

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**De los micro biomarcadores moleculares al funcionamiento  
cognitivo : el papel mediador de los cambios cerebrales  
estructurales en la relación entre estrés oxidativo y el  
desarrollo cognitivo en psicosis de inicio temprano. Un estudio  
de seguimiento a dos años**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Mara Villar Arenzana**

**DIRIGIDA POR**

**Marta Rapado-Castro**

**Madrid**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**Facultad de Medicina**



**TESIS DOCTORAL**

**De los micro biomarcadores moleculares al funcionamiento cognitivo:  
El papel mediador de los cambios cerebrales estructurales en la relación  
entre estrés oxidativo y el desarrollo cognitivo en psicosis de inicio  
temprano. Un estudio de seguimiento a dos años.**

**Memoria para optar al grado de Doctora**

**Presentada por:  
MARA VILLAR ARENZANA**

**Dirigida por:  
MARTA RAPADO-CASTRO**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**Facultad de Medicina**



**Investigación Biomédica  
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón  
(IISGM)**

**TESIS DOCTORAL**

**De los micro biomarcadores moleculares al funcionamiento cognitivo:  
El papel mediador de los cambios cerebrales estructurales en la relación  
entre estrés oxidativo y el desarrollo cognitivo en psicosis de inicio  
temprano. Un estudio de seguimiento a dos años.**

**Memoria para optar al grado de Doctora**

**Presentada por:  
MARA VILLAR ARENZANA**

**Dirigida por:  
MARTA RAPADO-CASTRO**





A mis **padres** y a mi **familia**  
*Esta meta también es suya.*



# AGRADECIMIENTOS

Son **muchas y muy importantes** las personas que han hecho posible y que han contribuido a la realización de esta Tesis Doctoral.

En primer lugar, gracias a la **Dra. Marta Rapado-Castro**, directora de este trabajo, por la orientación y el apoyo recibido a lo largo de todo el proceso. Gracias por su cariño, confianza y disposición. Por enseñarme el valor de la dedicación y la constancia. Por su tiempo, su ejemplo y sus brillantes aportaciones y por animarme a seguir. Me siento afortunada por haber podido aprender tanto a nivel personal como profesional en la dirección recibida en el campo de la neurociencia cognitiva y la neuropsicología clínica.

Al **Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, Instituto de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón** y su **Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM)**; así como el **CIBER Salud Mental, CIBERSAM** por haber puesto los medios necesarios para la realización de este trabajo.

A la Prof. Dra. María Ángeles Vicente López figura clave en la realización de este trabajo como **Coordinadora del Programa de Doctorado en Investigación Biomédica** en la Facultad de Medicina de la UCM. Gracias por su apoyo, por apostar por mí y por ofrecerse a ser mi tutora.

A la **Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid**, en particular al *Departamento de Medicina Legal, Psiquiatría y Patología (Área Psiquiatría)* y al **Departamento de Farmacología y Toxicología** donde realicé mi estancia; por el apoyo y los medios puestos a nuestra disposición. En especial gracias a la **Dra. Karina S. Mac-Dowell Mata** por su dedicación, paciencia y amabilidad.

Al Departamento de Psiquiatría, **Universidad de Melbourne**, Australia y concretamente a **Christos Pantelis**. Por guiarme y ayudarme con la interpretación, implicación e impacto de nuestros resultados.

Gracias a todos los **compañeros/as** del equipo investigador del **Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente** del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y del **Instituto de Psiquiatría y Salud Mental**; por su interés, buena disposición, y su gran apoyo en la recta final de esta tesis, en especial a **Joost Janssen, Belén Taulero y demás compañeras del grupo de cognición de Marta Rapado-Castro**.

Gracias a los **niños y adolescentes, pacientes y controles sanos**, a sus tutores y familiares que desde la preocupación y el compromiso desinteresado han consentido en participar en las numerosas evaluaciones sin recibir nada inmediato. Espero corresponder a vuestra confianza arrojando con los resultados de este trabajo, un poquito de luz al todavía oscuro túnel de la psicosis infantil y adolescente.

Gracias a mis **amigos incondicionales**, que han aguantado todos estos años a mi lado. En especial a **Gabriela Suarez, Doro Guinea, Patricia González-Moro, Cristina Igea y Alfonso de Artiñano**.

A mis padres, **Javier y Mara**, mis hermanos **Casilda y Felipe**, a mi madrina **Ara**, a mis cuñados **Carlos y Teresa** y a la **futura familia** que está por venir. Sin ellos, nada de esto habría sido posible.

A todos ellos,  
**Muchas gracias.**



# INDICE

|                                                                                |           |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>RESUMEN .....</b>                                                           | <b>15</b> |
| <b>SUMMARY .....</b>                                                           | <b>18</b> |
| <b>ABREVIATURAS .....</b>                                                      | <b>21</b> |
| <b>1. INTRODUCCION .....</b>                                                   | <b>23</b> |
| CAPÍTULO 1: Introducción .....                                                 | 25        |
| 1.1 Definición de psicosis .....                                               | 25        |
| 1.2 Tipos de psicosis .....                                                    | 26        |
| 1.3 Psicosis en Niños y Adolescentes .....                                     | 30        |
| 1.4 Epidemiología de las Psicosis .....                                        | 33        |
| 1.5 Etiopatogenia de la Psicosis .....                                         | 36        |
| CAPÍTULO 2: Cerebro y Neuroimagen .....                                        | 39        |
| 2.1 Desarrollo Cerebral .....                                                  | 39        |
| 2.2 Estudios de volumen cerebral en psicosis .....                             | 43        |
| CAPÍTULO 3: Neuropsicología de la psicosis .....                               | 45        |
| 3.1 Introducción a la cognición y funciones cognitivas d orden superior ....   | 45        |
| 3.2 Deterioro cognitivo en psicosis .....                                      | 51        |
| CAPÍTULO 4: En búsqueda de un sustrato neurobiológico .....                    | 55        |
| 4.1 De lo mico a lo maco: Relación entre estrés oxidativo, cerebro y cognición | 55        |
| 4.2 Justificación/Originalidad de mi estudio .....                             | 58        |
| <b>2. HIPÓTESIS .....</b>                                                      | <b>61</b> |
| <b>3. OBJETIVOS .....</b>                                                      | <b>65</b> |
| <b>4. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>                                             | <b>69</b> |
| 4.1 Participantes .....                                                        | 71        |
| 4.2 Evaluación Clínica .....                                                   | 74        |
| 4.3 Neuroimagen .....                                                          | 75        |
| 4.3.1 Regiones de interés .....                                                | 76        |

|           |                                                                                                                                                                                         |            |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.4       | Evaluación Neuropsicológica .....                                                                                                                                                       | 78         |
| 4.4.1     | Atención sostenida .....                                                                                                                                                                | 79         |
| 4.4.2     | Memoria de Trabajo .....                                                                                                                                                                | 82         |
| 4.4.3     | Funciones Ejecutivas. ....                                                                                                                                                              | 83         |
| 4.5       | Evaluación del Estrés Oxidativo/Glutatión .....                                                                                                                                         | 88         |
| 4.6       | Análisis Estadísticos .....                                                                                                                                                             | 89         |
| 4.6.1     | Regresiones por pasos hacia atrás .....                                                                                                                                                 | 89         |
| 4.6.2     | Correlaciones de Pearson .....                                                                                                                                                          | 90         |
| 4.6.3     | Mediación .....                                                                                                                                                                         | 90         |
| <b>5.</b> | <b>RESULTADOS .....</b>                                                                                                                                                                 | <b>93</b>  |
| 5.1       | Descripción de la muestra. ....                                                                                                                                                         | 95         |
| 5.2       | Relación y valor predictivo del cambio en las medidas de volumen cerebral sobre el cambio en el rendimiento cognitivo a los dos años de seguimiento ....                                | 99         |
| 5.3       | Exploración entre los cambios en sintomatología y tratamiento farmacológico antipsicótico y los cambios en el rendimiento cognitivo y en volumen cerebral en pacientes con un PEP ..... | 105        |
| 5.4       | Relación entre niveles de GSH en basal, cambios en volumen cerebral y rendimiento de la memoria de trabajo a lo largo del tiempo. ....                                                  | 106        |
| <b>6.</b> | <b>DISCUSION .....</b>                                                                                                                                                                  | <b>109</b> |
| 6.1       | Fortalezas y limitaciones .....                                                                                                                                                         | 116        |
| 6.2       | Direcciones futuras, e implicaciones clínicas .....                                                                                                                                     | 117        |
| <b>7.</b> | <b>CONCLUSIONES .....</b>                                                                                                                                                               | <b>119</b> |
| <b>8.</b> | <b>BIBLIOGRAFIA .....</b>                                                                                                                                                               | <b>123</b> |
| <b>9.</b> | <b>ANEXOS .....</b>                                                                                                                                                                     | <b>157</b> |

# INDICE DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figura 1r. El volumen de SGLFI como mediador en pacientes .....                                                                                                                                                             | 17  |
| Figure 2s. Brain volume change as a mediator in EOP.....                                                                                                                                                                    | 20  |
| Figura 1. Incidencia bruta global de los trastornos psicóticos por edad y género en 2018 .....                                                                                                                              | 36  |
| Figure 2. Complejidad del fenotipo del trastorno psicótico en la investigación etiológica.....                                                                                                                              | 37  |
| Figura 3. Desarrollo de sustancia gris según edad y sexo en sujetos sanos.....                                                                                                                                              | 40  |
| Figura 4. Proceso de neurodesarrollo infantil y adolescente y cambios en la sustancia gris en sujetos sanos (a) y comparación con sujetos con psicosis (b). (Ver apartado de Estudios de volumen cerebral en psicosis)..... | 42  |
| Figura 5. Lóbulos frontal y parietal divididos por localización y funciones.....                                                                                                                                            | 46  |
| Figura 6. Evolución cognitiva en pacientes con psicosis y controles .....                                                                                                                                                   | 53  |
| Figura 7. Ejemplo de una molécula de Glutación (GSH).....                                                                                                                                                                   | 56  |
| Figura 8. Diagrama de flujo de los participantes (individuos con PIT y controles) ...                                                                                                                                       | 71  |
| Figura 9. Ejemplo del método de segmentación y cuantificación basado en el sistema de cuadrícula proporcional Talairach .....                                                                                               | 76  |
| Figura 10. Dígitos en Orden Directo del WAIS-III .....                                                                                                                                                                      | 80  |
| Figura 11. <i>Trail Making Test</i> , Parte A (TMT-A).....                                                                                                                                                                  | 80  |
| Figura 12. Test de Stroop .....                                                                                                                                                                                             | 81  |
| Figura 13. Ejemplo Paradigma CPT .....                                                                                                                                                                                      | 81  |
| Figura 14. Dígitos Inversos del WAIS-III .....                                                                                                                                                                              | 82  |
| Figura 15. Letras y Números del WAIS-III .....                                                                                                                                                                              | 83  |
| Figura 16. <i>Trail Making Test</i> , Parte B (TMT-B) .....                                                                                                                                                                 | 83  |
| Figura 17. Test de fluidez verbal FAS .....                                                                                                                                                                                 | 84  |
| Figura 18. Test de fluidez verbal COWAT.....                                                                                                                                                                                | 85  |
| Figura 19. Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST) .....                                                                                                                                                      | 86  |
| Figura 20. Modelo explicativo del papel mediador.....                                                                                                                                                                       | 91  |
| Figura 21. Cambio en volumen cerebral como mediador en pacientes.....                                                                                                                                                       | 107 |
| Figura 22. Cambio en volumen cerebral como mediador en controles .....                                                                                                                                                      | 108 |

# INDICE DE TABLAS

|                                                                                                                                                                                                                         |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabla 1r. Modelo final predictivo del cambio en las medidas de volumen cerebral del lóbulo frontal izquierdo sobre el cambio en el rendimiento de la memoria de trabajo a los dos años de seguimiento .....             | 16  |
| Table 2s. Final prediction model of frontal left in brain volume change over change in working memory performance at two-year follow-up in early onset psychosis .....                                                  | 19  |
| Tabla 1. Clasificación tradicional de los síntomas y características de los trastornos psicóticos .....                                                                                                                 | 26  |
| Tabla 2. Criterios para diagnóstico de esquizofrenia según la clasificación DSM-V de la Asociación Americana de Psiquiatría .....                                                                                       | 27  |
| Tabla 3. Clasificación de los trastornos psicóticos en niños y adolescentes: Criterios por edad .....                                                                                                                   | 32  |
| Tabla 4. Pruebas para valorar la función de la atención sostenida .....                                                                                                                                                 | 47  |
| Tabla 5. Pruebas de memoria de trabajo .....                                                                                                                                                                            | 49  |
| Tabla 6. Pruebas para valorar las funciones ejecutivas .....                                                                                                                                                            | 51  |
| Tabla 7. Test Neuropsicológicos y variables usadas para evaluar el rendimiento cognitivo de las funciones asociadas a las ROIs de interés en el momento basal y a los 2 años de seguimiento .....                       | 78  |
| Tabla 8. Comparativa de las características clínicas y funcionales de aquellos sujetos con PIT que completaron vs los que no completaron las pruebas de neuroimagen y cognición en basal .....                          | 95  |
| Tabla 9. Características clínicas y sociodemográficas de pacientes adolescentes con un primer episodio y controles en el momento basal .....                                                                            | 97  |
| Tabla 10. Asociaciones y valor predictivo del cambio en las medidas de volumen cerebral sobre el cambio en la memoria de trabajo a los dos años de seguimiento en adolescentes con PIT .....                            | 100 |
| Tabla 11. Modelo final predictivo del cambio en las medidas de volumen cerebral sobre el cambio en el rendimiento cognitivo a los dos años de seguimiento ...                                                           | 101 |
| Tabla 12. Asociaciones y valor predictivo del cambio en las medidas de volumen cerebral sobre el cambio en la atención sostenida y las funciones ejecutivas a los dos años de seguimiento en adolescentes con PIT ..... | 102 |
| Tabla 13. Correlaciones entre el cambio en las medidas de volumen cerebral y el cambio de las medidas de cognición con los cambios en sintomatología y medicación antipsicótica en adolescentes con PIT .....           | 105 |

# RESUMEN

## DE LOS MICRO BIOMARCADORES MOLECULARES AL FUNCIONAMIENTO COGNITIVO: EL PAPEL MEDIADOR DE LOS CAMBIOS CEREBRALES ESTRUCTURALES EN LA RELACIÓN ENTRE ESTRÉS OXIDATIVO Y EL DESARROLLO COGNITIVO EN PSICOSIS DE INICIO TEMPRANO. UN ESTUDIO DE SEGUIMIENTO A DOS AÑOS.

**Introducción:** Psicosis es un término multidimensional que se caracteriza por la alteración del pensamiento y la percepción, impidiendo al individuo distinguir entre sí mismo y el mundo exterior.

Tradicionalmente, los síntomas psicóticos se han clasificado como síntomas positivos y negativos (Strauss and Carpenter 1974). Hoy en día la evidencia añade los síntomas cognitivos como centrales de la psicosis, habitualmente persistentes y mejores predictores del pronóstico funcional, sobre todo cuando su inicio es temprano. Por lo tanto, comprender la naturaleza y la evolución del funcionamiento cognitivo en este grupo de edad no solo puede arrojar luz sobre las alteraciones que predicen resultados funcionales importantes, sino también sobre las vías fisiopatológicas que conducen al inicio y mantenimiento de los trastornos psicóticos (Palmer et al. 1997).

La maduración cognitiva durante la adolescencia está modulada por la maduración cerebral. Nuestros propios estudios clínicos respaldan la existencia de un desarrollo alterado de las funciones cognitivas (Bombin et al. 2013), que ocurre en paralelo a una pérdida progresiva de sustancia gris en individuos con psicosis de inicio temprano a lo largo de los primeros años de evolución de la psicosis (Rapado-Castro et al. 2015; Arango et al. 2012), especialmente en las regiones frontoparietales del cerebro. No obstante, la relación directa entre estos procesos aún no se comprende completamente, por lo que, a día de hoy, todavía no se conocen los mecanismos biológicos subyacentes a los déficits cognitivos persistentes en psicosis.

Entre los diversos mecanismos alterados que se han postulado como posibles biomarcadores en psicosis, un número creciente de evidencias han dado un papel importante al estrés oxidativo como posible hipótesis a la etiología de estos trastornos (Dean et al. 2009; Kebir et al. 2017). En nuestra propia muestra de adolescentes con psicosis, la pérdida de volumen cerebral del lóbulo frontal se ha asociado con el estrés oxidativo, y en concreto con un déficit en los niveles de glutatión en el momento del primer episodio psicótico (PEP) (Fraguas et al. 2012). Además, el estrés oxidativo también se ha relacionado con déficits en el rendimiento cognitivo en nuestra muestra de adolescentes con un PEP (Martínez-Cengotitabengoa et al. 2014; Martínez-Cengotitabengoa et al. 2012).

**Objetivos:** El objetivo de este estudio ha sido explorar la relación entre los cambios en el volumen cerebral de sustancia gris frontal y parietal y los cambios en el rendimiento de las funciones cognitivas de orden superior —la atención sostenida, memoria de trabajo y las funciones ejecutivas— en adolescentes con un primer episodio psicótico y controles a lo largo de dos años. Asimismo, investigamos si la pérdida de volumen cerebral durante los dos primeros años tras el inicio de la psicosis actúa como mediador entre la relación

entre niveles basales más bajos de glutatión y los cambios en el funcionamiento cognitivo a los dos años de seguimiento.

**Material y Métodos:** Se examinó a una muestra de 98 controles sanos y 110 pacientes entre 7 y 17 años con un primer episodio psicótico como parte del estudio multicéntrico longitudinal CAFEPS (Castro-Fornieles et al. 2007). Se realizaron regresiones lineales por pasos hacia atrás por grupos (pacientes y controles) para examinar las asociaciones entre los cambios en volumen sustancia gris y el rendimiento cognitivo; correlaciones de Pearson y un análisis de mediación para explorar el impacto del estrés oxidativo.

**Resultados:** La muestra final incluyó 33 adolescentes con psicosis de inicio temprano (edad media: 15,82 años; rango 11–17) y 47 controles (edad media: 15,26 años; rango 13–17) pareados por edad, sexo o variables socioeconómicas.

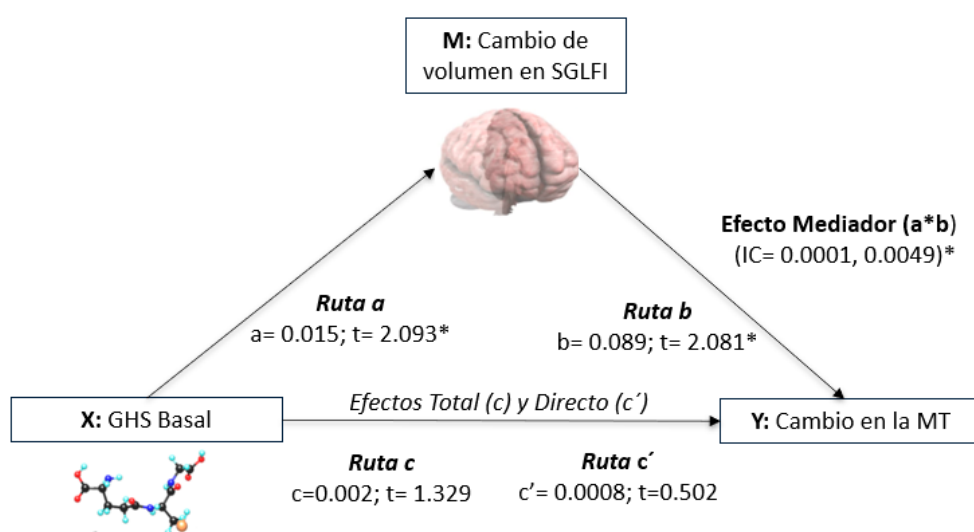
*Relación entre el cambio de volumen cerebral y el rendimiento cognitivo:* La disminución progresiva de volumen de sustancia gris frontal y parietal bilateral, junto con la edad, se asociaron significativamente con un peor rendimiento en la memoria de trabajo en adolescentes con psicosis de inicio temprano. Concretamente, el cambio de volumen (disminución) del lóbulo frontal izquierdo fue el mayor predictor del cambio (disminución) en la memoria de trabajo ( $B=0,107$ ;  $p=0,004$ )- ver tabla 1r. El modelo de regresión mostro que los cambios en el volumen frontal izquierdo explicaron el 18,9% de la varianza del cambio en memoria de trabajo independientemente de la edad. No se hallaron asociaciones significativas en el resto de las medidas cognitivas ni en el grupo control. Los resultados fueron independientes de la medicación antipsicótica o de los cambios en sintomatología.

**Tabla 1r.** Modelo final predictivo del cambio en las medidas de volumen cerebral del lóbulo frontal Izquierdo sobre el cambio en el rendimiento de la memoria de trabajo a los dos años de seguimiento:

| MODELO FINAL DE PREDICTORES: Cambio de volumen de SG en el LFI, Cambio de volumen de SG en el LFD, Cambio de volumen de SG en el LPI, Cambio de volumen de SG en el LPD y Edad. |       |                |                         |                         |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------|-------------------------|-------------------------|-------|
| Modelo                                                                                                                                                                          | R     | R <sup>2</sup> | R <sup>2</sup> Ajustada | Error Estándar Estimado |       |
| Resumen                                                                                                                                                                         | 0.554 | 0.318          | 0.272                   | 1.028                   |       |
| Modelo Final                                                                                                                                                                    | B     | Error estándar | Beta                    | t                       | p     |
| Cambio de volumen de SG en el LFI                                                                                                                                               | 0,107 | 0,034          | 0,49                    | 3,131                   | 0,004 |
| Edad                                                                                                                                                                            | 0,362 | 0,129          | 0,441                   | 2,815                   | 0,009 |

\* Variable Dependiente (VD), Sustancia Gris (SG).

