S., et al. (1995). A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature*, 378, 176–179.
- Silbersweig, D. A., Stern, E. (1996). Functional neuroimaging of hallucinations in schizophrenia: toward an integration of bottom-up and topdown approaches. *Molecular Psychiatry*, 1, 367–375.
- Silbersweig, D.A., Stern, E. (1998). Towards a functional neuroanatomy of conscious perception and its modulation by volition: implications of human auditory neuroimaging studies. *Philosophical Transactions of Royal Society London B Biological Sciences*, 353, 1883–1888.
- Silbersweig, D.A., Stern, E., Frith, C., Cahill, C., Holmes, A., Grootoink, S., Seaward, J., McKenna, P., Chua, S.E., Schnorr, L. (1995). A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature*, 378, 176–179.
- Sim, K., Cullen, T., Ongur, D., Heckers, S. (2006). Testing models of thalamic dysfunction in schizophrenia using neuroimaging. *Journal Neural Transmitters*, 113, 907–928.
- Siris, S.G., Bench, C., (2003). Depression and schizophrenia. In: Hirsch, S.R., Weinberger, D.R. (Eds.), *Schizophrenia*. Blackwell Science, Oxford, pp. 142–167.
- Skudlarski, P., Constable, R.T., Gore, J.C. (1999). ROC analysis of statistical methods used in functional MRI: individual subjects. *Neuroimage*, 9, 311–329.
- Slade, P. D., Bentall, R. P. (1988). *Sensory deception: A scientific analysis of hallucination*. Londres and Sydney: Croom-Helm.
- Smith, B., Fowler, D.G., Freeman, D., Bebbington, Bashforth, H., Garety, P., Dunne, G., Kuipers, E. (2006). Emotion and psychosis: links between depression, self-esteem, negative schematic beliefs and hallucinations. *Schizophrenia Research*, 86, 181–188.
- Sokolov, A.N. (1972). *Inner Speech and thought*. Plenum Press. Nueva Cork.
- Sommer, I., Ramsey, N., Kahn, R. S. (2001). Language lateralization in schizophrenia, an fMRI study. *Schizophrenia Research*, 52, 57–67.
- Sommer, I.E.C., Ramsey, N.F., Mandl, R.C.W., Kahn, R.S. (2002). Language lateralization in monozygotic twin pairs concordant and discordant for handedness. *Brain*, 125, 2710–2718.
- Sousa, M. J.P. & Hallak, J.E.C. (2008). Facial information processing in schizophrenia. *Psychology & Neuroscience*, 1, 21–26.
- Squire, L.R., Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, 20, 253, 1380–1386.
- Steele, J. D., Lawrie, S. M. (2004). Segregation of cognitive and emotional function in the prefrontal cortex: a stereotactic meta-analysis *NeuroImage*, 21, 868–875.
- Stein, E. A., Pankiewicz, J., Harsch, H. H., Cho, J. K., Fuller, S. A., Hoffmann, R. G., Hawkins, M., Rao, S. M., Bandettini, P. A., Bloom, A. S. (1998). Nicotine-induced limbic cortical activation in the human brain: a functional MRI study. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1009–1015.
- Stephane, M., Hagen, M.C., Lee, J.T., Uecker, J., Pardo, P.J., Kuskowski, M.A., Pardo, J.V. (2006). About the mechanisms of auditory verbal hallucinations: a positron emission tomography study. *Journal of*

Psychiatry Neuroscience, 31, 396–405.