*Relación entre los cambios cerebrales, niveles basales de glutatión y rendimiento en memoria de trabajo:* El análisis de mediación indicó que los cambios en el volumen de sustancia gris frontal izquierda mediaban la relación entre los niveles de glutatión en basal y el rendimiento de la memoria de trabajo en adolescentes con un primer episodio psicótico – ver figura 1r. El modelo mostró coeficientes significativos para la ruta a ( $a=0,015$ ;  $t=2,093$ ;  $p=0,046$ ) y la ruta b ( $b=0,089$ ;  $t=2,081$ ;  $p=0,048$ ), con un efecto indirecto significativo (IC 95%: 0,0001–0,0049). El modelo explicó el 24% de la varianza del rendimiento en la memoria de trabajo a los dos años del primer episodio psicótico. No se observaron estas asociaciones en el grupo control.



**Figura 1r.** El volumen de SGLFI como mediador en pacientes: Se presentan los coeficientes de trayectoria estandarizados medios junto con su estadístico t (coeficiente dividido entre su error estándar). GSH= Glutatión; SGLFI = Sustancia Gris del Lóbulo Frontal Izquierdo; MT= Memoria de Trabajo; IC = Intervalo de confianza. \* El nivel de significación se estableció en  $\alpha \leq 0.05$ .

**Conclusiones:** Los resultados destacan la relación entre los cambios de volumen fronto-parietales y el desarrollo de la memoria de trabajo en adolescentes con un primer episodio psicótico, modulado por la edad. Además, la disminución de volumen de sustancia gris del lóbulo frontal izquierdo actuó como mediador en la relación entre el estrés oxidativo en el momento del primer episodio y el rendimiento de la memoria de trabajo en adolescentes con psicosis a los dos años de seguimiento. Por lo tanto, es plausible que, a nivel micro molecular, estos niveles más bajos de glutatión en basal precedan a la pérdida de volumen cerebral macroestructural, lo que, a su vez, podría conducir al deterioro consecuente de las funciones cognitivas superiores; algo que pudimos demostrar en nuestro estudio. Estos resultados apuntan a una explicación biológica plausible que subyace a la "disrupción" del neurodesarrollo responsable del déficit en el rendimiento cognitivo observado en psicosis adolescente.

El hecho de que esta mediación solo se observe en individuos con psicosis y no en controles sugiere que el estrés oxidativo está asociado —o es inherente— a la enfermedad, afectando al volumen cerebral y al desarrollo cognitivo en esta población.

# SUMMARY

## FROM MICRO MOLECULAR TO FUNCTIONAL LEVELS: THE MEDIATING ROLE OF STRUCTURAL BRAIN CHANGES ON THE RELATIONSHIP BETWEEN OXIDATIVE STRESS AND COGNITIVE DEVELOPMENT IN EARLY-ONSET PSYCHOSIS. A TWO-YEAR FOLLOW-UP STUDY.

**Introduction:** Psychosis is a multidimensional term characterize by disturbances in thoughts and perception preventing individuals from distinguishing between themselves and their surrounding world.

Traditionally, psychotic symptoms have been classified as positive and negative (Strauss and Carpenter 1974). Nowadays, the evidence position cognitive symptoms as central features of psychosis typically persistent and stronger predictors of functional prognosis. Therefore, understanding the nature and evolution of cognitive functioning in this group of age may not only shed light on the impairments that predict important functional outcomes but also on the pathophysiological pathways leading to the onset and maintenance of psychotic disorders (Palmer et al. 1997).

Cognitive maturation during adolescence is modulated by brain maturation. Our own clinical studies support the existence of an altered development of higher cognitive functions (Bombin et al. 2013), which occurs in parallel with progressive grey matter loss in individuals with early-onset psychosis over time (Rapado-Castro et al. 2015; Arango et al. 2012), particularly in the fronto-parietal brain regions. However, the direct relationship among these processes is still not fully understood. Therefore, to date, it is still not known the biological mechanisms underlying the persistent cognitive deficits in psychosis.

Among the various altered mechanisms that have been proposed as potential biomarkers in psychosis, an increasing number of evidence highlighted oxidative stress as an important hypothesis in the etiology of these disorders (Kebir et al. 2017; Dean et al. 2009). In our sample of adolescents with psychosis, frontal lobe volume loss has previously been associated with oxidative stress and specifically with a deficit in glutathione levels at the onset of the first episode of psychosis (FEP) (Fraguas et al. 2012). Moreover, oxidative stress has also been linked to cognitive performance deficits in adolescents with FEP (Martínez-Cengotitabengoa et al. 2014; Martínez-Cengotitabengoa et al. 2012).

**Objectives:** The aim of this study is to explore the relationship between changes in frontal and parietal grey matter volume and changes in higher-order cognitive functions—specifically sustained attention, working memory, and executive functions—in adolescents with a first psychotic episode compared to healthy controls over two years of follow-up. We also investigated whether brain volume loss during the first two years after the onset of psychosis act as a mediator in the relationship between lower baseline glutathione levels and changes in cognitive performance at the two-year follow-up.

**Material and Methods:** A sample of 98 healthy controls and 110 patients aged 7 to 17 years with a FEP as part of the multicenter longitudinal study CAFEPS (Castro-Fornieles et al. 2007). Backward-stepwise linear regressions were performed separately for groups (patients and controls) to examine associations between grey matter volume changes and cognitive performance, and mediation analyses were conducted to explore the impact of oxidative stress in this process .

**Results:** The final subsample included 33 adolescents with EOP (mean age: 15.82 years; range 11–17) and 47 matched controls (mean age: 15.26 years; range 13–17), matched for age, sex, and socioeconomic variables.

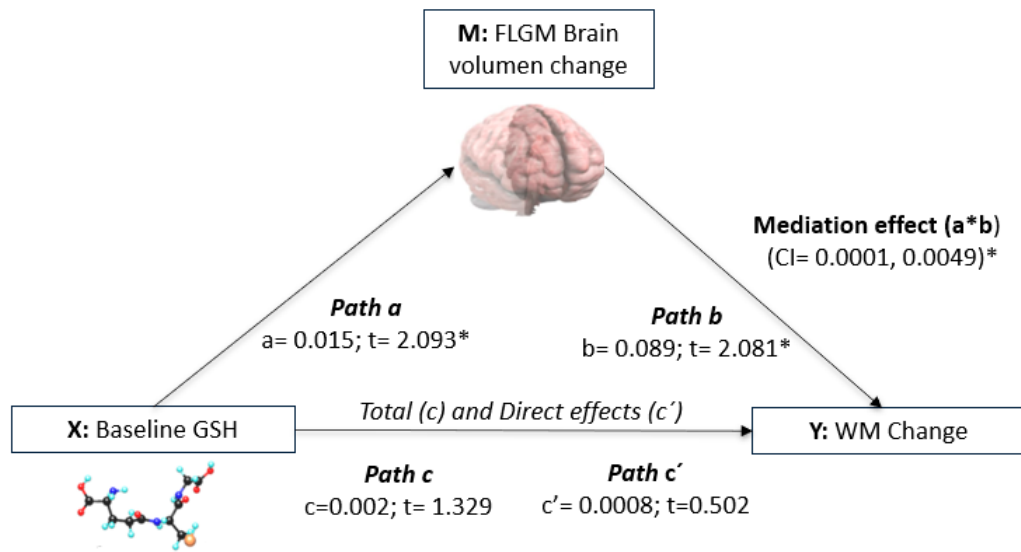
*Relationship between brain volume change and cognitive performance:* Progressive bilateral frontal and parietal GM volume reduction as a function of age, was significantly associated with poorer working memory performance in adolescents with early-onset psychosis. Specifically, brain volume change (reduction) in the left frontal lobe was the strongest predictor of the working memory change (decline) ( $B = 0.107$ ;  $p = 0.004$ ) — see Table 2s. The regression model showed that changes in left frontal brain volume explained 18.9% of the variance in working memory change independently of age. No significant associations were found in the other cognitive measures or in the control group. Results were independent of antipsychotic medication or changes in symptomatology.

**Table 2s.** Final prediction model of frontal left in brain volume change over change in working memory performance at two-year follow-up in early onset psychosis:

| FINAL MODEL. PREDICTORS: Change in Frontal Left GM Volume, Change in Frontal Right GM Volume, Change in Parietal Left GM Volume, Change in Parietal Right GM Volume, age. |       |                |                         |                                |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------|-------------------------|--------------------------------|-------|
| Model Summary                                                                                                                                                             | R     | R <sup>2</sup> | Adjusted R <sup>2</sup> | Standard Error of the Estimate |       |
|                                                                                                                                                                           | 0.554 | 0.318          | 0.272                   | 1.028                          |       |
| Model 4                                                                                                                                                                   | B     | Standard Error | Beta                    | t                              | p     |
| Change in Frontal Left GM Volume                                                                                                                                          | 0.107 | 0.034          | 0.490                   | 3.131                          | 0.004 |
| Age                                                                                                                                                                       | 0.362 | 0.129          | 0.441                   | 2.815                          | 0.009 |

\* Dependent variable (DV), gray matter (GM).

*Relationship between brain volume changes, glutathione baseline levels and working memory performance and mediation effects of oxidative stress on working memory performance over time in adolescent psychosis:* The mediation analysis carried out with the variables that were found to be significant in the previous step, showed that changes in frontal left grey matter volume mediated the relationship between baseline glutathione levels and working memory performance in adolescents with a first episode of psychosis – see Figure 2s. The model showed significant coefficients for path a ( $a = 0.015$ ;  $t = 2.093$ ;  $p = 0.046$ ) and path b ( $b = 0.089$ ;  $t = 2.081$ ;  $p = 0.048$ ), with a significant indirect effect (bias-corrected 95% CI: 0.0001–0.0049). The model explained 24% of the variance in working memory performance two years after the first psychotic episode. This association were not observed in the healthy control group.



**Figure 2s.** Brain volume change as a mediator in EOP. Mean standardized path coefficients are presented with their associated t statistic (coefficient divided by its standard error). CI = Confidence interval; GSH= Glutathione; FLGM = Frontal left grey matter; WM = Working memory. \* Significance was set at  $\alpha \leq 0.05$ .

**Conclusions:** Our results highlight the relationship between brain volume changes in fronto-parietal regions and the development of working memory function in adolescents with a first episode of psychosis as a function of age. In particular, changes in cortical volume in the frontal left lobe acted as a mediator on the relationship between oxidative stress at the time of the first episode and working memory function in adolescents with psychosis.

Therefore, it is plausible that this micro molecular lower baseline glutathione levels precede macro structural brain volume loss which in turn may lead to the consequent functional deterioration of higher cognitive functions; something we were able to sustain in our study. This results lead to a plausible biological explanation underlying the neurodevelopmental "disruption" resulting in decreased cognitive performance in adolescent psychosis.

The fact that the mediation was only found in individuals with psychosis and not controls, suggests that oxidative stress is associated with, or inherent to the illness, impacting on brain volume and cognitive development in this population.

# ABREVIATURAS

**AS:** Atención Sostenida

**CCI:** Coeficiente de Correlación Intraclase

**CAFEPS:** Estudio Longitudinal de Primeros Episodios Psicóticos en Niños y Adolescentes, *Child and Adolescent First-Episode Study*

**CI:** Cociente Intelectual

**CIE-10:** Clasificación Internacional de los Trastornos Mentales y del Comportamiento 10ª versión, de la Organización Mundial de la Salud, OMS

**CPT:** *Continuous Performance Test*

**DE / DS:** Desviación Estándar

**DLPF:** Dorsolateral Prefrontal

**DSM-IV:** Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales 4ª edición

**EAT:** Estado Antioxidante Total

**EIT:** Esquizofrenia de Inicio Temprano

**EOP:** Psicosis de inicio temprano, *Early Onset Psychoses*

**EOX:** Estrés Oxidativo

**FAS:** Test de Fluidez Verbal o Test de Asociación Controlada de Palabras

**FE:** Funciones Ejecutivas

**K-SADS-PL:** Entrevista diagnóstica semiestructurada *Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Present and Lifetime version*

**GPx:** Glutación Peroxidasa

**GRd:** Glutación Reductasa

**GSH:** Glutación

**GSSG:** Glutación Disulfuro

**GxE:** Relación genes-ambiente, *Gene-Environment interaction*

**K-SADS-PL:** *Kiddie-Schedule for Affective Disorders y Schizophrenia, Present and Lifetime version*

**LCR:** Líquido Cefalorraquídeo

**LF:** Lóbulo Frontal

**LFD:** Lóbulo Frontal Derecho

**LFI:** Lóbulo Frontal Izquierdo

**LP:** Lóbulo Parietal

**LPD:** Lóbulo Parietal Derecho

**LPI:** Lóbulo Parietal Izquierdo

**MT:** Memoria de Trabajo

**NI:** Neuroimagen

**NP:** Neuropsicológicas

**PANSS:** *Positive and Negative Syndrome Scale*. Escala del Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia

**PEP:** Primer Episodio Psicótico

**PIT:** Psicosis de Inicio Temprano

**RMN:** Resonancia Magnética Nuclear

**ROI:** Regiones de Interés

**SADS-C:** Escala de Síntomas Negativos, *Negative Symptom Scale*

**SB:** Sustancia Blanca

**SG:** Sustancia Gris

**SGLFI:** Sustancia Gris Lóbulo Frontal Izquierdo

**SNC:** Sistema Nervioso Central

**SPM2:** *Statistical Parametric Mapping*

**TAVEC:** Test de Aprendizaje Verbal de la Complutense

**TMT:** Test de Trazado, *Trail Making Test* (Tiene dos partes, A y B: TMT-A y TMT-B)

**VD:** Variable Dependiente o criterio

**VI:** Variable Independiente o predictora

**VIC:** Volumen intracraneal

**WAIS-III:** Escala de Inteligencia para adultos de Weschler 3ª Edición

**WCST:** Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin, *Wisconsin Card Sorting Test*

# 1. INTRODUCCION





# Capítulo 1

## INTRODUCCIÓN

### 1.1 DEFINICIÓN DE PSICOSIS

El constructo de psicosis constituye un término multidimensional que se puede asociar o bien a síntomas específicos (los denominados positivos y negativos, que se detallan más adelante); aplicarse a un estado mental caracterizado por una pérdida de contacto (Gutiérrez and González 2016a); o hacer referencia a un grupo de trastornos que se caracterizan por distorsiones en el juicio (Starling and Feijo 2018; Iveli, Brandi, and Molinari 2023) de la realidad.

Cuando nos referimos a la psicosis en su dominio sintomático, se trata de una experiencia, a menudo transitoria, en la que se alteran tanto la percepción del entorno (incluye los déficits en el procesamiento de la información o síntomas cognitivos), como el estado de ánimo y la conducta, incapacitando al individuo para distinguir entre sí mismo y el mundo que le rodea. Cuando hablamos de trastornos, la presencia de estas características se incluye dentro de los trastornos de la categoría del espectro de la esquizofrenia. Estos trastornos se caracterizan por la aparición de síntomas específicos que pueden aparecer aislados (episodio psicótico breve, o psicosis no especificada) o en el transcurso de episodios graves de trastornos mentales graves tales como la esquizofrenia o el trastorno bipolar o el trastorno depresivo mayor que son las denominadas psicosis afectivas (Gutiérrez and González 2016a); o algunas enfermedades médico/orgánicas (McClellan 2018a).

Tradicionalmente, los síntomas psicóticos se han clasificado como síntomas positivos -alucinaciones, delirios- (Hany and Rizvi 2025) y síntomas negativos -apatía, abulia, anhedonia- (Association 2014; Hany and Rizvi 2025). Hoy en día la evidencia señala que otros síntomas como la alteración del estado de ánimo -depresión, euforia- y los cognitivos – dificultades en el procesamiento de la información y razonamiento que también son descritos como centrales de la psicosis (Van Os, Kenis, and Rutten 2010; Hany and Rizvi 2025). Los déficits cognitivos son persistentes y predicen el pronóstico funcional mejor que los síntomas positivos (van Os and Kapur 2009; Brasso et al. 2021; Roux et al. 2024) – ver Tabla 1.

**Tabla 1.** Clasificación tradicional de los síntomas y características de los trastornos psicóticos (Adaptado de Van Os y Kapur 2009) (van Os and Kapur 2009):

| Síntomas y características de la psicosis |                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Síntomas Positivos                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alucinaciones</li> <li>- Delirios</li> </ul>                                                                                                                                                  |
| Síntomas Negativos                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Apatía o aplanamiento afectivo</li> <li>- Abulia o falta de motivación</li> <li>- Anhedonia o incapacidad para sentir placer</li> </ul>                                                       |
| Características del Humor                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Depresión</li> <li>- Euforia</li> </ul>                                                                                                                                                       |
| Características Cognitivas                | <p>Dificultad general del procesamiento de la información que incluye:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atención</li> <li>- Memoria de Trabajo</li> <li>- Funciones Ejecutivas</li> <li>- Aprendizaje y memoria</li> </ul> |

## 1.2 TIPOS DE PSICOSIS

Los sistemas de clasificación diagnóstica vigentes el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales - DSM-V la Clasificación Internacional de Enfermedades versión 10- CIE-10, definen la psicosis como una pérdida de fronteras del yo (Gutiérrez and González 2016b) y establecen una serie de criterios para delimitar la presencia o ausencia de estos cuadros. El DSM-V, en su apartado "*Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos*", engloba dentro de esta categoría los trastornos psicóticos que se definen por la presencia de anomalías en uno o más de los cinco dominios principales, que son: delirios, alucinaciones, pensamiento (o discurso) desorganizado, comportamientos anómalos (o catatónicos) y síntomas negativos.

El conjunto de trastornos psicóticos que engloban este apartado, y que el DSM-V reconoce, son los siguientes:

**Trastorno Delirante:** Presencia de uno (o más) delirios, fundamentados o no, con una duración de un mes o más. No cumple el criterio A para la esquizofrenia. Si se produjeran alucinaciones, no son importantes y están relacionadas con el tema delirante. Excepto por la presencia de estas ideas, la actividad y el funcionamiento no está muy alterado y el comportamiento no es extremadamente extravagante o extraño.

**Trastorno Psicótico Breve:** Se caracteriza por la presencia de al menos uno (o más) de los siguientes síntomas: (i) alucinaciones, (ii) delirios, (iii) discurso desorganizado y (iv) comportamiento muy desorganizado o catatónico. Al menos uno tiene que ser uno de los 3 primeros síntomas. La duración de la alteración es de al menos un día, pero inferior a un mes. Se produce un retorno completo al nivel de actividad premórbido.

**Esquizofrenia:** Se define por la presencia de dos o más de los síntomas característicos (Tabla 1) presentes durante un período significativo de al menos de un mes y al menos uno de ellos ha de ser un síntoma positivo (Tabla 1). La presencia de estos síntomas conlleva una disfunción social y por tanto la alteración en dos o más áreas de la vida o actividades del paciente. Estos signos de alteración han de persistir durante al menos 6 meses en los que se mantiene la presencia de al menos uno de los síntomas del criterio A (Tabla 2). Además, estos síntomas no se dan en el transcurso de un trastorno afectivo o del humor y se excluyen causas tóxicas o médicas, no guardando relación con un trastorno generalizado del desarrollo (Tabla 2).

**Trastorno Esquizofreniforme:** Cumple criterios para el diagnóstico de esquizofrenia excepto por la duración de los síntomas, cuya interferencia y aparición en la vida del paciente es inferior a seis meses.

**Trastorno Esquizoafectivo:** Se presenta en algún momento y de forma simultánea con los síntomas del criterio A (Tabla 2) para la esquizofrenia, un episodio mayor del estado de ánimo (depresivo mayor o maníaco). Estos síntomas del humor se mantienen durante una parte importante del trastorno, donde, además, las ideas delirantes o alucinaciones se dan durante al menos 2 semanas sin la presencia de estos síntomas del humor.

**Trastorno del espectro de la esquizofrenia no especificado y otros trastornos psicóticos:** Esta se aplica a presentaciones en las que predominan los síntomas característicos de un trastorno del espectro de la esquizofrenia y otro trastorno psicótico que causan malestar clínicamente significativos o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes para el funcionamiento, pero que no cumplen todos los criterios para el diagnóstico. Se utiliza en situaciones en las que el clínico opta por no especificar el motivo del incumplimiento de los criterios e incluye presentaciones en las que no existe suficiente información para hacer un diagnóstico más específico.

**Tabla 2.** Criterios para diagnóstico de esquizofrenia según la clasificación DSM-V de la Asociación Americana de Psiquiatría -*American Psychiatric Association, 2013-* (Association 2014)

| Criterios para diagnóstico de esquizofrenia según la clasificación DSM-V para la Esquizofrenia |                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Criterio A:                                                                                    | Dos (o más) de los síntomas siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de tiempo durante un período de un mes (o menos si se trató con éxito). Al menos uno de ellos ha de ser (1), (2) o (3) (Ver tabla 1) |
| Criterio B:                                                                                    | Cuando comienza en la infancia o la adolescencia, fracasa la consecución del nivel esperado de funcionamiento interpersonal o académico.                                                                                                |

| Criterios para diagnóstico de esquizofrenia según la clasificación DSM-V para la Esquizofrenia |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Criterio C:                                                                                    | Los signos continuos del trastorno persisten durante un mínimo de seis meses. Este período de seis meses ha de incluir al menos un mes de síntomas (o menos si se trató con éxito) que cumplan el Criterio A (es decir, síntomas de fase activa) y puede incluir períodos de síntomas prodrómicos o residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos del trastorno se pueden manifestar únicamente por síntomas negativos o por dos o más síntomas enumerados en el Criterio A presentes de forma atenuada (p. ej., creencias extrañas, experiencias perceptivas inhabituales). |
| Criterio D:                                                                                    | Se han descartado el trastorno esquizoafectivo y el trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas porque 1) no se han producido episodios maníacos o depresivos mayores de forma concurrente con los síntomas de fase activa, o 2) si se han producido episodios del estado de ánimo durante los síntomas de fase activa, han estado presentes sólo durante una mínima parte de la duración total de los períodos activo y residual del trastorno.                                                                                                                                      |
| Criterio E:                                                                                    | El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga o medicamento) o a otra afección médica.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Criterio F:                                                                                    | Si existen antecedentes de un trastorno del espectro del autismo o de un trastorno de la comunicación de inicio en la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se hace si los delirios o alucinaciones notables, además de los otros síntomas requeridos para la esquizofrenia, también están presentes durante un mínimo de un mes (o menos si se trató con éxito).                                                                                                                                                                                                                   |

La cuestión de si la esquizofrenia y el trastorno bipolar forman parte de un continuo o son trastornos distintos sigue siendo un desafío para las investigaciones (Dines et al. 2024). Investigadores han propuesto un enfoque dimensional, que plantea que la esquizofrenia y el trastorno bipolar representan extremos dentro de un mismo continuo (Angst and Gamma 2002; van Os and Kapur 2009; Jablensky 2012). Aun que esquizofrenia y el trastorno bipolar comparten algunas características, los datos actuales indican que se trata de enfermedades diferentes. Las variaciones, aunque no siempre evidentes, en aspectos como la genética, las imágenes cerebrales, el pensamiento y la evolución de los síntomas apoyan esta separación (Dines et al. 2024). Aun así, hay puntos en común tales como la presencia de síntomas psicóticos cuando estos se producen en el transcurso de la enfermedad bipolar y una complejidad que sugiere que ambas condiciones podrían tener bases biológicas similares (Xenaki et al. 2024; Stilo and Murray 2019).

En el caso de los Trastorno Bipolar y trastornos relacionados - Trastorno Bipolar tipo I, tipo II, ciclotímico, trastorno bipolar y trastorno relacionado inducido por sustancias/ medicamentos, debido a otra afección médica, o no especificado-, el DSM-V y el trastorno depresivo mayor ofrecen la posibilidad de especificar si se acompaña con síntomas

psicóticos, considerándolos, así como psicosis afectivas. Los más frecuentes son el trastorno bipolar tipo I en fase maníaca (en el 70% de los casos) y el tipo II en fase depresiva (Gutiérrez and González 2016a).

Los trastornos del estado del ánimo que pueden llegar a cursar con síntomas psicóticos son los siguientes:

**El trastorno bipolar:** Es un trastorno del estado de ánimo que se caracteriza por alternar episodios maníacos, mixtos o hipomaníacos con episodios depresivos.

Un episodio maníaco es un estado de ánimo extremo que dura al menos una semana, caracterizada un aumento de la actividad, euforia, irritabilidad o expansividad. Suele ir acompañado de otros síntomas característicos como hablar rápido, tener fuga de ideas, delirios de grandeza, disminución de la necesidad de dormir, distracción, comportamiento impulsivo y en ocasiones también labilidad.

Un episodio mixto se caracteriza por la presencia de varios síntomas prominentes maníacos y varios depresivos que ocurren simultáneamente o se alternan muy rápidamente (de un día a otro o en el mismo día). Los síntomas deben incluir un estado de ánimo alterado consistente con un episodio maníaco y / o depresivo (es decir, estado de ánimo deprimido, disfórico, eufórico o expansivo) y estar presentes la mayor parte del día, casi todos los días, durante un período de al menos 2 semanas. a menos que se reduzca mediante una intervención de tratamiento.

El episodio hipomaniaco: es la manifestación de la manía en estado leve. Los síntomas no son lo suficientemente graves como para causar un deterioro marcado en el funcionamiento. Tiene una duración de al menos 4 días consecutivos presente la mayor parte del día.

El episodio depresivo: se caracteriza un estado en el que hay disminución del interés en las actividades rutinarias casi todos los días durante un período de al menos dos semanas. Otros síntomas son sentimiento de vacío, pérdida de placer, cambios en el apetito o el sueño, agitación psicomotora o retraso, fatiga, sentimientos de culpa inútil o excesiva o inapropiada, desesperanza, dificultad para concentrarse y tendencias suicidas.

**Trastorno bipolar tipo I con síntomas psicóticos:** Se cumplen los criterios para el diagnóstico de trastorno bipolar con la aparición de uno o más episodios maníacos o mixtos y, además, hay presencia de ideas delirantes o alucinaciones. Con una duración de al menos una semana (a no ser que haya habido intervención de tratamiento).

**Trastorno bipolar tipo II con síntomas psicóticos:** Se define por la aparición de unos o más episodios hipomaníacos y al menos uno depresivo y con presencia de delirios o alucinaciones durante el episodio.

**Trastorno depresivo mayor con síntomas psicóticos:** Se caracterizan por un estado de ánimo depresivo sensación de vacío o pérdida de placer. Disminución del interés en las actividades rutinarias, casi todos los días durante un período de al menos dos sema-

nas acompañado por otros síntomas como dificultad para concentrarse, sentimientos de inutilidad o culpa excesiva o inapropiada, desesperanza, pensamientos recurrentes de muerte o suicidio, cambios en el apetito o el sueño, agitación, disminución de la energía o fatiga. También puede aparecer síntomas cognitivos, conductuales o neurovegetativos que afectan significativamente la capacidad del individuo de funcionar.

### 1.3 PSICOSIS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Los trastornos psicóticos suelen aparecer en la adolescencia (Insel 2010; Paus, Keshavan, and Giedd 2008) o a principios de la adultez (Paus, Keshavan, and Giedd 2008). En niños menores a 6 años, esta psicopatología no ha sido descrita (McClellan and Stock 2013). Al rededor del 11-18% de los pacientes con psicosis su primera experiencia ha aparecido antes de los 18 años (Fis and Gumustas 2018; McClellan and Stock 2013; McClellan 2018b) y a este grupo de edad se les denomina "Psicosis de inicio temprano" (PIT), sin embargo, el ratio más común de aparición está entre los 15 y los 30 años de edad (Fis and Gumustas 2018; Gutiérrez and González 2016a; McClellan and Stock 2013) con el pico de edad álgido es a los 20,5 años (Solmi et al. 2022). Los casos más graves, se han descrito como un inicio insidioso en la infancia, probablemente con mayor carga genética y con menos influencia de factores ambientales (Gogtay 2008) y se corresponden en gran parte a trastornos del espectro de la esquizofrenia, que por lo general se asocian a una peor pronóstico (Baeza et al. 2024; Parellada et al. 2015; Coulon et al. 2020; Immonen et al. 2017), peor ajuste premórbido, mayor probabilidad de mostrar comportamientos bizarros y síntomas negativos primarios (ver tabla X) (Yang, Longo, et al. 2022; Jacobson et al. 2010; Zhang et al. 2024), mayores síntomas cognitivos (Rajji, Ismail, and Mulsant 2009; Jacobson et al. 2010; Zhang et al. 2024) y mayores alteraciones estructurales (Burke et al. 2008; Jacobson et al. 2010). Además, tienen mayor prevalencia de anomalías del desarrollo incluyendo retraso mental y trastornos generalizados del desarrollo (Bakalar et al. 2009).

Dichos cuadros, generalmente se clasifican según el estadio del desarrollo en el que aparecen los primeros síntomas; (i) Psicosis de inicio muy temprano (la aparición de los síntomas se produce antes de los 13 años), (ii) Psicosis de inicio temprano (PIT) (entre 13 y 18 años) y (iii) Psicosis de inicio típico (de los 20 a los 25 años) y las de inicio tardío (de los 30 en adelante) (ver tabla 3) (Gutiérrez and González 2016a). El estadio evolutivo en que aparecen los primeros síntomas es importante ya que el curso y pronóstico de estos trastornos en este grupo de edad están afectados por los procesos maduracionales y del neurodesarrollo característicos de cada etapa (Arango 2011; Insel 2010; Reimherr and McClellan 2004) y pueden condicionar las manifestaciones sintomáticas, emocionales, cognitivas y comportamentales de los trastornos psicóticos y por tanto pueden llegar a comprometer el diagnóstico. Tener en cuenta la edad de los pacientes al evaluar los síntomas prodrómicos puede ayudar a los clínicos a intervenir con la mayor precisión, reducir el periodo de la psicosis no tratada y mejorar la respuesta al tratamiento (Baeza et al. 2024; Weiss et al. 2024; Joa et al. 2009). Estudios sugieren que una remisión temprana de los síntomas positivos es más común en pacientes cuyo inicio de la psicosis ocurre en la edad adulta, en comparación con aquellos cuyo inicio se da durante la adolescencia (Veru et al. 2016). Esta diferencia podría ser aún más significativa en personas con diag-

nóstico de trastornos del espectro esquizofrénico (Veru et al. 2016), con periodos de enfermedad no tratada bajos (Baeza et al. 2024). Se ha demostrado que la duración de la enfermedad no tratada (DUP) puede tener efectos detrimentales a nivel neurobiológico (McGlashan 2006; Anderson et al. 2014) asociándose a un peor pronóstico (Perkins et al. 2005; Albert and Weibell 2019).

Así, debido a los procesos maduracionales de este grupo de pacientes y la heterogeneidad e inespecificidad de los síntomas en estos grupos de edad se produce una gran inestabilidad diagnóstica en el momento de la aparición de las primeras manifestaciones sintomatológicas (Werry, McClellan, and Chard 1991; McClellan and Stock 2013; Hollis 2000; Menezes and Milovan 2000; Addington, Chaves, and Addington 2006; Fraguas et al. 2008), algo que aún hoy en día constituye un importante tema de debate. Factores importantes, que dificultan el estudio de estos trastornos en niños y adolescentes son:

- En primer lugar, **la inespecificidad de los síntomas:** genera como consecuencia que haya cierta controversia entre los expertos a la hora de diagnosticar un trastorno psicótico como la esquizofrenia y el trastorno bipolar en este grupo de edad, sobre todo por las implicaciones categoriales y de "etiquetado" que conllevan los diagnósticos. Los criterios diagnóstico para la esquizofrenia y los trastornos psicóticos son los mismos para niños y adolescentes como para los adultos (McClellan and Stock 2013). Son trastornos en niños y adolescentes poco comunes y, precisamente porque es un momento evolutivo muy vulnerable, se necesita una evaluación diagnóstica muy cuidadosa (Starling and Feijo 2018) seguida de una especial caracterización neurobiológica en el ámbito de la investigación, que es sobre lo que versa el desarrollo de este trabajo.
- En segundo lugar y como consecuencia del primero, **la dificultad diagnóstica:** es importante tener en cuenta la etapa de desarrollo en la que se encuentran con el fin de situar los distintos tipos de comportamiento que vamos a evaluar. Conductas que para una determinada edad pueden ser normales (ej. tener un amigo invisible a los 5 años con quien el niño habla y juega) tienen una interpretación distinta a otras edades (por ejemplo, hablar con un amigo invisible a los 15 años) (Rapado Castro 2009). El conocimiento de las distintas etapas del desarrollo es, por tanto, fundamental en la evaluación de los trastornos psiquiátricos en niños y adolescentes (Hönigl 2005).
- En tercer lugar y como consecuencia del segundo, **la tasa de diagnóstico es baja:** sólo los casos más graves reciben atención médica. La "*tolerancia del desajuste*" de los padres hacia los episodios o los síntomas prodrómicos son considerados como una fase normal del desarrollo del adolescente. Por ejemplo, forma parte normal del desarrollo del niño el habla descarrilada, las asociaciones libres y el pensamiento mágico e ilógico, pero es algo que disminuye a partir de los 6-7 años. También son frecuentes hasta los 6 años la presencia de alucinaciones transitorias en relación con estrés o ansiedad. Estas alucinaciones suelen ser de tipo visual o táctil, nocturnas y benignas y su contenido suele ser en relación con miedos normales para la etapa del desarrollo como son los temas de monstruos (Dhossche et al. 2002; Soutullo 2003). Después de los 7

años el pensamiento ilógico y las asociaciones libres son poco frecuentes por lo que los síntomas psicóticos en este grupo de edad pueden ser secundarios a problemas médicos, otros trastornos y/o al uso fármacos como los antihistamínicos, estimulantes o incluso descongestionantes.

- En cuarto lugar y como consecuencia del tercero, dada la dificultad de identificación, **los tamaños muestrales de los estudios suelen ser pequeños:** Las consideraciones éticas que rodean estos estudios, por tratarse de menores, son más estrictas que el caso de los adultos; lo que en algunos casos ha frenado el desarrollo de los estudios (Waslick, Greenhill, and Berger 2000; Remschmidt 2001).

En este sentido, hemos de ser especialmente cuidadosos con las variaciones en la narración de los síntomas, con la calidad del relato o con la temporalidad de los síntomas y si se producen tras un evento puntual (Tabla 3).

**Tabla 3.** Clasificación de los trastornos psicóticos en niños y adolescentes: Criterios por edad (Journal of the American Academy of Child and Adolescent psychiatry, 2018) (McClellan and Stock 2013; McClellan 2018b)

|                                      |                                                             |                                                              |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Edad y Estadio del Desarrollo</b> | <i>Psicosis infanto-juvenil o de inicio temprano (PIT):</i> | <i>Psicosis de inicio muy temprano: antes de los 13 años</i> |
|                                      |                                                             | <i>Psicosis de inicio temprano (PIT): 13-18 años</i>         |
|                                      | <i>Psicosis de inicio típico</i>                            | <i>Psicosis de inicio típico: 18 (-20)-25 años</i>           |
|                                      | <i>Psicosis de inicio tardío</i>                            | <i>Psicosis de inicio tardío: de los 25 años en adelante</i> |

## 1.4 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS PSICOSIS

La epidemiología global de las psicosis es poco conocida en general, y esto puede ser debido a: (i) la falta de estudios sistemáticos, que en su mayoría son en población adulta; (ii) la problemática en la metodología, (iii) la calidad de los estudios, (iv) las dificultades en el diagnóstico y/o (v) los datos insuficientes (Gutiérrez and González 2016a). No es una categoría rígida, sino el extremo más grave de un continuo psicótico con manifestaciones sutiles en hasta un 20% de la población general (Van Os, Kenis, and Rutten 2010). Entre el 5–8% de personas en población general pueden tener ideas paranoides leves o experiencias psicóticas transitorias sin llegar a un diagnóstico clínico (van Os and Kapur 2009; Van Os, Kenis, and Rutten 2010; Iveli, Brandi, and Molinari 2023; Starling and Feijo 2018). El 25% de los jóvenes con ultra riesgo de psicosis padece un primer episodio psicótico (PEP) a los 3 años de seguimiento (Cannon et al. 2008). La transición a esquizofrenia ocurre cuando estos síntomas se hacen frecuentes, intensos, y funcionalmente incapacitantes. Las fuentes de información son esenciales para la estimación precisa de la prevalencia de los trastornos psicóticos (Moreno et al. 2007). La prevalencia de psicosis en general, se sitúa en torno al 1%, con algunas variaciones y entre estudios y poblaciones (McClellan and Stock 2013; McClellan 2018b; McGrath 2006) habiendo diferencias por países (McGrath 2006; Charlson et al. 2018).

El estudio *“Treated Incidence of Psychotic Disorders in the Multinational EU-GEI Study”* (2018) proporciona la estimación más reciente y comparable de incidencia de trastornos psicóticos a nivel internacional, algo que no se actualizaba desde los años 80 (Jongsma et al. 2018). Analiza 17 áreas geográficas de seis países: Inglaterra, Francia, Italia, Países Bajos, España y Brasil. El estudio se llevó a cabo entre 2010 y 2015 como parte del proyecto EU-GEI *European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions*. El propósito principal fue estimar la incidencia de trastornos psicóticos y examinar cómo factores individuales (edad, sexo, pertenencia a minorías étnicas) y del entorno (la calidad de las viviendas, el desempleo y los hogares unipersonales) influyen en la variación de dicha incidencia entre distintas regiones (Jongsma et al. 2018). Una muestra de 2.774 personas entre 18 y 64 años de edad que presentaron un PEP no orgánico mostró una incidencia general de 21.4 por cada 100.000 personas al año, esto se traduce en 12.9 millones de personas/año en situación de riesgo de padecer un trastorno psicótico, aunque confirma que el riesgo no es uniforme, sino que varía según perfil demográfico (edad, género, etnia) y condiciones socioambientales locales (ver figura 1). Esta cifra en términos absolutos se considera relativamente baja, sin embargo, es altamente relevante dado que los trastornos psicóticos son graves, crónicos y con alto impacto personal y social y genera una importante carga global en términos de discapacidad (Charlson et al. 2018). Además, hay que tener en cuenta que la incidencia no representa a todos los que tienen el trastorno, sino solo a quienes fueron tratados por primera vez durante ese período. Después de controlar por edad, sexo y estatus étnico, se observó una variación de hasta 8 veces en la incidencia entre diferentes áreas, siendo más baja en Santiago de Compostela, España (6.0 por 100.000) y más alta en París, Francia (46.1 por 100.000) siendo más alta en hombres jóvenes entre 18 y 24 años. Este estudio evidencia que la incidencia de trastornos psicóticos tratados en adultos varía significativamente según factores personales y del entorno. La mayoría de las personas con esquizofrenia viven en países desarrollados, encabezado por China, seguido por los países bajos en

Europa. Algunos de los datos más bajos se dan África subsahariana, el norte y medio este de África, sin embargo, estos datos pueden ser debido a la falta de estudios y datos longitudinales en estos países. En 2016, un estudio global "*Global Burden Disease*" (GBD) estima que 21 millones de personas en el mundo tienen esquizofrenia. La prevalencia de la esquizofrenia en población general ha pasado de 13.1 millones de personas en 1990 a 20.9 en 2016 (Charlson et al. 2018). Este trastorno se inicia en población adolescente y adultos jóvenes, culminando alrededor de los 40 años y a partir ahí desciende (Charlson et al. 2018). En línea con Kelleher et al., (2012) que plantea que los síntomas psicóticos no solo se presentan en adultos con trastornos psicóticos como la esquizofrenia, sino que también pueden ocurrir en niños y adolescentes de la población general (Kelleher et al. 2012). Estos síntomas no siempre indican un trastorno clínico, pero se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades mentales en el futuro, incluyendo esquizofrenia, trastornos afectivos y suicidio (Kelleher et al. 2012).

Los trastornos psicóticos antes de los 6 años no se han establecido (McClellan 2018a; McClellan and Stock 2013) y antes de los 13 años son enfermedades raras (McClellan 2018a; Velligan and Rao 2023; Driver et al. 2020); cuya prevalencia se estima en 1:10.000 niños (Werry 1992) si bien parece aumentar a medida que aumenta la edad (Kelleher et al. 2012), siendo la frecuencia más alta entre los 13 y los 17 años (Werry 1992) y se acentúan las diferencias por género (Baldwin et al. 2005). La Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2024, estima que la prevalencia de la esquizofrenia en adolescentes entre 15 y 19 años es del 0,1% (Metrics and Evaluation 2021) pero la de los síntomas está en torno al 5% (Kelleher and Cannon 2011; Kelleher et al. 2012). Estudios en población de alto riesgo de psicosis en niños y adolescentes sugieren que está aumentando la prevalencia, sin embargo, el porcentaje epidemiológico no (Fusar-Poli 2017); esto podría deberse a los problemas diagnóstico en esta población, anteriormente mencionados (Gutiérrez and González 2016a). Los diagnósticos que se dan con más frecuencia a los niños y adolescentes que presentan alucinaciones y/o delirios son: trastornos del humor, trastornos esquizoafectivos y esquizofrenia (Lohr, Birmaher, and Clinics 1995; Volkmar and Psychiatry 1996). En la fase maníaca del trastorno bipolar tipo I el 70% de los casos suele ir acompañado de síntomas psicóticos (Gutiérrez and González 2016a). Un meta-análisis del año 2019 ha cifrado la tasa de prevalencia del trastorno bipolar pediátrico en un 3,9% (Van Meter, Moreira, and Youngstrom 2019). Estos datos sugieren que la prevalencia de los trastornos bipolares en muestra pediátrica ha aumentado, sin embargo, los estudios más recientes se han asociado con tasas más bajas (Parry, Allison, and Bastiampillai 2021). Estos datos han podido ser debidos a la heterogeneidad de las técnicas, a una metodología más avanzada o la dificultad diagnóstica en las que no ha diferenciado por tipos de trastorno bipolar (i.e. bipolar tipo I, bipolar tipo II y bipolar no especificado).