- Steven, M.C., Pearlson, G.D., Calhoun, V.D. (2008) Changes in the Interaction of Resting-State Neural Networks from Adolescence to Adulthood. *Human Brain Mapping* (in press).
- Stip, E., Fahim, C., Liddle, P., Mancini-Marie, A., Mousour, B., Bentaleb, L.A., Beauregard, M. (2005). Neural correlates of sad feelings in schizophrenia with and without blunted affect. *Canadian Journal of Psychiatry*, 50, 909–917.
- Strauss, J.S. (1969). Hallucinations and delusions as points on continua function. *Archives of General Psychiatry*, 21, 581–586.
- Streit, M., Wölwer, W., Gaebel, W. (1997). Facial-affect recognition and visual scanning behaviour in the course of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 11, 311–317.
- Sugiura, M., Gotoh, R., Okada, K., Yamaguchi, K., Itoh, M., Fukuda, H., Kawashima, R. (2004). Target dependency of brain mechanism involved in dispositional inference: a PET study. *Neuroimage*, 21, 1377–1386.
- Sumich, A., Chitnis, X.A., Fannon, D.G., O’Ceallaigh, S., Doku, V.C., Faldrowicz, A., Sharma, T. (2005). Unreality symptoms and volumetric measures of Heschl’s gyrus and planum temporal in first-episode psychosis. *Biological Psychiatry*, 57, 947–950.
- Sunaert, S., Van Oostende, S., Dymarkowski, S., Wilms, G., Van Hecke, P., Marchal, G. (1998). Functional magnetic resonance imaging visualises the brain at work (Review). *Acta Neurologica Belgica*, 98, 8–16.
- Surguladze, S., Russell, T., Kucharska-Pietura, K., Travis, M.J., Giampietro, V., David, A.S., Phillips, M.L. (2006). A reversal of the normal pattern of parahippocampal response to neutral and fearful faces is associated with reality distortion in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 60, 423–431.
- Suslow, T., Roestel, C., & Arolt, V. (2003). Affective priming in schizophrenia with and without affective negative symptoms. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 253, 292–300.
- Suzuki, M., Yuasa, S., Minabe, Y., Murata, M., Kurachi, M. (1993). Left superior temporal blood flow increases in schizophrenic and schizophreniform patients with auditory hallucination: a longitudinal case study using 123I-IMP SPECT. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 242, 257–261.
- Szaflarski, J.P., Binder, J.R., Possing, E.T., McKiernan, K.A., Ward, B.D., Hammeke, T.A. (2002). Language lateralization in left-handed and ambidextrous people: fMRI data. *Neurology*, 59, 238–244.
- Szechtman, H., Woody, E., Bowers, K.S., Nahmias, C. (1998). Where the imaginal appears real: a positron emission tomography study of auditory hallucinations. *Proceedings of National Academy of Sciences USA*, 95, 1956–1960.

T

- Tabert, M.H., Borod, J.C., Tang, C.Y., Lange, G., Wei, T.C., Johnson, R., Nusbaum, A.O., Buchsbaum, M.S. (2001). Differential amygdala activation during emotional decision and recognition memory tasks using unpleasant words: an fMRI study. *Neuropsychologia*, 39, 556–573.
- Takahashi, H., Koeda, M., Oda, K., Matsuda, T., Matsushima, E., Matsuura, M., et al. (2004). An fMRI study of differential neural response to affective pictures in schizophrenia. *Neuroimage*, 22, 1247–1254.

- Taylor, S.F., Liberzon, I., Decker, L.R., Koeppe, R.A. (2002). A functional anatomic study of emotion in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 58, 159–172.
- Taylor, S.F., Phan, K.L., Britton, J.C., Liberzon, I. (2005). Neural response to emotional salience in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 30, 984–995.
- Thulborn, K., Waterton, J.C., Matthews, P.M., Radda, G. K. (1982). Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochemical Biophysics Acta*, 714, 265–270.
- Tien, A.Y. (1991). Distributions of hallucinations in the population. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 26, 287–292.
- Toirac, I., Sanjuán, J., Aguilar, E.J., González, J.C., Artigas, F., Rivero, O., Nájera, C., Moltó, M.D., de Frutos, R. (2007). Association between CCK-AR gene and schizophrenia with auditory hallucinations. *Psychiatric Genetic*, 17, 47–53.
- Toomey, R., Schuldberg, D., Corrigan, P.W., Green, M.F. (2002). Nonverbal social perception and symptomatology in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 53, 83–91.
- Tregellas, J.R., Ellis, J., Shatti, S., Du, Y.P., Rojas, D.C. (2009). Increased hippocampal, thalamic, and prefrontal hemodynamic response to an urban noise stimulus in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 166, 354–360.
- Trémeau, F., Mlaspina, D., Duval, F., Corrêa, H., Hagar-Budny, M. and Coin-Bariou, L. (2005). Facial expressiveness in patients with schizophrenia compares to depress patients and non-patients comparison subjects. *American Journal of Psychiatry*, 162, 92–101.
- Trémeau, M.D. (2006). A review of emotion deficits in schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8, 59–68.
- Tsoi, D.T., Lee, K.H., Khokhar, W.A., Mir, N.U., Swalli, J.S., Gee, K.A., Pluck, G., Woodruff, P.W. (2008). Is facial emotion recognition impairment in schizophrenia identical for different emotions? A signal detection analysis. *Schizophrenia Research*, 99, 263–269.
- Turetsky, B.I., Kohler, C.G., Indersmitten, T., Bhati, M.T., Charbonnier, D., Gur, R.C. (2007). Facial emotion recognition in schizophrenia: when and why does it go awry? *Schizophrenia Research*, 94, 253–263.
- Turner, R., Le Bihan, D., Moonen, C., DesPres, D., Frank, J. (1991) Echo-planar time course MRI of cat brain oxygenation changes. *Magnetic Resonance Medical*, 22, 159–166.
- Turner, B.M., Howseman, A., Rees, G.E., Josephs, O., Friston, K. (1998). Functional magnetic resonance imaginig of the human brain: data acquisition and analysis. *Experimental Brain Research*, 123, 5–12.
- Turner, B.M., Paradiso, S., Marvel, C.L., Pierson, R., Ponto, B., Hichwa, R.D., Robinson R.G. (2007). The Cerebellum and Emotional Experience. *Neuropsychologia*, 45, 1331–1341.
- Tzourio, N., Massioui, F.E., Crivello, F., Joliot, M., Renault, B., Mazoyer, B. (1997). Functional anatomy of human auditory attention studied with PET. *Neuroimage*, 5, 63–77.