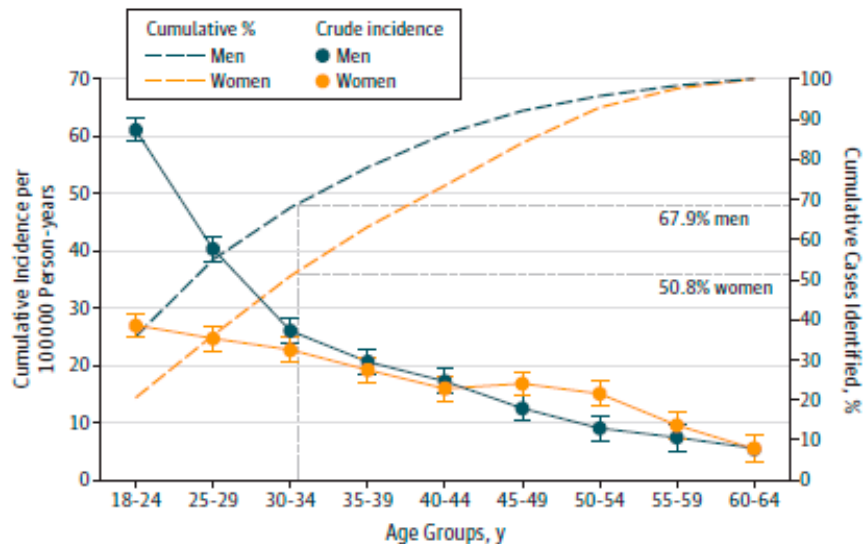
Parece que su prevalencia en la adolescencia se estima similar a la prevalencia descrita en adultos; un 1% (Ulloa et al. 2000). A diferencia de los adultos, en que la prevalencia por género resulta equiparable (Charlson et al. 2018), antes de la adolescencia es más frecuente en chicos que en chicas siendo la proporción 2:1 (Lohr, Birmaher, and Clinics 1995; Giordano et al. 2021) -ver figura 1.

En un estudio en la Unidad de Psiquiatría Infantil y Adolescente de la Clínica Universidad de Navarra, se encontró una prevalencia del 4% de pacientes con diagnóstico del trastorno bipolar y un 27% de otros trastornos del humor en un total de 714 pacientes de entre 5-18 años que acudieron a la consulta entre 2000 y 2004 (Soutullo et al. 2005). La prevalencia de síntomas psicóticos en el trastorno bipolar pediátrico oscila entre un 16% y un 87,5% según los estudios y la edad de los pacientes (Pavuluri, Herbener, and Sweeney 2004).

Una revisión sistemática de Kelleher et al. en 2012, incluyendo 19 artículos finales, sugiere que la prevalencia de los síntomas psicóticos en población de entre 9 y 12 años es del 17% y entre 13 y 18 años del 7.5%, estos hallazgos indican que los síntomas psicóticos son relativamente comunes en la infancia y disminuyen en la adolescencia (Kelleher et al. 2012). La disminución de la prevalencia con la edad sugiere que muchos de estos síntomas pueden ser transitorios o reflejar procesos normales del desarrollo y aunque muchos niños y adolescentes experimentan síntomas psicóticos sin desarrollar un trastorno, la presencia de estos síntomas puede indicar un mayor riesgo de desarrollar trastornos mentales en el futuro lo que supone un aumento del riesgo de ser diagnosticado de psicosis (Kelleher et al. 2012). Poulton et al. (2000) demostraron con una cohorte longitudinal que los adolescentes que informaron tener síntomas psicóticos a los 11 años presentaban un riesgo de entre 5 y 16 veces mayor de desarrollar un trastorno psicótico a los 26 años (Poulton et al. 2000). Posteriormente, Welham et al. (2009) también demostraron que las alucinaciones auditivas auto informadas a los 14 años predecían tasas más altas de psicosis en la adultez (Welham et al. 2009). Estos datos están en línea con el estudio realizado por Amminger et al., (2011) en el que dice que entre el 11-18% de las personas diagnósticas con psicosis afirman haber tenido su primer síntoma antes de los 18 años (Amminger et al. 2011). Hay que subrayar la importancia de que la presencia de estos síntomas psicóticos se ha asociado, a su vez, a un gran número de psicopatologías no psicóticas, especialmente con comorbilidad con depresión y trastornos del Eje-I (Rössler et al. 2011; Kelleher et al. 2012). Los últimos estudios muestran que el trastorno depresivo con síntomas psicóticos tiene una prevalencia del 0,35% al 1%, sin embargo, en los rangos más altos está la población de mayor edad (Jääskeläinen et al. 2018).

En un importante estudio sobre psicosis en una consulta de psiquiatría infantil y adolescente con una muestra de 2.031 pacientes con edades comprendidas entre 5 y 21 años; 90 (4,5%) de los pacientes que acudían a consulta tenían síntomas psicóticos, principalmente (80%) alucinaciones auditivas. Además, el 41% de los 90 pacientes con psicosis tenían depresión mayor, el 24% trastorno bipolar, el 21% depresión subsindrómica (un total de 86% de psicosis afectiva), y el 14% tenían esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (Ulloa et al. 2000).

A pesar de las recientes encuestas en la población general han encontrado prevalencias más bajas de trastornos psicóticos en niños y adolescentes no podemos pasar por alto su impacto significativo debido a la gravedad de los síntomas y el mal pronóstico. La esquizofrenia se posiciona en el puesto n.º 12 del ranking de enfermedades más inhabilitantes del mundo (Charlson et al. 2018).



**Figura 1.** Incidencia bruta global de los trastornos psicóticos por edad y género en 2018 (Jongsma et al. 2018).

## 1.5 ETIOPATOGENIA DE LA PSICOSIS

La esquizofrenia se ha asociado con alteraciones biomoleculares, estructurales y funcionales en el cerebro, cuya patogénesis aún no se comprende del todo (Driver et al. 2020).

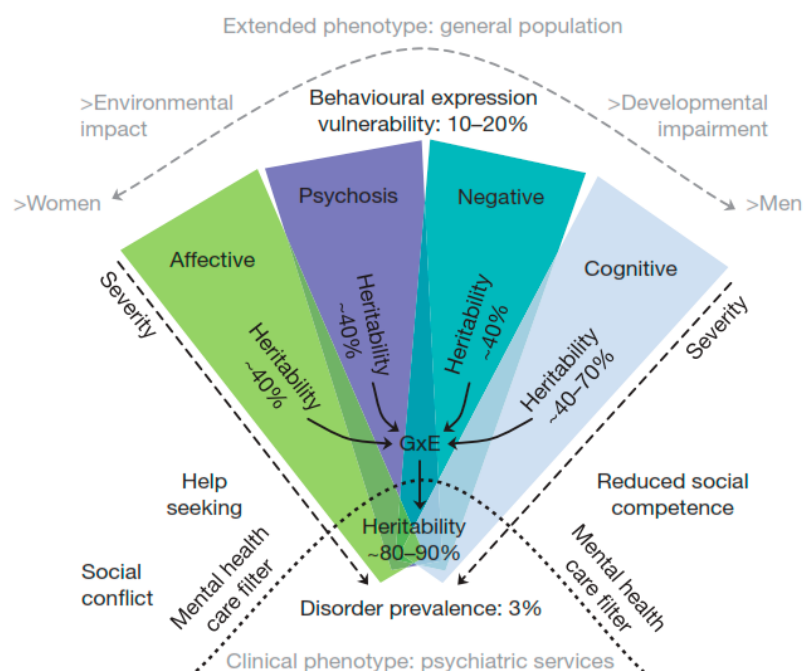
Diversos autores resaltan la importancia de estudiar la etiología de la psicosis (Kelleher et al. 2012; Polanczyk et al. 2010) en vista de la elevada prevalencia de síntomas psicóticos en la población general, su asociación con un mayor riesgo de trastornos psicóticos en etapas posteriores y la comorbilidad de un PEP con múltiples trastornos mentales (Strålin and Hetta 2021).

Desde la perspectiva **vulnerabilidad-estrés**, el inicio de la psicosis, está precedido por muchos años de múltiples anomalías en los procesos biológicos (Strålin and Hetta 2021) que se iniciarían como una predisposición (vulnerabilidad) de factores microbiológicos ligados a la genética que combinados con acontecimientos vitales estresantes desencadenan los síntomas prodrómicos de la psicosis y el origen de la psicosis (Zubin and Spring 1977; Nuechterlein et al. 1994; Van Os, Kenis, and Rutten 2010; Loewy et al. 2019; Linscott and van Os 2010). A nivel genético, todavía no se ha logrado identificar ningún genotipo específico para los trastornos del espectro de la esquizofrenia (Ambalavanan et al. 2016). La teoría poli-genética la más aceptada (Xenaki et al. 2024; Pantelis et al. 2014; Kahn 2020; Coyle, Ruzicka, and Balu 2020) y sigue sin ser suficiente (Stilo and Murray 2019) para explicar el desarrollo y la evolución sintomática.

Algunos autores postulan que la esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico grave que surge de una interacción compleja entre factores genéticos y ambientales durante el desarrollo neurológico – ver figura 2.

No se trata de una dicotomía entre genética y ambiente, sino de su interacción (GxE: *gene-environment interaction*), especialmente durante periodos críticos del desarrollo ce-

rebral (Van Os, Kenis, and Rutten 2010) como es la adolescencia en la que se puede dar la coocurrencia de distintos factores ambientales ligados a cambios en el neurodesarrollo que pueden dar lugar a la expresión sintomática. Desde la perspectiva **del neurodesarrollo**, ésta postula por una parte, como causante de la enfermedad un desarrollo cerebral alterado (Arango 2002; Karlsgodt et al. 2008; Schmitt, Falkai, and Papiol 2023). La persona que padece esquizofrenia o un trastorno psicótico se debe a unas agresiones al cerebro que producen alteraciones dinámicas durante el desarrollo cerebral que ocasionan una trayectoria alterada, presente mucho antes de la aparición del primer síntoma – ver figura 4 (Kahn et al. 2015). Estas alteraciones además interactúan con alteraciones neuroquímicas que interrumpen el desarrollo normal evolutivo (Kahn 2020; Kahn et al. 2015; Marder and Cannon 2019). Particularmente, las últimas investigaciones apoyan la hipótesis que anomalías genéticas que reducen la eficacia de las enzimas que metabolizan el glutatión (GSH) están implicadas en los mecanismos que contribuyen al desarrollo de la enfermedad (Gysin et al. 2007; Gysin et al. 2011; Xin et al. 2016; Do et al. 2009; Tomic et al. 2006; Gravina et al. 2011; Rodríguez-Santiago et al. 2010; Lavoie et al. 2017). Otros estudios a su vez, han identificado modificaciones epigenéticas relacionadas con el GSH en personas vulnerables que más tarde desarrollaron psicosis (Kebir et al. 2017).



**Figura 2.** Complejidad del fenotipo del trastorno psicótico en la investigación etiológica (Van Os, Kenis, and Rutten 2010). La figura ilustra cómo se entiende actualmente el trastorno psicótico como un conjunto complejo de dimensiones sintomáticas.

De este modo, la interacción entre una vulnerabilidad genética puede llevar a las alteraciones neuroquímicas (como el GSH) que junto con los factores ambientales desencadenan los síntomas prodrómicos de la psicosis. Arango et al, (2012), sugiere que "La psicosis tiene un efecto tóxico sobre el cerebro" que provoca cambios neuroanatómicos en este grupo de sujetos coincidiendo con la aparición de la enfermedad (Arango et al. 2012).

Las malformaciones neuroanatómicas ocasionan una trayectoria cerebral alterada, presente mucho antes de la aparición del primer síntoma (Kahn et al. 2015) e interrumpen el desarrollo normal evolutivo (Kahn 2020; Kahn et al. 2015; Marder and Cannon 2019). Estudios han documentado una pérdida progresiva de volumen cerebral desde las etapas iniciales del trastorno como un proceso patológico activo de la posible neurotoxicidad o alteraciones neurobiológicas en la adolescencia asociadas a la enfermedad, unidas a una poda sináptica o dendrítica excesiva, que perturba la conectividad neuronal normal (Rapoport and Gogtay 2011; Pontillo et al. 2021; Rambaud, Marzo, and Chaumette 2022). Por este motivo, el cerebro comenzaría a sufrir alteraciones estructurales, más pronunciadas de lo que sería esperable para su edad en ausencia de los síntomas e impiden un neurodesarrollo evolutivo normal, comprometiendo de manera persistente sus propiedades morfológicas (McCutcheon, Reis Marques, and Howes 2020).

## Capítulo 2

# CEREBRO Y NEUROIMAGEN

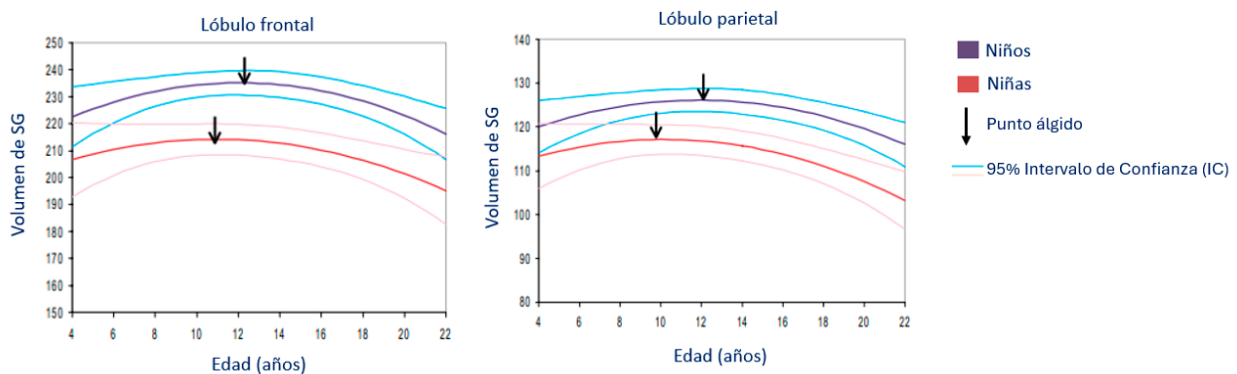
### 2.1 DESARROLLO CEREBRAL

El inicio de los trastornos psicóticos en la adolescencia coincide con una etapa de grandes cambios y reorganización a nivel de desarrollo; lo que incluye no solo cambios emocionales, comportamentales y funcionales, sino fundamentalmente cerebrales. Así, la fisiopatología de estos trastornos se entiende cada vez más como el resultado de en los cambios madurativos que se producen en el cerebro en el contexto de la adolescencia (Driver et al. 2020; Gogtay et al. 2004; Fortea et al. 2025; Le Bouc et al. 2022; Gogtay 2008). La comprensión de la base de estos trastornos, por tanto, requiere un conocimiento exhaustivo de cómo está organizado el desarrollo del cerebro.

El entendimiento del desarrollo del cerebro humano, durante la segunda mitad del siglo XX, era restringido, en gran parte debido a la disponibilidad limitada de cerebros humanos post-mortem de distintas edades. Hasta hace poco tiempo se pensaba que el cerebro en la adolescencia era ya maduro y no experimentaba grandes cambios. En consecuencia, gran parte de la evidencia científica provenía de estudios realizados animales. En los primeros experimentos con animales empezaron en 1950 mostraron que las regiones sensoriales del cerebro se desarrollaban hasta pasado el nacimiento, periodo durante el cual la estimulación ambiental parecía ser crucial para el desarrollo cerebral y perceptual normal (Hubel and Wiesel 1962). No obstante, en los últimos 20 años, los avances en neuroimagen, en particular en técnicas como la resonancia magnética nuclear (RMN) han transformado de forma significativa el estudio del desarrollo cerebral humano. En 1970 la investigación post-mortem reveló que áreas determinadas del cerebro como el cortex prefrontal continuaba su desarrollo pasado la niñez (Huttenlocher 1979; Huttenlocher et al. 1982). Estas nuevas metodologías han posibilitado la observación y el seguimiento de cambios estructurales a lo largo del tiempo, lo cual ha impulsado un crecimiento acelerado en este área de investigación y, como consecuencia, hoy en día sabemos que el proceso madurativo cerebral pasa por varias etapas (Blakemore 2012; Giedd et al. 1999; Giedd 2004; Casey, Jones, and Hare 2008):

- **Proliferación sináptica:** Nos situamos en los 9-10 años (madurez infantil). El cerebro empieza otra vez a generar sinapsis y hay mayor densidad sináptica en el cortex prefrontal, este proceso se denomina "*sinaptogénesis*". En sujetos sanos, el volumen de sustancia gris (SG) cortical parece aumentar durante la infancia, alcanzando niveles máximos en la pubertad siendo a los 12 años en varones y a los 11 años en mujeres (Blakemore 2012), después de lo cual disminuye gradualmente; este es el caso sobre todo de los lóbulos frontales y parietales, pero no lóbulos temporales (Giedd 2004; Giedd et al. 1999) que se desarrolla cerca de los 16 años mientras que en el lóbulo occipital continua aumentando hasta los 20 años (ver figura 3). Este es el punto máximo de densidad sináptica en las regiones prefrontales cerebrales.

- **Mielinización y fortalecimiento de las vías nerviosas:** se produce una conducción saltatoria más rápida, más eficaz. Los axones del cortex frontal están bien mielinizados hasta la adolescencia (PI 1967). Hacia los 14 años en el cerebro hay mayor volumen de sustancia blanca (SB) y menor de sustancia gris (SG); lo contrario pasa hacia los 9 años, donde hay mayor volumen de SG que sustancia blanca (Barnea-Goraly et al. 2005). Esto se interpreta como una transmisión más rápida del impulso nervioso y por tanto de la información neural.
- **Purga sináptica:** Se multiplican las conexiones y las posibilidades. Las que no sirven acaban eliminándose y sólo se quedan aquellas que son beneficiosas. Es un proceso de limpieza de conexiones sinápticas. Sólo se van a conservar aquellas conexiones que se utilicen. El cerebro se hace más eficiente. Este proceso no se lleva a cabo al mismo tiempo. Primero se produce la proliferación sináptica en la región subgranular del cortex prefrontal en la niñez, después en la adolescencia y termina por la purga sináptica consecuencia de la eliminación y como forma de reestructuración sináptica y reorganización neuronal (Zecevic and Rakic 2001; Huttenlocher 1979; Woo et al. 1997). La purga sináptica es fundamental para el establecimiento de una buena red neuronal, consiguiendo mayor efectividad del funcionamiento cerebral (Blakemore 2012). Esta plasticidad neuronal es un mecanismo continuo y adaptativo que guía el desarrollo normal del cerebro desde etapas tempranas y que tiene repercusiones duraderas en el desarrollo cognitivo (Stiles 2000).



**Figura 3.** Desarrollo de sustancia gris (SG) según edad y sexo en sujetos sanos (Giedd et al. 1999).

En relación a las áreas cerebrales, maduran a velocidades distintas. Las primeras estructuras cerebrales que alcanzan la maduración son las que se corresponden con áreas occipitales; las últimas son aquellas que se sitúan en torno a las órbitas oculares del lóbulo frontal, el córtex frontal y la corteza dorsolateral prefrontal, que se ocupa de las funciones ejecutivas. Los estudios sobre las conexiones entre los lóbulos frontal y parietal han destacado su papel en diversas funciones cognitivas vinculadas a la atención, la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas. Cada área cerebral tiene una funcionalidad específica y son, por orden de desarrollo:

## Desarrollo del lóbulo parietal

El desarrollo del lóbulo parietal comienza en etapas muy tempranas, destacándose especialmente en las zonas superiores y posteriores encargadas del procesamiento somatosensorial, las cuales se encuentran entre las primeras áreas corticales en madurar. La percepción táctil mejora de forma gradual con la edad, con avances notables entre los 8 y 12 años. En este intervalo, se observa el desarrollo de la lateralidad con una mayor precisión al usar la mano dominante, mientras que la coordinación de la mano no dominante presenta una alta variabilidad (Scharoun and Bryden 2014).

## Desarrollo del lóbulo frontal

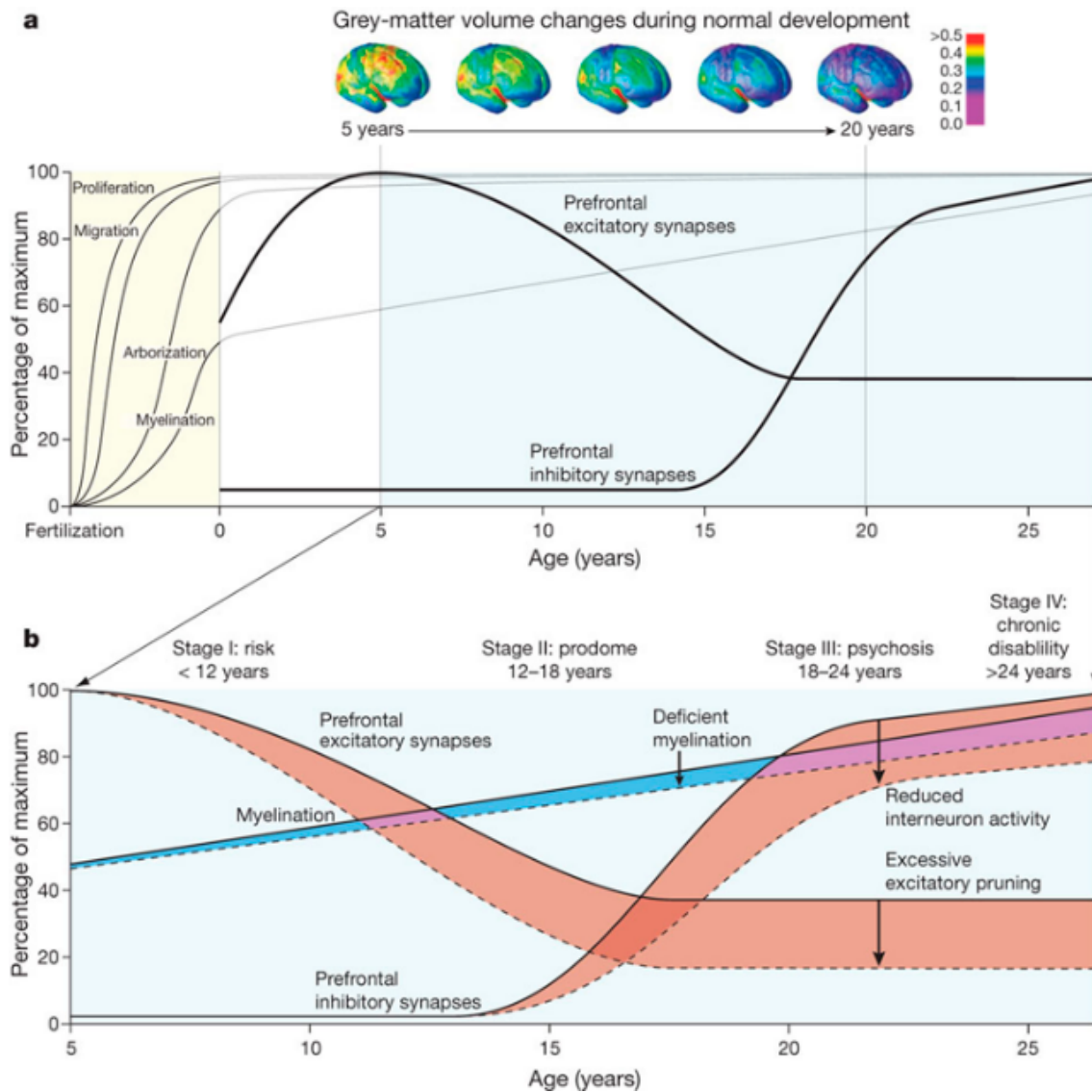
El lóbulo frontal es el centro neurálgico del cerebro y el área que más tiempo tarda en desarrollarse. Su pico álgido de desarrollo es a los 11 años en chicas y a los 12 en chicos (Giedd 2004) y experimenta una maduración prolongada que se extiende hasta la adultez temprana (Arain et al. 2013). Constituye 2/3 partes del cerebro total (Chayer and Freedman 2001) y es el encargado de decidir la conducta motora apropiada en cada situación. Este lóbulo, está implicado en numerosos procesos cognitivos (Carlén 2017; Genovesio, Wise, and Passingham 2014; Hampshire et al. 2012), como las funciones ejecutivas, la atención, la memoria y memoria de trabajo (Carlén 2017; Genovesio, Wise, and Passingham 2014). Los lóbulos frontales se dividen en regiones motora, premotora y prefrontal. El concreto, la región prefrontal se encarga de analizar el contexto y dar respuestas adecuadas a él (Passingham and Wise 2012). El área dorsolateral prefrontal es especialmente importante ya que las investigaciones apuntan que es donde se centran tres de las esferas cognitivas (atención, memoria de trabajo y funciones ejecutivas) (Glahn et al. 2005; Chayer and Freedman 2001; Minatogawa-Chang et al. 2009). Curiosamente, en la corteza frontal, la corteza prefrontal dorsolateral madura en último lugar, coincidiendo con su mielinización posterior, lo que demuestra que la poda de mielinización a menudo puede ocurrir en paralelo (Gogtay et al. 2004).

Mientras que las funciones del lóbulo frontal y parietal se refieren a los comportamientos específicamente asociados a esta región, se ha propuesto un enfoque conexionista en el que la integración entre la corteza frontal y otras conexiones subcorticales hacia otras áreas del cerebro, como el lóbulo parietal, representa un sustrato fisiológico más preciso para explicar dichas funciones (Cummings 1993; Le Bouc et al. 2022). Cada función podría desglosarse en subprocesos más básicos, los cuales son los que probablemente mantienen una correspondencia más estrecha con la actividad neuronal. En consecuencia, los avances recientes en el estudio de las funciones frontales han impulsado un cambio gradual desde una perspectiva reduccionista de localización específica del cerebro hacia un enfoque conexionista, según el cual las alteraciones se comprenden mejor como el resultado de redes funcionales dañadas o desconectadas (Le Bouc et al. 2022).

La maduración cerebral reflejada en la pérdida progresiva de SG sigue un patrón no lineal con un aumento en la pre-adolescencia seguido de una disminución en la post-adolescencia y ordenado. Primero se ven afectadas las cortezas parietales dorsales, sobre todo las áreas sensoriomotoras cercanas a la línea media del cerebro. A partir de ahí, el proceso avanza hacia la corteza frontal, se extiende por la corteza parietal y occipital y, en

último lugar, llega a la corteza temporal. Los polos frontal y occipital muestran cambios tempranos, pero dentro del lóbulo frontal la corteza dorsolateral prefrontal es la última en madurar, lo que ocurre hacia el final de la adolescencia. En este lóbulo, el desarrollo progresa de atrás hacia adelante: comienza en la corteza motora primaria, continúa hacia las circunvoluciones frontales superior e inferior y culmina en la corteza prefrontal (Gogtay et al. 2004).

Este orden no es casual: refleja la relación entre maduración cerebral y desarrollo cognitivo. Primero se consolidan las funciones más básicas, como las motoras y sensoriales; después, aquellas ligadas a la orientación espacial, el lenguaje y la atención (lóbulos parietales superiores e inferiores); y finalmente, las funciones ejecutivas más complejas, como la planificación, la regulación de la atención y la coordinación motora fina, dependientes de los lóbulos frontales – ver figura 4.



**Figura 4.** Proceso de neurodesarrollo infantil y adolescente y cambios en la sustancia gris en sujetos sanos (A) y comparación con sujetos con psicosis (B). La barra de escala muestra la cantidad de SG representados mediante una escala de colores (rojo a rosa: más SG, azul: pérdida de SG) (Gogtay 2008). (Insel 2010)

## 2.2 ESTUDIOS DE VOLUMEN CEREBRAL EN PSICOSIS

Los cambios cerebrales estructurales tienen importantes implicaciones para comprender el comportamiento adolescente y para desarrollar diagnósticos acertados e intervenciones que apoyen un desarrollo adecuado (Blakemore 2012) y por tanto debemos tener un conocimiento exhaustivo de qué pasa durante este periodo.

Los hallazgos de la neuropatología y, más recientemente, de la genética respaldan la hipótesis de la poda sináptica, propuesta por primera vez por Feinberg en 1982 (Feinberg 1982) y apoyada por los estudios más recientes en genética en esquizofrenia (Trubetskoy et al. 2022) que sugieren que tales cambios en las sinapsis/pérdida de sinapsis explicarían la pérdida de SG cerebral (Gogtay et al. 2004). En los trastornos psicóticos y en particular en esquizofrenia, la pérdida progresiva de SG es un dato altamente establecido (Insel 2010; van Haren et al. 2008). La esquizofrenia de inicio temprano (EIT), cuya edad media de aparición ronda los 13 años, se caracteriza por una marcada pérdida de SG en el lóbulo parietal, que avanza durante la adolescencia siguiendo un patrón de maduración de atrás hacia adelante (Huttenlocher 1979). En contraste, la esquizofrenia de inicio en la edad adulta —la forma más frecuente— se vincula principalmente con déficits en regiones frontales y temporales, que maduran más tarde (Huttenlocher and Dabholkar 1997; Feinberg 1982; DeLisi et al. 1995). Estos patrones de pérdida acelerada de SG que se describen en esquizofrenia en adultos jóvenes aportan evidencia sobre la reducción del volumen de SG cerebral como una característica estructural distintiva en la esquizofrenia, reforzando la hipótesis del neurodesarrollo de esta patología (Zipursky et al. 1998; Gur et al. 1998). En estos estudios, demostraron que pacientes con esquizofrenia, incluso aquellos sin tratamiento previo con neurolépticos, presentan una disminución significativa en el volumen total de SG en comparación con controles sanos, siendo esta reducción más acentuada en hombres que en mujeres (Gur et al. 1998). Además, aunque estas alteraciones no se correlacionaron directamente con la gravedad de los síntomas psicóticos, sí mostraron asociaciones positivas con el rendimiento cognitivo y el funcionamiento premórbido, especialmente en mujeres, lo que sugiere la hipótesis del neurodesarrollo como origen de la enfermedad. En su investigación posterior Gur et al., (2000), profundizaron en las regiones prefrontales, encontrando reducciones específicas en las subregiones dorsolateral y orbital de la corteza prefrontal (Gur et al. 2000). Estas reducciones se diferenciaron también por sexo: los hombres mostraron mayor afectación en la región dorsomedial, mientras que en las mujeres las reducciones fueron más pronunciadas en las regiones orbitales, asociándose con síntomas negativos y peores indicadores funcionales. Ambas investigaciones coinciden en que estas alteraciones cerebrales no son producto del tratamiento farmacológico, sino que están presentes desde etapas tempranas del trastorno, indicando una alteración estructural cerebral previa o paralela al inicio clínico de la esquizofrenia (Gur et al. 1998; Arango and Kahn 2008; Arango et al. 2012; Pantelis et al. 2003; Pantelis et al. 2009; Pantelis et al. 2005; Rapado-Castro et al. 2015; Sun, Phillips, et al. 2009). Esta pérdida de SG se mantiene a los 2 años seguimiento sugiriendo que existen cambios progresivos en la estructura cerebral, particularmente en las regiones frontal, prefrontal y temporal (Gur et al. 1998; Seidman et al. 1994).

Estos cambios se han señalado a su vez en adolescentes con esquizofrenia de inicio temprano (EIT) (Thompson et al. 2001) y PIT (Arango and Kahn 2008; Rapado-Castro et al.

2015) junto con un aumento alterado de líquido cefalorraquídeo (LC) y por tanto un aumento en el volumen ventricular (Rapoport and Gogtay 2011; Gogtay 2008).

Aunque algunos estudios en EIT han revelado la presencia cambios progresivos durante un período de 2 a 3 años con déficits de SG en el lóbulo prefrontal o un aumento ventricular comparado con los sujetos sanos (Arango and Kahn 2008; Bakalar et al. 2009; Reig, Moreno, et al. 2009; Douaud et al. 2009; Arango et al. 2012), pocos estudios longitudinales han investigado los posibles cambios estructurales que ocurren en el cerebro de los adolescentes durante los primeros años después de la aparición de un primer episodio psicótico (PEP) y los resultados obtenidos, entre los distintos grupos de investigación al respecto, no han sido consistentes. Los diagnósticos, la edad de inicio y la duración del trastorno pueden haber contribuido a los resultados inconsistentes en dichos estudios.

Un estudio de 2 años y medio de seguimiento de imágenes cerebrales comparando los controles sanos y pacientes con psicosis no especificada y EIT encontró una mayor reducción de volumen de SG en el grupo con EIT, que sugiere que la pérdida de volumen cortical es más evidente en EIT que en comparación con otras psicosis de inicio temprano (Gogtay 2008). En otro estudio longitudinal con el mismo grupo, 9 niños con trastorno bipolar I se compararon con 8 niños con psicosis atípica y un grupo control sano igualado; las trayectorias cerebrales mostraron un patrón similar (Gogtay 2008). Por último, los pacientes varones con EIT (edad media, 15,8 años) mostraron mayor pérdida progresiva de volumen de SG y un aumento de volumen de líquido cefalorraquídeo (aumento ventricular) en los lóbulos frontales, independientemente de un diagnóstico de seguimiento de la SZ o trastorno del espectro esquizofrénico (Reig, Moreno, et al. 2009). Se han descrito previamente cambios de volumen cerebral específicamente en áreas frontal y parietal en la muestra de nuestro grupo CAFEPS, en la que individuos con psicosis de inicio temprano (PIT) presentaron una mayor pérdida de volumen de SG que los controles, durante los dos años posteriores al inicio de los síntomas psicóticos (Arango et al. 2012; Rapado-Castro et al. 2015). Dentro de esta muestra, concretamente estos cambios ocurrieron se hicieron particularmente evidente en regiones fronto-parietales del hemisferio izquierdo (Arango et al. 2012; Rapado-Castro et al. 2015).

Así, en términos generales, se evidencia una mayor pérdida de volumen de SG en pacientes pediátricos con psicosis es mayor que en controles. Esta pérdida más evidente en pacientes con SZ que en pacientes con BP (Arango, Fraguas, and Parellada 2014). Siendo la pérdida de sustancia gris progresiva y paralela a lo largo de los dos primeros años del trastorno en ambos sexos (Figura 1) (Rapado-Castro et al. 2015; Sporn et al. 2003; Keller et al. 2003). El menor tamaño del volumen de SG cerebral en el momento basal de los pacientes en comparación con los controles sugiere una interrupción en el neurodesarrollo (Figura 2), que parece anterior al PEP, por lo que podría ser interpretada la psicosis como una alteración del neurodesarrollo y con ello suponen una visión profundamente diferente de la manera tradicional en que se ha entendido la psicosis (proceso degenerativo), abriendo un campo nuevo para la prevención y la cura del trastorno (Insel 2010; Arango, Fraguas, and Parellada 2014). Sin embargo, los mecanismos microbiológicos que subyacen a esta pérdida de volumen estructural son claros todavía.

## Capítulo 3

# NEUROPSICOLOGIA DE LA PSICOSIS

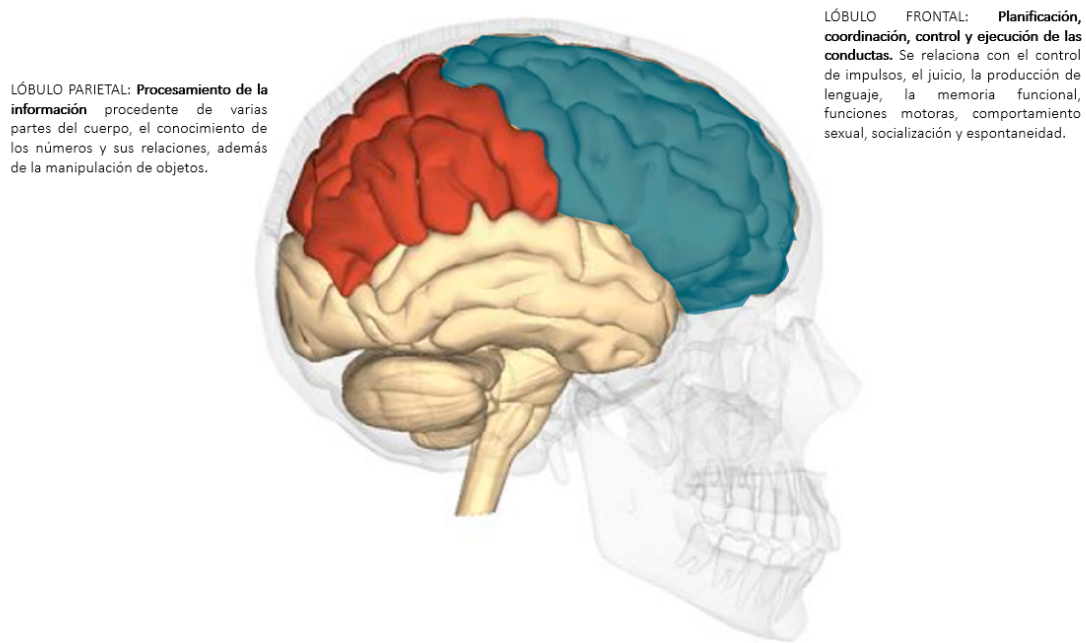
### 3.1 INTRODUCCIÓN A LA COGNICIÓN Y FUNCIONES COGNITIVAS DE ORDEN SUPERIOR

Sobre los cambios en la estructura cerebral se asientan los cambios en los procesos de pensamiento o cognición. Hoy en día, la cognición se entiende como un concepto amplio que incluye múltiples procesos y funciones cerebrales (Carlén 2017). En este sentido, la cognición se define como el efecto y la acción de conocer. Se basa en una serie de procesos a través de los cuales la información sensorial se transforma, reduce, elabora, almacena, recupera y utiliza.

El estudio de las relaciones entre funcionamiento cognitivo y desarrollo cerebral se ha desarrollado en su mayor parte a través de la neuropsicología, que nace de la confluencia entre la medicina, la neurología y la psicobiología o psicología fisiológica en el estudio común de los efectos del daño cerebral en la conducta. El paradigma neurocognitivo concibe ciertas correspondencias entre las estructuras cerebrales y diversas modalidades de comportamiento.

Luria (1984) ya introdujo el concepto de unidad funcional de programación, regulación y verificación de la conducta, asociada a la actividad de los lóbulos frontales (Luria 1984). El estudio e investigación de las bases neurobiológicas de la cognición es de especial transcendencia en las neurociencias. Desde mediados del siglo XIX se empezaron a describir las relaciones entre determinadas áreas cerebrales y los procesos cognitivos con pacientes con lesiones que presentaban los sujetos en una zona cerebral concreta. Estos estudios presentaban muchas limitaciones, siendo la principal la correspondencia del área de interés del investigador. Más tarde los avances en investigación con animales permitieron estudiar procesos cognitivos más complejos. El gran salto en el conocimiento de las bases neurobiológicas se dio a través de la neuroimagen. La neuroimagen estructural (Tomografía Axial Computarizada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN) permitió estudiar las lesiones de los sujetos post-mortem, lo que mejoraba la calidad de los estudios y las conclusiones eran más fiables.

Dentro de esta disciplina, la neuropsicología infantil en concreto, tiene como objeto relacionar el desarrollo de las funciones mentales o cognitivas con las estructuras cerebrales subyacentes en maduración y/o lesionadas (Narbona 2000). La dificultad inherente a la neuropsicología infantil se debe al hecho de que la maduración cerebral presenta una expresividad clínica menos específica en cuanto a localización, y una plasticidad cerebral y neuronal correspondiente (Narbona 1987). La problemática actual surge de la necesidad de establecer un plan terapéutico que pueda aunar distintos aspectos implicados en el desarrollo y mantenimiento de los trastornos psiquiátricos que cursa con una afectación cognitiva notable.



**Figura 5.** Lóbulos frontal y parietal divididos por localización y funciones.

El desarrollo de la función cognitiva desempeña un papel vital en la capacidad del individuo para relacionarse con el mundo. Las investigaciones realizadas hasta la fecha han descrito que el desarrollo de las funciones cognitivas de orden superior comienza en la infancia tardía y ocurre de manera más notable y decisiva a lo largo de la adolescencia (De Luca et al. 2003; Lezak 2004) un período de alta plasticidad cerebral que ofrece oportunidades para intervenciones positivas, pero también implica una mayor vulnerabilidad a factores ambientales negativos; lo que la convierte en una etapa crítica para el desarrollo cognitivo (Fuhrmann, Knoll, and Blakemore 2015). En particular, las funciones cognitivas superiores comprenden las capacidades mentales necesarias para "formular metas, planificar la manera de lograrla y llevar adelante ese plan de manera eficaz" (Lezak 2004). Estas funciones cognitivas superiores engloban procesos o funciones cognitivas como la Vigilancia / Atención sostenida (AS), la memoria de trabajo (MT) y las funciones ejecutivas (FE). Estas funciones, de las que más tarde hablaremos específicamente, se han asociado tradicionalmente al desarrollo del lóbulo prefrontal (Figura 3) alcanzan su desarrollo máximo a diferentes edades, siendo la AS a los 12-15 años, la MT de 15 a 19 años y la FE a mediados de los 20 años (De Luca et al. 2003).

En términos generales, resulta muy complicada la valoración exclusiva de una función específica por la implicación de las distintas funciones en la mayor parte de los procesos cognitivos. Debido a que diferentes investigadores han considerado tradicionalmente las funciones ejecutivas como un constructo unitario, diverso y conexionista, su medición se ha convertido en un asunto complejo. Las últimas investigaciones han demostrado, por ejemplo, que la memoria de trabajo se correlaciona positivamente con el *control de la atención* y el control de la atención está estrechamente relacionada con la capacidad de mantener la atención -atención sostenida- y controlar las respuestas (Kotlyusov et al. 2023) u otras investigaciones es las que la memoria de trabajo y las

funciones ejecutivas miden aspectos en común con la atención (McCabe et al. 2010). Es cierto que en neuropsicología es difícil por tanto encontrar valoraciones "puras", pero sí aproximadas o en las que se valora de forma predominante de cada una de las distintas funciones cognitivas.

Las pruebas cognitivas evalúan funciones, procesos o habilidades cognitivas identificando aquellas preservadas y afectadas. A continuación, se presentan, por orden de complejidad e importancia, las áreas de funcionamiento o dominios cognitivos examinados en relación al lóbulo frontal y las características de la exploración neuropsicológica, así como las pruebas comúnmente empleadas.

## La Atención

La atención constituye la función más básica y principal que permite la recepción de la información y estímulos relevantes necesarios para la activación de las distintas funciones y procesos superiores. Es un término amplio con múltiples significados, resultado de la interacción de funciones como la vigilancia, la concentración, la motivación, la orientación y la exploración. En la práctica clínica tradicional, se distinguen cinco subtipos de atención; Atención sostenida, focalizada, selectiva, alternante y dividida (Sohlberg and Mateer 1987, 1989).

En términos generales, podemos decir que la atención mantiene la dirección de la actividad de un sujeto sobre un determinado tipo de estímulo o tarea a lo largo del tiempo (atención sostenida, asociada a la activación del hemisferio derecho (Chayer and Freedman 2001) y concretamente del lóbulo frontal (Rueckert and Grafman 1996) y permite seleccionar entre múltiples y cambiantes estímulos eliminando las interferencias (atención selectiva; sea focalizada sobre un solo tipo de información o dividida entre varias informaciones o tareas. Clave para inhibir estímulos irrelevantes y relacionada con el lóbulo orbitofrontal (Cohen et al. 1988; Johanssen et al. 1997; Stuss et al. 1982) o atención dividida que requiere activación frontal derecha (Chayer and Freedman 2001).