U

V

- van de Ven, V.G., Formisano, E., Roder, C.H., Prvulovic, D., Bittner, R.A., Dietz, M.G., Hubl, D., Dierks, T., Federspiel, A., Esposito, F., Di Salle, F., Jansma, B., Goebel, R., Linden, D.E. (2005). The spatiotemporal pattern of auditory cortical responses during verbal hallucinations. *Neuroimage*, 27, 644–655.
- Van der Gaag, M., Haenen, M.A. (1990). Schizophrenia and the impaired evaluation of facial affect. In Drenth, P.D.J., Sergeant, J.A., & Takens, R.J. (Eds.), *European Perspectives on Psychology*. (pp. 81–89). Sussex, England: Wiley and Sons Ltd.
- van Os, J., Hanssen, M., Bijl, R.V. & Ravelli, A. (2000). Strauss (1969) revisited: a psychosis continuum in the general population? *Schizophrenia Research*, 45, 11–20.
- van Os, J., Hanssen, M., Bijl, R.V. & Vollebergh, W. (2001). Prevalence of psychotic disorder and community level of psychotic symptoms: an urban–rural comparison. *Archives of General Psychiatry*, 58, 663–668.
- van Rijn, S., Aleman, A., Swaab, H., Kahn, R.S. (2005). Neurobiology of emotion and high risk for schizophrenia: role of the amygdala. *Neurosci. Biobehavioural Review*., 29, 385–397.
- van't Wout, M., Aleman, A., Kessels, R.P.C., Larøi, F., Kahn, R.S. (2004). Emotional processing in a non-clinical psychosis-prone sample. *Schizophrenia Research*, 68, 271–281.
- van't Wout, M., Aleman, A., Kessels, R.P.C., Kahn, R.S. (2006). Object–location memory in schizophrenia: interference of symbolic threatening content. *Cognitive Neuropsychiatry*.
- van't Wout, M., van Dijke, A., Aleman, A., Kessels, R.P., Pijpers, W., Kahn, R.S. (2007). Fearful faces in schizophrenia: the relationship between patient characteristics and facial affect recognition. *Journal Nervous Mental Disorders*, 195, 758–764.
- Vanzetta, I., Grinvald, A. (1999). Increased Cortical Oxidative Metabolism Due to Sensory Stimulation: Implications for Functional Brain Imaging. *Science*, 286, 1555–1558.
- Vermissen, D., Janssen, I., Johns, L., McGuire, P., Drukker, M., Campo, J.A., et al. (2007). Verbal self-monitoring in psychosis: A non–replication. *Psychological Medicine*, 73, 569–576.
- Vigneau, M., Beaucoisin, V., Herve, P.Y., Duffau, H., Crivello, F., Houde, O., Mazoyer, B., Tzourio-Mazoyer, N. (2006). Meta–analyzing left hemisphere language areas: phonology, semantics, and sentence processing. *Neuroimage*, 30, 1414–1432.
- Volz, M., Hamm, A.O., Kirsch, P., Rey, E.R. (2003). Temporal course of emotional startle modulation in schizophrenia patients. *International Journal of Psychophysiology*, 49, 123–137.
- Vygotsky, L.S.V. (1962). *Thought and language*. Cambridge, MA: MIT Press.

W

- Wallace, A.F. (1959). Cultural determinants of response to hallucinatory experience. *Archives of General Psychiatry*, 1, 58–69.
- Walker, E., Marwit, S., & Emory, E. (1980). A cross-sectional study of emotion recognition in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 89, 428–436.
- Walker, E., McGuire, M., & Bettes, B. (1984). Recognition and identification of facial stimuli by schizophrenics and patients with affective disorder. *British Journal of Clinical Psychology*, 23, 37–44.