La atención sostenida es necesaria para un buen rendimiento las demás funciones cognitivas superiores y la evaluación de esta función puede hacerse, entre otras, mediante las pruebas que se enumeran en la Tabla 4:

**Tabla 4.** Pruebas para valorar la función de la atención sostenida.

| Nombre del Test                                                                                   | Edades  | Componente         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------|
| Continuous Performance Test, CPT-II (Conners, 2000).                                              | 6 - 17  | Atención sostenida |
| Subtest de dígitos en orden directo, WAIS-III (Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS-III; 1997) | 16 - 94 | Atención sostenida |
| Test de Stroop, partes 1 y 2 (Golden, 2001)                                                       | 7 - 80  | Atención sostenida |
| Test de Trazado, Parte A (Reitan, 1985)                                                           | 18 - 90 | Atención sostenida |

Hay varios procesos que activan y guían la atención; 1) *Paradigma de búsqueda guiada*, pretende medir la habilidad para guiar la atención en función de una representación interna. Cuando el sujeto intenta buscar el objeto que contiene ciertas características, mecanismos de control "*top-down*" se encargan de resaltar estímulos que contengan esas características de forma que la atención se dirige a esos estímulos concretos. Estudios de imagen han demostrado que la corteza prefrontal se activa durante la realización de esta tarea. En la esquizofrenia se ha detectado déficits en forma de lentitud en la búsqueda guiada de estímulos comparados con sujetos sanos. Hay una reducida activación de la corteza prefrontal y de los procesos que evitan la distracción; 2) *Paradigma de la atención sostenida*, involucra la detección de un estímulo que presenta de forma impredecible, lo que requiere que el sujeto mantenga eficazmente la atención durante un periodo de tiempo para detectar correctamente el estímulo. Estudios de neuroimagen han involucrado a zonas de la corteza medial frontal (Figura 3) con este fenómeno. Esta región se considera también como disfuncional en pacientes con esquizofrenia.

## Memoria de Trabajo

La memoria de trabajo es la función cognitiva que permite almacenar una información de manera temporal y activa mientras se llevan a cabo otras tareas cognitivas más complejas como son el razonamiento, el aprendizaje, la comprensión lingüística, el pensamiento, la toma de decisiones o la planificación. Es decir, la función que nos permite tener una cantidad suficiente de información actualizada y activada para el desarrollo de una actividad dirigida a una meta. Por esto algunos autores han considerado la memoria de trabajo como un solapamiento entre la atención y las funciones ejecutivas, ya que supone el funcionamiento combinado de las dos. La memoria de trabajo se ha asociado con el lóbulo parietal (Champod and Petrides 2007) el lóbulo frontal (Stuss et al. 1994), prefrontal (Amiez and Petrides 2007; Burgess et al. 2000; Cockburn 1995) y la corteza dorsolateral prefrontal (Duncan and Owen 2000; D'Esposito, Postle, and Rypma 2000). Daños en el lóbulo frontal y prefrontal (Lepage et al. 2000) produce fallos en estrategias de codificación (memoria episódica) y en estrategias de recuperación de "dónde/cuándo" (Chayer and Freedman 2001).

Las pruebas de dígitos inversos y Letras y Números de la Escala de inteligencia de Wechsler para adultos (Tabla 5), son tareas típicas de memoria de trabajo, en las que se le pide al sujeto que recuerde (memoria de trabajo) la serie que se le ha dado mientras la ordena (planificación) atendiendo a las instrucciones del examinador (atención) (Gold et al. 1997).

La corteza parietal posterior (CPP) muestra una mayor activación durante el mantenimiento de la información sobre el orden en la memoria, mientras que la corteza prefrontal (CPF) se activa principalmente durante la manipulación de ese orden (Amiez and Petrides 2007; Champod and Petrides 2007). La interrupción de la actividad en cualquiera de estas regiones ya sea en la CPP o en la CPF, produce alteraciones en estas funciones cognitivas (Postle et al. 2006; Koenigs et al. 2009). La corteza dorsolateral prefrontal (DLPFC) es esencial para manipular información en la MT, pero no para mantenerla. En cambio, el lóbulo parietal superior (LPS) participa en ambas funciones, lo que sugiere un

rol más general en MT (Postle et al. 2006). Congruente con estudios más recientes en neuroimagen que abalan que el LPS es crítico específicamente para la manipulación de información en MT, no para la retención simple (Koenigs et al. 2009).

**Tabla 5.** Pruebas de memoria de trabajo

| Test                                                    | Edades    | Componentes                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WAIS III<br>Subtest Dígitos inversos y letras y números | 16-80años | - Capacidad de concentración<br>- Mantenimiento de memoria operativa / corto plazo<br>- Secuenciación auditiva |

Clásicamente se ha asociado a la memoria de trabajo a la corteza prefrontal como sustrato neurobiológico. Sin embargo, recientemente se ha averiguado que no es la única estructura cerebral que participa en el proceso. *La corteza dorso lateral prefrontal (DLPF)*; interviene en procesos cognitivos como la selección, la organización o la manipulación de la organización, que resultan fundamentales para una adecuada memoria de trabajo. La integración temporal y la mediación de los eventos que ocurren separados en el tiempo, pero contingentes los unos a los otros también se llevan a cabo en la memoria de trabajo. *El cortex cingulado anterior*; parte del lóbulo frontal medial, este se activa en el proceso de tareas complejas. *La corteza premotora*; se cree que juega un papel fundamental en la planificación de la actividad motora. *El cortex parietal posterior*; esta responde de forma persistente ante el estímulo más reciente cesando la representación de la señal aprendida ante la aparición de un nuevo estímulo. *El cortex temporal anterior*; presenta actividad sostenida tras el estímulo siendo este el más reciente. *Áreas corticales visuales*; se han descrito indicios de actividad relacionada con la memoria de trabajo, aunque habitualmente no perdura a lo largo de toda la fase. *Otras*; como el lóbulo temporal medial, el cuerpo estriado y el tálamo.

Por último, además de las áreas cerebrales mencionadas, se ha descrito la implicación de unas conexiones intrínsecas entre neuronas de la corteza prefrontal en el mantenimiento de la memoria de trabajo. Aunque por el momento se dispone de escasa información. Una parte concreta de este sistema es la interacción entre interneuronas inhibitorias y las neuronas piramidales excitatorias de la corteza prefrontal.

En el desarrollo cognitivo, el papel de la MT ha sido consistentemente establecido como un proceso cognitivo clave para el desarrollo intelectual general (Lohr, Birmaher, and Clinics 1995; Baaré et al. 1999; Szeszko et al. 2000) como un importante predictor del desarrollo de funciones cognitivas de orden superior y del rendimiento académico (Seidman et al. 1994). Esta capacidad aumenta progresivamente con la edad (Salgado-Pineda et al. 2003; Rüscher et al. 2007; Guo et al. 2014; Cocchi et al. 2009) continúa desarrollándose hasta los 15-19 años, un período en el que el cerebro experimenta importantes cambios estructurales y funcionales (Wojtalik et al. 2012; Zhang et al. 2018; Minatogawa-Chang et al. 2009; Dempster et al. 2017; Sakurai and Gamo 2019).

## Funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas permiten llevar a cabo comportamientos intencionados y orientados a metas. Para que esta ejecución sea eficaz, se requiere de la voluntad, la planificación, la elección, la organización secuencial y el control de las propias acciones (Chayer and Freedman 2001; Luria 1976). Este conjunto funcional está asentado en las estructuras tálamo-estrió-límbico-prefrontales. Las alteraciones de esta función implican una incapacidad para el desarrollo de acciones voluntarias y el correcto funcionamiento y manejo de la vida diaria. Las funciones ejecutivas comprenden las capacidades mentales necesarias para; 1) **formular metas** lo que implica motivación, conciencia de sí mismo y percepción de la relación con el mundo/entorno. Esta función se ha asociado a zonas como la corteza cingulada anterior o dorsolateral (Chayer and Freedman 2001). 2) **Planificar los procesos y estrategias necesarias para lograrlas**; es decir, identificar y organizar. Esta función está relacionada con la corteza dorsolateral derecha (Chayer and Freedman 2001). Planificar implica la capacidad y actitud de pensamiento abstracto y proyección en el tiempo o estimación temporal; la valoración y elección de diferentes posibilidades y el desarrollo de un marco conceptual que dirija la actividad, así como *ejecutar el plan* o lo que es lo mismo 3) desarrollar una **acción dirigida a una meta**. La acción implica ejecución, es decir; la capacidad de iniciar, mantener, proseguir y detener secuencias complejas de conductas de modo integrado. Déficits en el lóbulo frontal se ha visto implicado en acciones como planear y tomar decisiones (Miotto and Morris 1998; Carlin et al. 2000; Godefroy and Rousseaux 1997), el prefrontal (Friedman and Robbins 2022) y más específicamente, el dorsolateral prefrontal (Burgess et al. 2000) y 4) **hacerlo de manera eficaz** que implica monitorización, corrección y regulación. Supone detectar cambios, errores controlar, corregir y autorregular el tiempo, la intensidad y valorar el resultado final o los aspectos cualitativos de la ejecución (Lezak 2012). Lesiones en estas funciones que implican perseveración, se han visto relacionadas con lesiones en el regiones fronto-subcorticales (Sandson and Albert 1987), regiones ventrolateral-orbitofrontal y frontal medial (Freedman et al. 1998).

En definitiva, las funciones ejecutivas sería la capacidad de iniciar y llevar a cabo patrones de conducta dirigidos a una meta. Un déficit en cada uno de estos componentes supondría 1) una disminución de las conductas espontáneas con apatía, anhedonia etc. 2) una planificación pobre, organización poco efectiva con desorganización conductual, impulsividad, actuación a través de ensayo-error, etc. 3) disociación entre pensamiento y acción, impersistencia y disonancia en la ejecución 4) Dificultad para alcanzar el resultado previsto, realizar autocríticas y aprender de los errores, rigidez y perseverancia. Algunas de las pruebas más utilizadas para la evaluación de esta función se enumeran en la Tabla 6.

La forma de construir perfil neuropsicológico es a través de puntuaciones tipificadas (Z, T) en relación a las edades equivalentes de los rendimientos del paciente en las pruebas elegidas para examinar cada función. La elaboración de este perfil permite apreciar las funciones cognitivas conservadas o preservadas en relación a aquellas que se encuentran mayormente afectadas o con un rendimiento inferior en comparación a un grupo normativo. (Ver apartado de material y método más abajo).

**Tabla 6.** Pruebas para valorar las funciones ejecutivas.

| Nombre del Test                                                                         | Edades            | Componentes                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin,<br>WCST (Heaton <i>et al.</i> , 2001).  | 6 1/2 - 89        | Capacidad de abstracción, mantenimiento, flexibilidad                  |
| Pruebas de evocación categorial; Test de Fluencia Verbal, FAS (Benton y Hamsher, 1989)  | Todas             | Memoria semántica, anomia, flexibilidad espontánea, perseveraciones.   |
| Test de Stroop, Parte 3 (Golden, 2001).                                                 | 7 - 80            | Control de interferencia, reconocimiento, lectura.                     |
| Torre de Londres (Culbertson y Zillmer, 2001) o Torre de Hanoi (Shallice, 1982)         | 7 - 77            | Planificación, secuenciación, inhibición                               |
| Laberintos del WISC-R (Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised, WISC-R; 1991)  | 6 - 16            | Planificación, secuenciación, razonamiento abstracto                   |
| Figura Compleja de Rey (Rey, 1997)                                                      | 4 - 5 en adelante | Planificación, secuenciación, negligencia, capacidad de abstracción    |
| Historietas del WISC-R (Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised, WISC-R; 1991) | 6 - 16            | Planificación, secuenciación, capacidad de razonamiento abstracto.     |
| Test de Trazado, Parte B (Reitan, 1985)                                                 | 18 - 90           | Negligencia perseveraciones, secuenciación, inhibición, reconocimiento |

### 3.2 DETERIORO COGNITIVO EN PSICOSIS

En cuanto a la búsqueda del perfil cognitivo, la mayor parte de las investigaciones se han centrado principalmente en el estudio de pacientes con un diagnóstico de esquizofrenia. Se han descrito los déficits cognitivos presentes en esta patología consistentemente desde que Kraepelin describió por primera vez los déficits de atención y de memoria destacando el deterioro progresivo de las funciones cognitivas en pacientes con esquizofrenia como síntoma característico de lo que el denominó "demencia precoz". Bleuler también describió por primera vez "*la disgregación del pensamiento*" como rasgo central como una manifestación fundamental de lo que define como el grupo de las esquizofrenias, describiéndolas como un trastorno de los procesos asociativos y de la integración cognitiva. En comparación con controles sanos, los pacientes con SZ muestran un deterioro cognitivo generalizado (Saykin *et al.* 1991) con síntomas cognitivos amplios, estables y de gran magnitud (Heinrichs and Zakzanis 1998), estableciendo el consenso de que la disfunción cognitiva es una característica nuclear de la esquizofrenia. Estos déficits no son solo en dominios cognitivos básicos como la atención o memoria, sino también en funciones cog-

nitivas superiores como el aprendizaje y memoria, la memoria de trabajo o las funciones ejecutivas (Saykin et al. 1991; Heinrichs and Zakzanis 1998). De los estudios tradicionales. Las investigaciones se han extendido hacia las fases más tempranas de la enfermedad, que revisaremos a continuación.

Por lo tanto, la disfunción cognitiva una de las características principales de la esquizofrenia que contribuye significativamente con la carga global de la enfermedad (McCutcheon, Keefe, and McGuire 2023); presente tanto en pacientes crónicos (Zhang et al. 2019) como en PIT (Bora 2015)

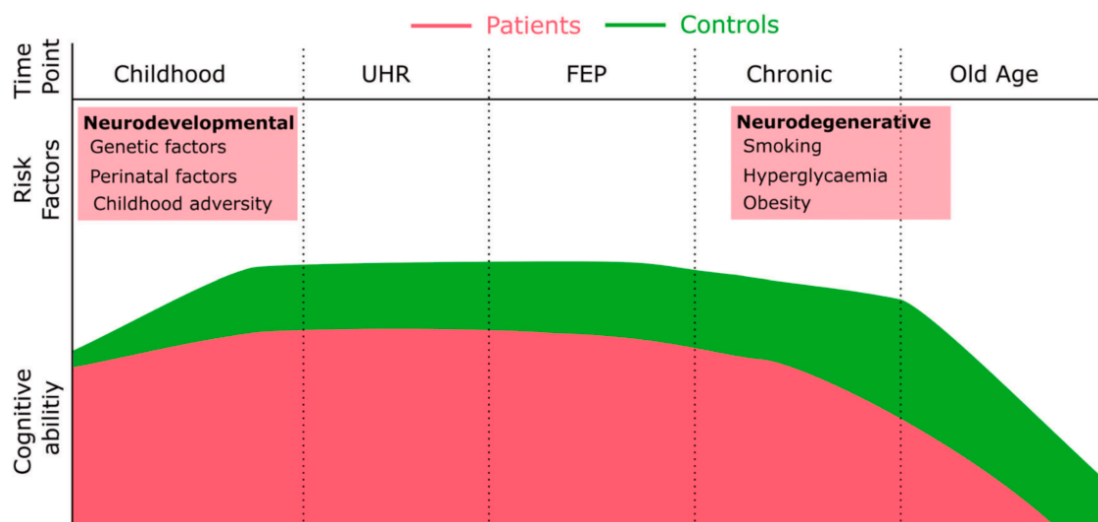
El estudio neuropsicológico de individuos con PIT (adolescencia) donde la maduración del cerebro todavía está en progreso en el momento de inicio de la enfermedad, proporciona una oportunidad única para comparar las fases tardías del desarrollo cognitivo en estos pacientes con respecto a sujetos sanos (Bombin et al. 2013).

En el caso del estudio de la psicosis en niños y adolescentes, el objeto de la neuropsicología es determinar la existencia de alteraciones cognitivas, perfil de afectación y su relación con los distintos mecanismos y alteraciones psicopatológicas y biológicas subyacentes. Se ha demostrado de manera consistente que un funcionamiento cognitivo alterado, particularmente en los procesos cognitivos de orden superior [es decir, la AS, MT, FE], está presente en PIT (Armita et al. 2025; Wang et al. 2025; O'Neill et al. 2025) , y que conduce a una peor prognosis con importantes deterioros sociales y funcionales, así como a una peor calidad de vida (Starling and Feijo 2018; Green et al. 2000; Holthausen et al. 2007; Martínez-Arán et al. 2002; González-Ortega et al. 2013; Mueser et al. 2023). Estos procesos cognitivos superiores comprometen tareas como la abstracción, la planificación, la inhibición y regulación de la conducta y su total maduración se extiende hasta los 20-25 años de edad (De Luca et al. 2003), periodo que coincide con el desarrollo total del lóbulo frontal, estructura cerebral que, precisamente, tradicionalmente se ha asociado con las funciones cognitivas de orden superior y por lo tanto con estas tareas.

En general, los estudios muestran cómo, en comparación con los adultos, los niños y adolescentes con esquizofrenia presentan mayor grado de afectación cognitiva, motora sutil y comportamental que aparecen incluso años antes del inicio de los síntomas psicóticos (Reichenberg et al. 2002; Kendler et al. 2016; Mollon and Reichenberg 2018; van Oel et al. 2002; Napal et al. 2012; Armita et al. 2025). Concretamente, a nivel cognitivo se detectan en niños con esquizofrenia mayores dificultades atencionales reflejadas en un mayor tiempo de reacción, un incremento de los errores tanto por omisión como por comisión y una menor velocidad de procesamiento en comparación con los sujetos sanos. Asimismo, se ven comprometidas la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas, incluyendo la capacidad de planificación y la flexibilidad cognitiva (Armita et al. 2025; Grover, Sahoo, and Nehra 2019). Por el contrario, otros estudios comparativos entre adultos jóvenes y adolescentes sostienen que los adultos presentan mayores déficits cognitivos que los adolescentes en dominios cognitivos como velocidad de procesamiento, atención y razonamiento/solución de problemas y los adolescentes tuvieron mejor rendimiento en cognición espacial y razonamiento, sin embargo, éstos últimos obtuvieron correlaciones positivas con sintomatología negativa más severa (Zhang et al. 2024). Esto se puede deber a la mayor plasticidad cerebral que presentan los adolescentes o que los déficits cognitivos

no sean plenamente evidentes hasta etapas posteriores (ver figura 6). Todavía se sabe poco acerca la asociación entre la edad de inicio y la cognición en la fase temprana de la esquizofrenia (Yin et al. 2023); las muestras pequeñas, los criterios inconsistentes para determinar el la edad de inicio y una larga duración de la enfermedad hacen que los resultados sean inconsistentes (Suen et al. 2019).

Las diferencias en el rendimiento cognitivo entre los adolescentes con un PEP y los controles sanos ya están presentes en el primer episodio (Zabala et al. 2010; Addington and Addington 2002; Bilder et al. 2000; Armita et al. 2025; Zhang et al. 2019) y parece que se mantiene estables a partir de entonces (Bombin et al. 2013; Szöke et al. 2008; O'Neill et al. 2025; Driver et al. 2020). En estudios de seguimiento a 2 y 5 años tras el inicio de la enfermedad, se ha descrito que el funcionamiento cognitivo de pacientes con esquizofrenia se encuentra entre 1 y 2 desviaciones típicas por debajo del grupo de controles sanos equiparados en cuanto a edad, sexo y estatus socioeconómico (Hoff et al. 1999). Estos hallazgos son congruentes con nuestros estudios previos en esta muestra, en los cuales se observó una detención específica en el desarrollo cognitivo de la función de MT en una muestra más amplia de PIT (Bombin et al. 2013). En particular, aunque los individuos con PIT presentaron un deterioro cognitivo significativo en comparación con los controles tanto en la evaluación inicial como en el seguimiento a dos años, tanto los controles como los individuos con PIT mejoraron en todas las medidas cognitivas con el tiempo, excepto en la MT en PIT (Bombin et al. 2013). Los resultados señalan cómo el desarrollo cognitivo en la adolescencia parece estar alterado en adolescentes con un PEP a lo largo de los dos primeros años de evolución en comparación con controles sanos, que se ponen de manifiesto en el déficit cognitivo observado tanto en el momento basal como a los dos años de seguimiento. Hay autores que afirman que, en adolescentes entre 13 y 18 años con riesgo de psicosis, los síntomas cognitivos ya están presentes antes del PEP y que constituyen un predictor para desarrollar psicosis (MacCabe et al. 2013).



**Figura 6.** Evolución cognitiva en pacientes con psicosis y controles (McCutcheon, Keefe, and McGuire 2023).

El peor rendimiento cognitivo manifestado en los adolescentes con esta patología se extiende a distintas áreas o dominios cognitivos, entre los que se incluyen, no sólo la atención y memoria, sino afectación en dominios cognitivos superiores como aprendizaje y memoria, memoria de trabajo, atención y funcionamiento ejecutivo (Szöke et al. 2008; Zhang et al. 2024), planificación, iniciación, inhibición, flexibilidad cognitiva y fluidez verbal (Joyce et al. 2005; Hutton et al. 2002; Ojeda et al. 2010; Peña et al. 2011; Napal et al. 2012). Aunque de acuerdo con los objetivos de este trabajo examinaremos tan sólo aquellas funciones tradicionalmente asociadas al desarrollo del lóbulo frontal (atención sostenida, memoria de trabajo y las funciones ejecutivas).

Se necesitan intervenciones específicas orientadas a la cognición (como entrenamiento cognitivo o rehabilitación neuropsicológica) si se desea mejorar sustancialmente esta dimensión en pacientes con psicosis. Los tratamientos farmacológicos disponibles actualmente no abordan adecuadamente estos síntomas. Esto puede deberse en gran medida a que los mecanismos biológicos subyacentes a los síntomas cognitivos y negativos aún se desconocen; lo que resalta la necesidad y la importancia de la investigación en esta área (McCutcheon, Keefe, and McGuire 2023).