- Walker, E.F., Grimes, K.E., Davis, D.M., Smith, A.J. (1993). Childhood precursors of schizophrenia: facial expressions of emotion. *American Journal of Psychiatry*, 150, 1654–1660.
- Wager, T. D., Phan, K. L., Liberzon, I., & Taylor, S. F. (2003). Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. *NeuroImage*, 19, 513–531.
- Wager, T.D. (2008). Prefrontal-Subcortical Pathways Mediating Successful Emotion Regulation. *Neuron*, 59, 1037–1050.
- Wager, T.D., Barrett, L.F., Bliss-Moreau, E., et al. (2008). The neuroimaging of emotion. In: Lewis, M., Haviland-Jones, J.M., Barrett, L.F., eds. *The Handbook of Emotions*. (pp. 249–271). 3rd ed New York, NY: Guilford.
- Wagner, A. D., Maril, A., Bjork, R. A., & Schacter, D. L. (2001). Prefrontal contributions to executive control: fMRI evidence for functional distinctions within lateral Prefrontal cortex. *NeuroImage*, 14, 1337–1347.
- Watkins, J. (1998). *Hearing voices: A common human experience*. Melbourne: Hill of Content.
- West, D.J. (1948). A mass-observation questionnaire on hallucinations. *Journal of the Society for Psychical Research*, 34, 187–196.
- Weiss, E.M., Hofer, A., Golaszewski, S., Siedentopf, C., Felber, S., Fleischhacker, W.W. (2006). Language lateralization in unmedicated patients during an acute episode of schizophrenia: a functional MRI study. *Psychiatry Research*, 146, 185–190.
- Whalen, P. J. (1998). Fear, Vigilance, and Ambiguity: Initial Neuroimaging Studies of the Human Amygdala. *Current Directions in Psychological Science*, 7, 177–188.
- Whalen, P. J., Kagan, J., Cook, R. G., Davis, F. C., Kim, H., Polis, S., et al. (2004). Human amygdala responsivity to masked fearful eye whites. *Science*, 306, 2061.
- Whittaker, J.F., Connell, J., Deakin, J.F. (1994). Receptive and expressive social communication in schizophrenia. *Psychopathology*, 27, 262–267.
- Wildgruber, D., Pihan, H., Ackermann, H., Erb, M., Grodd, W. (2002). Dynamic Brain Activation during Processing of Emotional Intonation: Influence of Acoustic Parameters, Emotional Valence and Sex. *NeuroImage*, 15, 856–869.
- Wildgruber, D., Hertrich, I., Riecker, A., Erb, M., Anders, S., Grodd, W., Ackermann, H. (2004). Distinct Frontal Regions Subserve Evaluation of Linguistic and Affective Aspects of Intonation. *Cerebral Cortex*, 14, 1384–1389.
- Wildgruber, D., Riecker, A., Hertrich, I., Erb, M., Grodd, W., Ethofer, T., Ackermann, H. (2005) Identification of Emotional Intonation evaluated by fMRI. *NeuroImage*, 24, 1233–1241.
- Wildgruber, D., Ackermann, H., Kreifelts, B., Ethofer, T. (2006). Cerebral processing of linguistic and emotional prosody: fMRI studies. *Program Brain Research*, 156, 249–268.
- Williams, L., Das, P., Harris, A., Liddell, B., Brammer, M., Olivieri, G., et al. (2004). Dysregulation of arousal and amygdala-prefrontal systems in paranoid schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 161, 480–489.
- Williams, L.M., Das, P., Liddell B.J., Olivieri, G., Peduto, A. S., David, A.S., Gordon, E., Harris, A.W.F. (2007). Fronto-limbic and autonomic disjunctions to negative emotion distinguish schizophrenia subtypes. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 29–44.