## Capítulo 4

# EN BÚSQUEDA DE UN SUSTRATO NEUROBIOLÓGICO

### 4.1 DE LO MICRO A LO MACRO: RELACIÓN ENTRE ESTRÉS OXIDATIVO, CEREBRO Y COGNICIÓN

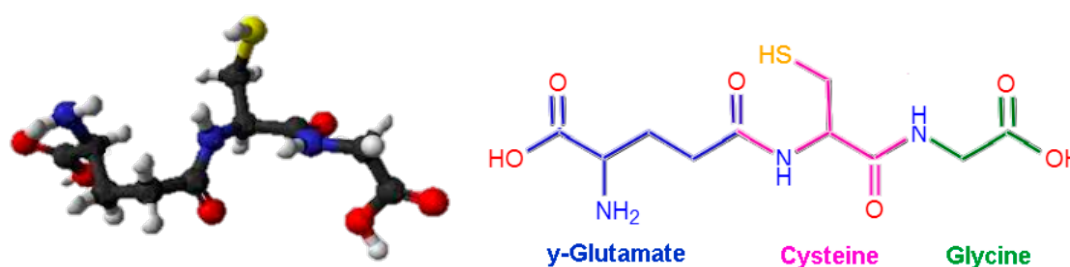
Para recapitular y tal y como hemos visto en apartados anteriores, la maduración de las funciones cognitivas se sustenta en la maduración cerebral: coincide con la sinaptogénesis en la corteza frontal, parietal y temporal en la adolescencia y adultez temprana, de modo que una disrupción de esos procesos de maduración puede llevar a la disfunción cognitiva observada en estos individuos con psicosis (Casey, Giedd, and Thomas 2000).

Se ha demostrado la presencia de cambios progresivos en el volumen cerebral en psicosis adolescente (Bombin et al. 2013; Pantelis et al. 2005; Pantelis et al. 2009; Arango, Fraguas, and Parellada 2014; Rapado-Castro et al. 2015; Arango et al. 2012; Reig, Moreno, et al. 2009; Arango and Kahn 2008; Reig et al. 2011; Bartholomeusz et al. 2017; Pantelis et al. 2003; Fraguas et al. 2016; Sun, Stuart, et al. 2009; Sun, Phillips, et al. 2009; Gogtay 2008) y particularmente en las etapas tempranas a la enfermedad (Fraguas et al. 2016). En particular, la disminución progresiva de SG en los lóbulos frontal, parietal y temporal se da con mayor frecuencia en sujetos con PIT (Arango et al. 2012; Rapado-Castro et al. 2015). Estas anomalías cerebrales estructurales han sido asociadas de manera consistente con la disfunción cognitiva en adultos con psicosis (Gur et al. 1998; Sullivan et al. 1996; Zipursky et al. 1998; Touloupoulou et al. 2004; Czepielewski et al. 2017; Kareken et al. 1995; Lohr, Birmaher, and Clinics 1995; Baaré et al. 1999; Szeszko et al. 2000; Seidman et al. 1994; Salgado-Pineda et al. 2003; Rüsck et al. 2007; Guo et al. 2014; Cocchi et al. 2009; Wojtalik et al. 2012; Zhang et al. 2018) e individuos con un PEP (Minatogawa-Chang et al. 2009; Dempster et al. 2017; Castro-Fornieles et al. 2018). De este modo, las anomalías tempranas del neurodesarrollo pueden ser la base de la adquisición diferencial de habilidades cognitivas en individuos con psicosis. Nuestros propios estudios clínicos respaldan un desarrollo alterado de funciones cognitivas superiores (Bombin et al. 2013), que es en paralelo a la pérdida progresiva de SG en individuos con PIT (Pantelis et al. 2009; Pantelis et al. 2005; Rapado-Castro et al. 2015), particularmente en regiones frontales y parietales (Arango et al. 2012). En términos generales se ha estipulado que el desarrollo cerebral en la adolescencia proporciona un sustrato biológico para el desarrollo cognitivo que se produce a su vez en esta etapa. Sin embargo, la aparición de la psicosis puede interferir con el proceso de desarrollo (Fagerlund et al. 2021). Se ha realizado poca investigación en esta población y, por lo tanto, aún existe un entendimiento limitado de cómo estos dos procesos (pérdida de SG y desarrollo cognitivo) podrían entrelazarse y los mecanismos neurobiológicos que podrían estar implicados no están bien establecidos.

A su vez, se han identificado numerosos cambios en los circuitos moleculares y neuronales asociados a la fisiopatología de la esquizofrenia; sin embargo, aún no se ha determi-

nado con certeza si estos cambios constituyen causas primarias de la enfermedad o si representan respuestas compensatorias frente a alteraciones previas (McCutcheon, Reis Marques, and Howes 2020).

En este sentido, las últimas investigaciones han dado un papel importante al estrés oxidativo (EOx) como posible hipótesis a la etiología de la psicosis (Do et al. 2009; Dean et al. 2009). El EOx se ha relacionado con niveles más bajos de GSH cerebral (Rae and Williams 2017). El GSH es la principal molécula antioxidante del cerebro; un tripéptido compuesto por glutamato, cisteína y glicina (ver figura 7). Este, desempeña un papel crucial como molécula de primera línea de defensa, actuando como el principal eliminador de radicales libres (Aoyama 2021). La síntesis del GSH y sus funciones antioxidantes son fundamentales para mantener la homeostasis celular y proteger contra el EOx. El EOx, es el resultado de un desequilibrio entre las moléculas oxidantes y la defensa antioxidante. Cuando se acumula un exceso de radicales libres en el cerebro, el GSH se oxida mediante la acción enzimática de la glutatión peroxidasa (GPx), neutralizando así el EOx. La forma oxidada del GSH, conocida como glutatión disulfuro (GSSG), se reduce nuevamente a GSH ya sea mediante fagocitosis o por acción enzimática de la glutatión reductasa (GRd) (Aoyama and Nakaki 2013; Maher 2005; Dringen, Gutterer, and Hirrlinger 2000).



**Figura 7.** Ejemplo de una molécula de Glutatión (GSH).

El EOx se ha visto implicado en procesos biológicos subyacentes a trastornos neurodegenerativos (Aoyama 2021; Aoyama and Nakaki 2013; Andronesi et al. 2020; Bains and Shaw 1997; Andersen 2004; Schulz et al. 2000), del neurodesarrollo (Koga et al. 2016; Do et al. 2009) y concretamente con los trastornos psicóticos (Ben Othmen et al. 2008; Bitanihirwe and Woo 2011; Wang et al. 2009; Yao and Keshavan 2011; Ventriglio et al. 2021; Langbein et al. 2018; Sarandol et al. 2015; Reddy and Yao 1996; Yao, Reddy, and van Kammen 1998; Dean et al. 2009) donde se ha demostrado que las defensas antioxidantes están comprometidas en estos individuos (Ben Othmen et al. 2008; Wang et al. 2009; Yao and Keshavan 2011; Reddy and Yao 1996; Langbein et al. 2018) aumentando el EOx cerebral. Congruente con estudios previos de nuestro grupo han demostrado niveles reducidos de GSH junto con una mayor actividad de GPx en adolescentes con PIT en comparación con controles sanos (Micó et al. 2011). Asimismo, el ratio GPx/GRd, es el que regula este balance oxidativo se ha visto alterado en pacientes con esquizofrenia y está asociado con un menor volumen de GSH en el lóbulo prefrontal en sujetos con esquizofrenia (Xin et al. 2016). Estos hallazgos sugieren que el exceso de radicales libres observado en nuestra muestra de PIT podría deberse tanto a alteraciones en el metabolismo enzimático del GSH como a una disminución de sus niveles propios, lo que, en última

instancia, aumentaría la vulnerabilidad celular al EOx (Więdołocha et al. 2023; Micó et al. 2011). Este desequilibrio podría representar un mecanismo de vulnerabilidad neurobiológica que contribuye a la progresión del daño celular en el cerebro.

Los hallazgos disponibles respaldan la implicación del EOx como un componente central en la fisiopatología de los trastornos psicóticos, especialmente en etapas tempranas (Wood et al. 2009). Entre las funciones del GSH se incluye la participación en la diferenciación/proliferación celular (Forman, Zhang, and Rinna 2009). En la adolescencia, el crecimiento y purga de las neuronas del cerebro está en parte regulado por mecanismos que controlan el balance entre oxidantes neurodestructores y antioxidantes neuroprotectores (Smythies 1999). Las investigaciones bioquímicas han demostrado que los niveles de GSH están relacionados con el volumen de SG a lo largo del tiempo. Los estudios en adultos jóvenes que examinan la relación entre los niveles de GSH en sangre periférica y el volumen cerebral han encontrado interacciones entre la reducción del volumen de SG en la región frontal inferior izquierda, las cortezas temporales bilaterales y parietales, y niveles más bajos de GSH en individuos con un PEP en comparación con sujetos sanos (Langbein et al. 2018). En adolescentes con PIT, un estudio previo de nuestro grupo demostró que los niveles de GSH en basal se asociaban con una disminución del volumen de SG en los lóbulos frontal, parietal y temporal, así como en el volumen cerebral total. Además, encontramos que, concretamente, una mayor disminución en el volumen de SG del lóbulo frontal izquierdo (SGLFI) se asociaba con niveles totales más bajos de GSH en basal en adolescentes con PIT (Fraguas et al. 2012).

Por otra parte, estudios previos han encontrado un déficit en las sinapsis y en la mielinización inducida por EOx en las regiones prefrontal y frontal anterior está asociada con reducciones de volumen en estas áreas, lo que resulta en deterioro cognitivo y ejecutivo en individuos con esquizofrenia (Piatoikina et al. 2023).

Investigaciones previas en este campo han mostrado que la presencia de EOx se correlaciona también con un peor rendimiento cognitivo, afectando la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento, la atención, el aprendizaje visual, el razonamiento, la resolución de problemas y la cognición social en sujetos con esquizofrenia (Tao et al. 2020; Piatoikina et al. 2023).

Nuestro grupo de investigación a su vez ha informado de una relación entre el rendimiento cognitivo y el estado antioxidante en la misma muestra de adolescentes con PIT (Martínez-Cengotitabengoa et al. 2012; Martínez-Cengotitabengoa et al. 2014). Específicamente, nuestros propios resultados, apoyados por otros grupos, mostraron que los niveles del estatus antioxidante total se asociaban positivamente con el rendimiento cognitivo tanto en la evaluación basal como en el seguimiento a los 2 años, particularmente en atención, memoria, memoria de trabajo, las funciones ejecutivas y cognición global (Martínez-Cengotitabengoa et al. 2012; Martínez-Cengotitabengoa et al. 2014; Xie et al. 2019; Zhang et al. 2019; Zhang et al. 2024; Zhang et al. 2018; Zhang et al. 2012).

Estudios previos de nuestro grupo han informado de la presencia de niveles reducidos de GSH en basal en adolescentes con PIT en comparación con controles sanos, lo que contribuye a una protección antioxidante cerebral defectuosa (Micó et al. 2011) asociada tanto

con la pérdida de volumen cerebral (Fraguas et al. 2012) como con el deterioro cognitivo en sujetos con psicosis (Martínez-Cengotitabengoa et al. 2012; Martínez-Cengotitabengoa et al. 2014; Xie et al. 2019). Por lo tanto, el EOx puede contribuir en la fisiopatología de la enfermedad y explicar la función cognitiva deficiente en adolescentes con un PEP.

La presencia de niveles reducidos de GSH en el momento del PEP puede reflejar un sistema de defensa antioxidante comprometido, que podría no ser capaz de contrarrestar los procesos oxidativos o inflamatorios que llevan a la pérdida de volumen cerebral. Esta pérdida, a su vez, podría mediar la relación entre los niveles de GSH y el rendimiento cognitivo en adolescentes con PIT. En consecuencia, es plausible que el GSH actúe como un potencial biomarcador y diana terapéutica en la prevención y tratamiento precoz de la disfunción neuronal asociada a los trastornos psicóticos (Yang et al. 2019).

## 4.2 JUSTIFICACIÓN/ORIGINALIDAD DEL ESTUDIO

En línea con lo ya expuesto, profundizar en la comprensión de cómo se relacionan las alteraciones del desarrollo neuroanatómico con la presencia de déficits cognitivos en los trastornos psicóticos resulta clave para desentrañar los mecanismos fisiopatológicos que los sustentan (Pantelis et al. 2009). Este conocimiento no solo aporta valor teórico, sino que también tiene un claro impacto clínico, pues abre la posibilidad de mejorar las intervenciones tempranas y, con ello, el pronóstico y el funcionamiento global en fases iniciales de la enfermedad. La disfunción cognitiva constituye un rasgo nuclear de la esquizofrenia, y la literatura biológica sugiere que podría ser consecuencia de desviaciones en procesos normales de neurodesarrollo (Bora 2015) que potencialmente se producen a raíz de cambios micro moleculares, como el GSH, que preceden la aparición de los síntomas.

Los déficits cognitivos se confirman como un rasgo fundamental de la psicosis, frente al cual los tratamientos farmacológicos actuales han mostrado una eficacia muy limitada (Kahn et al. 2015) y la gravedad de estos síntomas impactan directamente en la prognosis de estos individuos. Esta falta de respuesta terapéutica puede deberse, al menos en parte, a que los mecanismos neurofisiológicos que originan tales déficits siguen sin estar claramente definidos. Se trata, por consiguiente, de un ámbito de investigación de notable importancia el comprender la naturaleza y la evolución del funcionamiento cognitivo en este grupo de pacientes no solo puede arrojar luz sobre las alteraciones que predicen resultados funcionales importantes, sino también sobre las vías fisiopatológicas que conducen al trastorno (Palmer et al. 1997).

En estudios previos con esta misma cohorte han abordado la cognición alterada en PIT (Bombin et al. 2013) o los correlatos neuroanatómicos de estos trastornos en la adolescencia (Arango et al. 2012; Fraguas et al. 2016; Arango, Fraguas, and Parellada 2014) como la dilatación ventricular o la reducción del volumen cerebral. A su vez, dentro de esta misma muestra, nuestro grupo de investigación ha implicado al EOx tanto en la etiopatogenia de la psicosis (Micó et al. 2011) como con niveles disminuidos de GSH en basal asociados a la pérdida de volumen cerebral frontal (Fraguas et al. 2012) y con un peor rendimiento cognitivo (Martínez-Cengotitabengoa et al. 2014; Martínez-Cengotitabengoa et al. 2012). Sin embargo, todos estos estudios han sido realizados de manera

independiente entre sí; por ello, nuestro propósito ha sido integrar sus hallazgos con el fin de delinear una trayectoria investigadora coherente, sustentada en un marco teórico de carácter conexionista. El paso que proponemos ahora es analizar de manera integrada la relación entre estas dimensiones. El objetivo último es avanzar en la identificación de posibles marcadores neurobiológicos que reflejen los cambios cerebrales vinculados a la disfunción cognitiva, facilitando así el diseño de nuevas estrategias de tratamiento e intervención adecuadas para una etapa especialmente crítica del neurodesarrollo. En esta confluencia reside la relevancia central de nuestro estudio.



## 2. HIPÓTESIS





1. La disminución progresiva de volumen de sustancia gris en áreas frontales y parietales a lo largo de los dos primeros años tras un primer episodio de psicosis de inicio temprano, se asociará a un peor desarrollo de las funciones cognitivas relacionadas con estas áreas fronto-parietales, como la atención sostenida, memoria de trabajo y las funciones ejecutivas, en adolescentes con psicosis.
2. Los niveles más bajos de GSH en el momento basal y la pérdida de volumen cerebral pueden subyacer a los déficits cognitivos a lo largo del tiempo en adolescentes con PIT. En particular, la presencia de niveles disminuidos de GSH en el momento del primer episodio psicótico podría constituir un mecanismo biológico subyacente que conduzca a la pérdida de volumen cerebral, lo cual a su vez podría estar mediando la relación entre GSH y el rendimiento cognitivo en adolescentes con PIT en comparación con los controles.



### 3. OBJETIVOS





Los objetivos generales de este estudio son:

- 1.** Examinar la relación entre los cambios de volumen de sustancia gris cerebral en áreas fronto-parietales y los cambios en las funciones cognitivas superiores (y en concreto en atención sostenida, memoria de trabajo y funciones ejecutivas) en adolescentes con un primer episodio de psicosis de inicio temprano y sus homólogos sanos durante dos años de seguimiento, utilizando datos del estudio longitudinal CAFEPS.
- 2.** Examinar si la pérdida de volumen de sustancia gris cerebral observable durante los primeros 2 años tras el inicio de la psicosis media la relación entre los niveles bajos de GSH en basal y la disminución del rendimiento cognitivo a lo largo del tiempo en adolescentes con PIT en comparación con sus homólogos sanos.



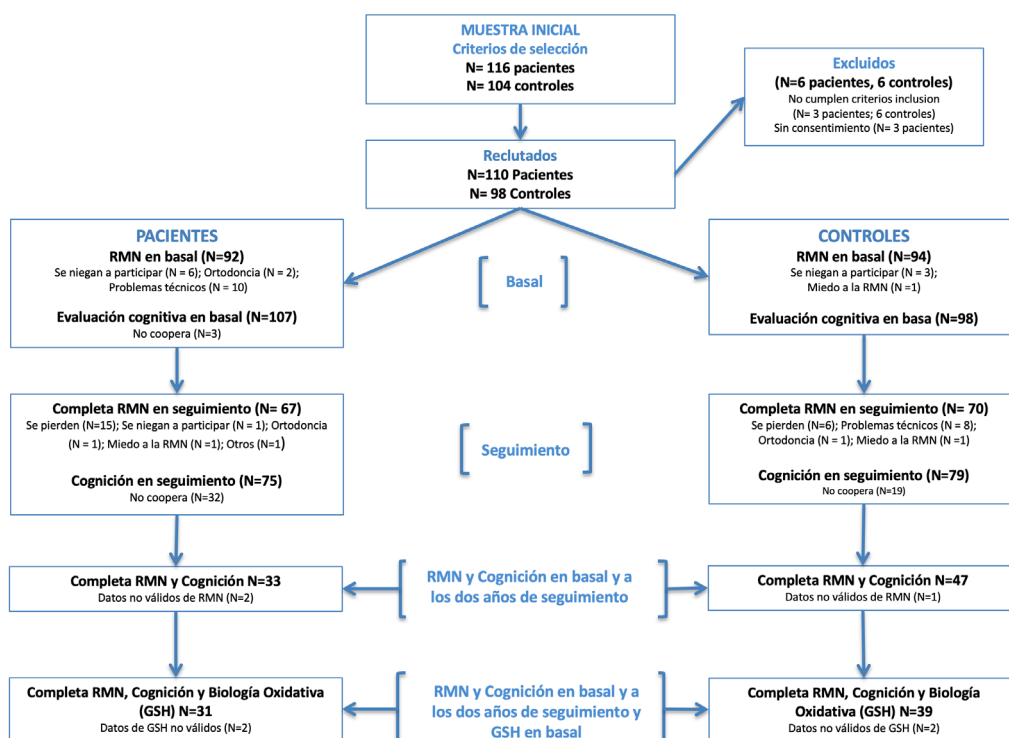
## 4. MATERIAL Y MÉTODOS





## 4.1 PARTICIPANTES

Un total de 110 pacientes y 98 controles fueron reclutados en las consultas externas y unidades de hospitalización de 6 centros clínicos en España (el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid, Hospital Clínico Barcelona, Hospital de Valdecilla, Hospital Santiago Apóstol, Clínica Universidad Navarra) en un periodo comprendido entre marzo de 2003 y noviembre de 2005, de acuerdo con los correspondientes criterios de exclusión e inclusión que se exponen a continuación, y como parte de un estudio observacional, multicéntrico y longitudinal de primeros episodios de inicio temprano, el denominado estudio "CAFEPS" o "*Child and Adolescent First Episode of Psychosis Study*" (Estudio de primeros episodios psicóticos en niños y adolescentes, (Castro-Fornieles et al. 2007). Para desarrollar el primer objetivo, del presente estudio y realizar los correspondientes análisis, se seleccionaron aquellos sujetos (con PIT y controles) que completaron, tanto en la visita basal como a los dos años de seguimiento, las pruebas de neuroimagen (NI) y las evaluaciones neuropsicológicas (NP) correspondientes. A continuación, para la consecución de nuestro segundo objetivo, de este subgrupo, se seleccionaron aquellos adolescentes que disponían de datos de estrés oxidativo (GSH) basal -en el momento del PEP de entre los pacientes con PIT y controles que disponían a su vez de datos NP y de NI (ver figura 8).



**Figura 8.** Diagrama de flujo de los participantes (individuos con PIT y controles) incluidos en el presente estudio. Los que no completaron son aquellos participantes de los que no se dispone de datos cognitivos o de resonancia magnética nuclear (RMN) en la evaluación basal o de seguimiento, o de una medida válida de los niveles de GSH en la evaluación basal, o cuyos datos no fueron lo suficientemente adecuados/de suficiente calidad para ser utilizados en el estudio.