- Winkel-Mayer, R., Exline, R.V., Gottheil, E., Paredes, A. (1978). The relative accuracy of U.S., British, and Mexican raters in judging the emotional displays of schizophrenic and normal U.S. women. *Journal of Clinical Psychology*, 34, 600-608.
- Wolf, K., Mass, R., Kiefer, F., Eckert, K., Weinhold, N., Wiedemann, K. and Naber, D. (2004). The Influence of Olanzapine on Facial Expression of Emotions in Schizophrenia –An Improved Facial EMG Study. *German Journal of Psychiatry*, 7, 14-19.
- Wolf, K., Mass, R., Kiefer, F., Wiedemann, K., Naber, D. (2006). Characterization of the Facial Expression of Emotions in Schizophrenia Patients: Preliminary Findings with a New Electromyography Method. *Canadian Journal of Psychiatry*, 51, 6.
- Wölwer, W., Streit, M., Polzer, U., Gaebel, W. (1996). Facial affect recognition in the course of the schizophrenia. *European Archives of Psychiatry Clinical Neurosciences*, 246, 165-170.
- Woodruff, P., Brammer, M., Mellers, J., Wright, I., Bullmore, E., Williams, S. (1995). Auditory hallucinations and perception of external speech. *Lancet*, 346, 1035.
- Woodruff, P.W., Wright, I.C., Bullmore, E.T., Brammer, M., Howard, R.J., Williams, S.C., Shapleske, J., Rossell, S., David, A.S., McGuire, P.K., Murray, R.M. (1997). Auditory hallucinations and the temporalcortical response to speech in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1676-1682.
- Woodruff, P.W. (2004). Auditory hallucinations: Insights and questions from neuroimaging. *Cognitive Neuropsychiatry*, 9, 73-91.
- Worsley, K.J., Friston, K.J. (1995). Analysis of fMRI time-series revisited-again. *Neuroimage*, 2, 173-181.
- Worsley, K.J., Cao, J., Paus, T., Petrides, M., Evans, A.C. (1998). Applications of random field theory to functional connectivity. *Human Brain Mapping*, 6, 364-367.

X

- Xu, L., Pearson, G., Calhoun, V. (2008). Joint source based morphometry identifies linked gray and white matter group differences. *NeuroImage*, 44, 777-789.

Y

- Ylipaavalniemi, J., Vigário, R. (2008). Analyzing consistency of independent components: An fMRI illustration. *NeuroImage*, 39, 169-180.
- Young, H.F., Bentall, R.P., Slade, P.D. & Dewey, M.E. (1986). Disposition towards hallucination, gender and EPQ scores: A brief report. *Personality and Individual Differences*, 7, 247-249.
- Yurgelun-Todd, D.A., Wateraux, C.M., Cohen, B.M., Gruber, S.A., English, C.D., Renshaw, P.F. (1996). Functional magnetic resonance imaging of schizophrenic patients and comparison subjects during word production. *American Journal of Psychiatry*, 153, 200 -205.

Z

- Zatorre, R.J., Bouffard, M., Belin, P. (2004). Sensitivity to auditory object features in human temporal neocortex. *Journal Neuroscience*, 7, 3637-42. Erratum in: *Journal Neuroscience*, 24, 5078
- Zhang, Z., Shi, J., Yuan, Y., Hao, G., Yao, Z., Chen, N. (2008). Relationship of auditory verbal hallucinations with cerebral asymmetry in patients with schizophrenia: an event-related fMRI study. *Journal of Psychiatric Research*, 42, 477-486.
- Zikopoulos, B., Barbas, H. (2006). Prefrontal projections to the thalamic reticular nucleus form a unique circuit for attentional mechanisms. *Journal of Neuroscience*, 26, 7348-7361.
- Zipursky, R.B., Marsh, L., Lim, K.O., DeMent. S., Shear, P.K., Sullivan, E.V., Murphy, G.M., Csernansky, J.G., Pfefferbaum, A. (1994). Volumetric MRI assessment of temporal lobe structures in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 35, 501-516.
- Zuroff, D., Colussy, S. (1986). Emotion recognition in schizophrenic and depressed inpatients. *Journal Clinical Psychology*, 42, 411-417.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AA: Alucinaciones auditivas

aSTS: Parte anterior de la circunvolución superior temporal

BOLD: Blood oxigenation level dependent

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale

CASH: The Comprehensive Assessment of Symptoms and History

DCM: Dynamic causal modelling

DTI: Diffusion tensor imaging

GTM: Giro o Circunvolución Temporal Media

GTS: Giro o Circunvolución Temporal Superior

IAPS: Sistema Internacional de Imágenes afectivas

ICA: Independent component analysis

IFG: Giro temporal inferior

NAA/Co: N-acetil-aspartato/Colina

PANSS: Escala de Síndrome Positivo y Negativo

PET: Positron emission tomography

pSTS: Parte posterior de la circunvolución superior temporal

PSYRATS: Escala de Evaluación de Síntomas Psicóticos para alucinaciones auditivas

RMf: Resonancia magnética funcional

ROI: Region of interes

SADS: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia

SAPS: Scales for the Assessment of Positive Symptoms

SCID: Structured Clinical Interview for DSM-III-R

SQZ: Pacientes con esquizofrenia

sMRI: Espectroscopía de resonancia magnética

SPECT: Single photon emission computed tomography

VBM: Morfometría basada en vóxel



VNIVERSITATĪ VALÈNCIA