De este modo, para la primera parte, el trabajo actual incluye una submuestra del estudio CAFEPS únicamente con aquellos individuos que completaron las pruebas de resonancia magnética y las evaluaciones cognitivas en basal y a los 2 años de seguimiento (es decir, no tenían datos válidos de resonancia magnética inicial y/o de seguimiento y/o cognitivos). Por lo tanto, 33 adolescentes con PIT (edad media 15,82; rango [11-17]) y 47 controles sanos (edad media 15,26; rango [13-17]) -ver figura 8- fueron nuestra primera muestra final. No hubo diferencias en edad, sexo, características clínicas o funcionales entre aquellos participantes con PIT que completaron y los que no. En el caso de la segunda parte del trabajo, se examinaron datos de 31 adolescentes PIT y 39 controles. Dado que el objetivo del segundo estudio fue ampliar el análisis de los cambios cerebrales y cognitivos en la población con PIT mediante la exploración del papel del EOX (niveles basales de GSH), solo se incluyeron en los análisis actuales aquellos individuos que completaron tanto las evaluaciones cognitivas y de neuroimagen en el inicio como a los 2 años de seguimiento, y aquellos que disponían de análisis bioquímico correspondiente en el momento basal. Por lo tanto, se consideró una submuestra final de 31 adolescentes con PIT (edad media 16,00; rango 13-17) y 39 controles (edad media 15,69; rango 14-17) provenientes de la muestra original del estudio CAFEPS (ver la figura 8). No se encontraron diferencias en edad, raza, género ni en características clínicas o funcionales entre aquellos adolescentes con PIT que completaron las evaluaciones y aquellos que no las completaron (es decir, que carecían de medidas válidas basales de GSH y/o de datos de resonancia magnética y/o cognitivos en la evaluación basal o de seguimiento).

La selección de sujetos con PIT se realizó mediante la inclusión de todos aquellos adolescentes atendidos de manera consecutiva en los distintos centros clínicos que participaron del estudio y que cumplieron los siguientes criterios (Castro-Fornieles et al. 2007):

Criterios de Inclusión:

- 1.** Edad entre 7 y 18 años.
- 2.** Presencia de al menos un síntoma psicótico de inicio antes de los 18 años de edad, de evolución no superior a 6 meses.
- 3.** Hablar correctamente español.
- 4.** Consentimiento informado para el estudio del paciente y del tutor o representante legal.

Criterios de exclusión:

- 1.** Comorbilidad con otros trastornos del Eje I (los trastornos del espectro autista, el trastorno de estrés postraumático o el trastorno de estrés agudo) incluido el abuso de tóxicos (excepto el consumo esporádico). Se excluirán aquellos pacientes que den positivo en la prueba de tóxicos en orina realizada después de dos semanas de la admisión al servicio.
- 2.** Presencia de enfermedades orgánicas del sistema nervioso central (SNC), antecedentes de traumatismos craneoencefálicos con pérdida de conciencia, retraso mental (no solo un CI inferior a 70, sino también un funcionamiento adaptativo deteriorado).
- 3.** Trastornos generalizados del desarrollo.
- 4.** Embarazo y lactancia.

La selección del grupo de individuos control se llevó a cabo en centros escolares de zonas demográficas equiparables a las de los sujetos PIT en, las distintas comunidades autónomas participantes. A aquellos niños y adolescentes que voluntariamente desearon participar, se les explicó pormenorizadamente el estudio y las implicaciones de su participación. La muestra de los controles está compuesta por tanto por niños y adolescentes sin un diagnóstico psiquiátrico en el momento actual y con un perfil sociodemográfico equiparable en cuanto a edad, años de educación y estatus socioeconómico parental a la muestra de los niños y adolescentes con PIT y que cumplieron los mismos criterios de exclusión.

Este estudio fue aprobado por todos los correspondientes comités de ética y de investigación de cada hospital y se llevó a cabo de acuerdo con las directrices de la Declaración de Helsinki (proyecto con código de identificación: G03032; 15 de mayo de 2003).

## 4.2 EVALUACIÓN CLÍNICA

La presencia o ausencia de diagnóstico del eje I se determinó de acuerdo al DSM-IV y a la versión en castellano de la entrevista semiestructurada *Kiddie-Schedule for Affective Disorders y Schizophrenia, Present and Lifetime version*, K-SADS-PL (Geller et al. 2001; Soutullo 1999) tanto en el momento basal como a los 2 años.

Los padres o tutores legales y los adolescentes fueron entrevistados por separado por psiquiatras entrenados en el uso y aplicación de instrumentos de evaluación específica para niños y adolescentes. Aquellos casos en los que la presencia o ausencia de un diagnóstico no estaba clara, se estableció un consenso entre los distintos evaluadores.

En un primer contacto, en el momento basal, se estableció la ausencia o el diagnóstico provisional de los sujetos, que a los dos años fue revisado para determinar su estabilidad. Con un objetivo descriptivo el último diagnóstico establecido es el que se utiliza en este estudio (Esquizofrenia, N=13; Trastorno Bipolar, N=11; Otros N=9—incluye trastorno esquizoafectivo N=2, depresión con síntomas psicóticos N=1, y psicosis no especificada N=6 ). Las características clínicas, así como la gravedad de los síntomas positivos y negativos, se establecieron con la Escala del Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (PANSS), *Positive and Negative Syndrome Scale* (Kay, Fiszbein, and Opler 1987). Previo al reclutamiento la fiabilidad inter-evaluador de la PANSS, fue determinada en una muestra independiente de 10 pacientes psicóticos usando el coeficiente de correlación intraclase (CCI) que resultó siempre superior a 0.80.

## 4.3 NEUROIMAGEN

En este estudio multicéntrico, se realizaron una imagen por resonancia magnética nuclear (RMN) estructural en el momento basal y a los 2 años de seguimiento (media [DS], 25.7 [2.7] en meses). Para ello, se usaron 5 máquinas de RMN de 1.5 Teslas (2 escáneres Siemens, 2 General Electric (GE) y 1 Philips ACS Gyroscan). Las imágenes fueron adquiridas dentro de cada hospital, pero procesadas en un único sitio: El laboratorio de imagen médica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Reig et al., (2009) en su estudio señala que las diferencias de medición de volumen de todo el cerebro entre los distintos tipos de escáneres son muy pequeñas y que el coeficiente de variación entre los sitios es del 1.8% en SG y del 5.2% en líquido cefalorraquídeo (LCR) (Reig, Sánchez-González, et al. 2009). Las mediciones de volumen de sustancia blanca (SB) resultaron ser más susceptibles a variaciones dependiendo del sitio de adquisición, en comparación con las de SG o LCR (Arango et al. 2012; Reig, Sánchez-González, et al. 2009).

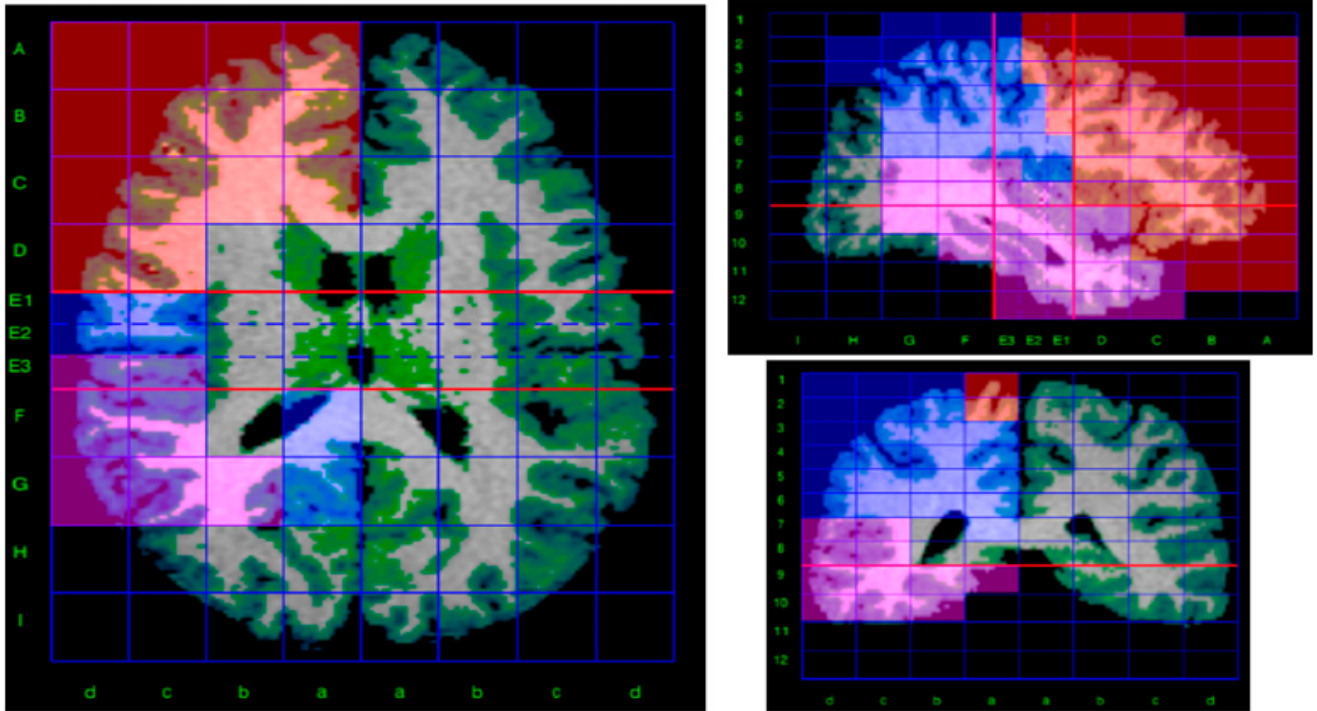
De forma consistente con artículos previos en esta muestra (Desco 2001; Reig, Sánchez-González, et al. 2009; Reig, Moreno, et al. 2009; Arango et al. 2012), el procedimiento para el análisis del volumen cerebral fue el de segmentación automática primero seguido de segmentación manual. Los volúmenes de SG de los lóbulos frontal y parietal fueron analizados a través de un método automatizado basado en el atlas de Talairach (Talairach 1988).

En concreto, el método consta de un procedimiento para la segmentación de los tejidos cerebrales de SG, SB y LCR se utilizó SPM2 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Institute), un software que usa modelos matemáticos (estadísticos) para comparar imágenes de diferentes personas o momentos.

En segundo lugar, se aplicó la rejilla de Talairach a cada imagen cerebral de RMN seleccionando manualmente la posición de las comisuras anterior y posterior y estableciendo un tercer punto en el plano sagital medio (ver figura 9). Se utilizaron las coordenadas de estos puntos para calcular la transformación (rotación rígida) necesaria para cumplir con la orientación del Talairach (es decir, el establecimiento de la línea de la comisura anterior y posterior en el plano horizontal y el plano axial interhemisférico en la orientación vertical) (Talairach 1988). Con la aplicación del software se buscan automáticamente los límites exteriores del cerebro en la orientación Talairach y se construye para cada cerebro la rejilla Talairach de 3 dimensiones. La rejilla Talairach representa una transformación lineal a trozos y un mosaico del cerebro en una rejilla en 3 dimensiones de 1.056 células que representan las regiones del cerebro homólogas de todos los participantes del estudio.

Se ha demostrado la validez del procedimiento del método Talairach como segmentación automatizada y cuantificación para volumetría estudios métricos (Andreasen et al. 1996; Kates et al. 1999). Esta herramienta se ha utilizado en otros muchos estudios longitudinales (Ho et al. 2003) y la misma metodología en esta misma muestra (Desco 2001; Reig, Sánchez-González, et al. 2009; Reig, Moreno, et al. 2009; Arango et al. 2012). En este

estudio la aplicación de todos los procedimientos fue realizados por un operador ciego al diagnóstico y al origen de cada RMN, evitando así cualquier sesgo potencial o variabilidad entre evaluadores.



**Figura 9.** Ejemplo del método de segmentación y cuantificación basado en el sistema de cuadrícula proporcional Talairach. La figura muestra una vista triplano de la cuadrícula de Talairach sobre un cerebro particular. En este ejemplo, el lóbulo frontal se define de color rojo y el parietal rosa. El color verde superpuesto a la resonancia magnética muestra la segmentación del tejido de SG (Reig et al., 2010).

#### 4.3.1 REGIONES DE INTERÉS (ROI): DEFINICIÓN

Basándonos en estudios anteriores de cambio de volumen y desarrollo cognitivo en esta muestra, (Arango et al. 2012; Bombin et al. 2013), las regiones de interés (ROI) que seleccionamos para este estudio fueron los lóbulos: frontal (LF) y parietal (LP). Estas son las regiones que han demostrado ser más susceptibles a los cambios/disminución de volumen durante la adolescencia en pacientes con PIT (James et al. 2004; James et al. 2002; Arango et al. 2012; Bartholomeusz et al. 2017) y están asociadas a procesos cognitivos como la AS, MT, FE (Gur et al. 1998; Sullivan et al. 1996; Zipursky et al. 1998; Touloupoulou et al. 2004; Czepielewski et al. 2017; Kareken et al. 1995; Lohr, Birmaher, and Clinics 1995; Baaré et al. 1999; Szeszko et al. 2000; Seidman et al. 1994; Salgado-Pineda et al. 2003; Rüsche et al. 2007; Guo et al. 2014; Cocchi et al. 2009; Wojtalik et al. 2012; Zhang et al. 2018; Stuss et al. 1982; Lezak 2004; Minatogawa-Chang et al. 2009; Dempster et al. 2017; Castro-Fornieles et al. 2018). El tamaño cerebral de SG se analizó en ambos hemisferios, derecho e izquierdo; el volumen intracraneal (VIC) analizó sumando los volúmenes totales de SG, SB y LCR, incluyendo el cerebelo (Arango et al. 2012; Bartholomeusz et al. 2017).

Toda esta información se exportó al programa de procesamiento estadístico SPSS, versión 26.0 (IBM, Chicago, Illinois).

El cambio longitudinal en volumen se midió como la diferencia entre el volumen a los 2 años de seguimiento y el momento basal de cada ROI y se describe como el porcentaje siguiente:

$$\text{Cambios longitudinales} = [(\text{vol2} - \text{vol1}) / \text{vol1}] \times 100.$$

## 4.4 EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

Tal como se ha señalado, las funciones cognitivas que se evalúan en este estudio son las de orden superior relacionadas con los lóbulos frontal (Rüsch et al. 2007; Sanfilipo et al. 2002; Narbona J. 2000; Zimmerman et al. 2006; Ramsden et al. 2011; Antonova et al. 2004; Kubota et al. 2015; Vidal et al. 2006) y parietal (Yildiz, Borgwardt, and Berger 2011; Thompson et al. 2001). Su rendimiento se examinó usando una batería neuropsicológica (ver tabla 7) que comprendía las medidas de **atención sostenida** (que incluye los subtest de dígitos en orden directo de la *Escala de Inteligencia Wechsler* (1997) (WAIS-III) , *Trail Making Test* (Reitan, 1985) *Parte A* (TMT A), palabras y colores del Stroop (Golden, Freshwater, and Golden 1978), respuestas correctas y respuestas del *Continuous Performance Test* (CPT) (Conners 2000); **memoria de trabajo** (subtest de dígitos en orden inverso y de letras-números de la *Escala de Inteligencia Wechsler* (Gold et al. 1997) (WAIS-III)) y las **funciones ejecutivas** (el ratio del TMT (TMT-A menos TMT-B/TMT-A), número de palabras del *Test de Fluidez Verbal* o *Test de Asociación Controlada de Palabras* (COWAT o FAS total) (Benton, Hamsher, and Silvan 1989) y del *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST): errores, errores perseverativos y número de categorías (Heaton et al. 2001).

Psicólogos entrenados en el uso de la batería cognitiva llevaron a cabo todas las evaluaciones neuropsicológicas. La fiabilidad Inter evaluador para la administración y puntuación de las escalas cognitivas se determinó utilizando el coeficiente de correlación intraclass (CCI) en una muestra independiente de 10 sujetos antes de las evaluaciones de referencia ( $\geq 0.85$  para todos los instrumentos). La muestra se dividió en tres grupos de edad para minimizar el efecto de la edad y la educación sobre el rendimiento cognitivo (11–14 años, 15–16 años y 17 años), de acuerdo con nuestras investigaciones previas en la muestra CAFEPS (Bombin et al. 2013; Zabala et al. 2010).

**Tabla 7.** Test Neuropsicológicos y variables usadas para evaluar el rendimiento cognitivo de las funciones asociadas a las ROIs de interés en el momento basal y a los 2 años de seguimiento

| Dominios Cognitivos | Variables Neuropsicológicas                         |
|---------------------|-----------------------------------------------------|
| Atención sostenida  | WAIS-III dígitos hacia delante                      |
|                     | Test de trazado, Parte A TMT-A                      |
|                     | Número de ítems correctos Stroop palabras y colores |
|                     | Número de respuestas correctas CPT                  |
|                     | Tiempo medio de reacción CPT                        |
| Memoria de trabajo  | WAIS-III dígitos hacia atrás                        |
|                     | WAIS-III secuencia de números-letras                |

| Dominios Cognitivos  | Variables Neuropsicológicas            |
|----------------------|----------------------------------------|
| Funciones ejecutivas | TMT puntuaciones derivadas TMTB – TMTA |
|                      | Número de palabras FAS                 |
|                      | Número de palabras COWAT               |
|                      | STROOP puntuaciones de interferencia   |
|                      | WCST número de errores perseverativos  |
|                      | WCST número de errores                 |
|                      | WCST número de categorías              |

WAIS-III, *Wechsler Escala de Inteligencia para Adultos 3a Edición* ; TMT-A, *Trail Making Test*, Part A; TMT-B, *Trail Making Test*, Part B; CPT, *Conners' Continuous Performance Test* ; TAVEC, *Test de aprendizaje verbal Español-Complutense*, version en Español del *California Verbal Learning Test* ; FAS, *Verbal fluency test* ; COWAT, *Control Oral Word Association Test* (Category Test); WCST, *Wisconsin Card Sorting Test*.

A continuación se detallan las propiedades y características de los test que componen la batería neuropsicológica completa por orden y dominio cognitivo.

#### 4.4.1 ATENCIÓN SOSTENIDA

**WAIS-III dígitos hacia delante:** La prueba de Dígitos forma parte del subíndice de Memoria de Trabajo de la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler (Wechsler 1997), junto con los subtest de *Letras y Números* y *Aritmética*. Su estructura es prácticamente equivalente a la versión infantil incluida en la Escala de Inteligencia para Niños de Wechsler (Wechsler 1949), por lo que se aplica la misma versión a todos los participantes, independientemente de la edad, con el fin de garantizar una valoración homogénea.

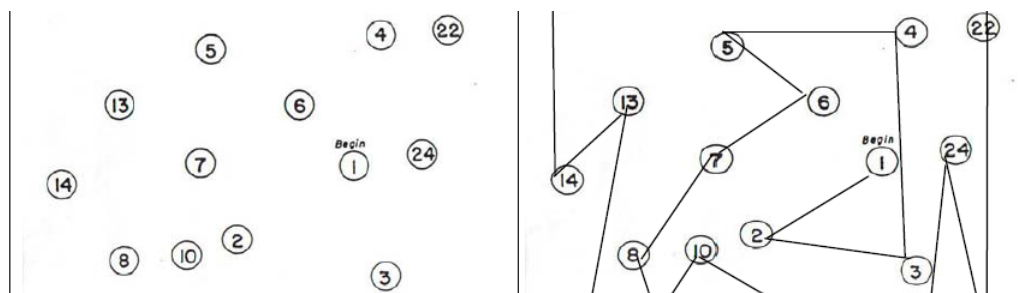
El test se compone de dos secciones: *Dígitos en Orden Directo* y *Dígitos en Orden Inverso*. Aunque ambas se administran de manera consecutiva, sus puntuaciones se analizan por separado debido a que implican procesos cognitivos distintos. En la parte de *Orden Directo*, el participante debe repetir una secuencia de números pronunciada por el evaluador, comenzando con series de dos dígitos que aumentan progresivamente en longitud hasta que el sujeto falla en reproducir correctamente ambos intentos de un mismo nivel de dificultad (ver figura 10).

| ORDEN DIRECTO    |   |       | Punt. intento |   | Puntuación elemento |   |   |
|------------------|---|-------|---------------|---|---------------------|---|---|
| Elemento/Intento |   |       |               |   |                     |   |   |
| 1                | 1 | 1-7   | 0             | 1 | 0                   | 1 | 2 |
|                  | 2 | 6-3   | 0             | 1 |                     |   |   |
| 2                | 1 | 5-8-2 | 0             | 1 | 0                   | 1 | 2 |
|                  | 2 | 6-9-4 | 0             | 1 |                     |   |   |

**Figura 10.** Dígitos en Orden Directo del WAIS-III

**Test de trazado, Parte A TMT-A:** El Test de Trazado, Parte A (Trail Making Test, TMT-A) forma parte de la batería neuropsicológica de Halstead-Reitan (Reitan and Wolfson 1985) y, en su origen, procedía del *Army Individual Test Battery* (1944). Esta prueba, diseñada para evaluar la atención sostenida y la velocidad de procesamiento, consiste en una hoja donde los números del 1 al 25 aparecen distribuidos aleatoriamente dentro de círculos. El participante debe unirlos con una línea en orden numérico y lo más rápido posible, sin levantar el lápiz del papel (ver figura 11).

Aunque los errores no se contabilizan directamente, si ocurren, el examinador interrumpe al sujeto para que los corrija, lo que incrementa el tiempo total de ejecución. La puntuación final corresponde al tiempo total (en segundos) que el participante tarda en completar la tarea. La realización del TMT-A implica funciones tales como la atención, búsqueda visual, procesamiento de información, coordinación visomotora (Strauss, Sherman, and Spreen 2002).



**Figura 11.** Trail Making Test, Parte A (TMT-A)

**Numero de ítems correctos Stroop palabras y colores:** evalúa la velocidad de procesamiento y la capacidad de inhibición cognitiva. Consta de tres partes:

La primera leer nombre de colores en congruencia la palabra con el color en tinta negra se pide al sujeto que lea en voz alta los nombres de los colores tan rápido como le sea posible.

La segunda nombrar colores "verde, azul o rojo" de bloques de letras "XXXX" por ejemplo y se le pide que diga en voz alta el color de los bloques de "X" tan rápido como le sea po-

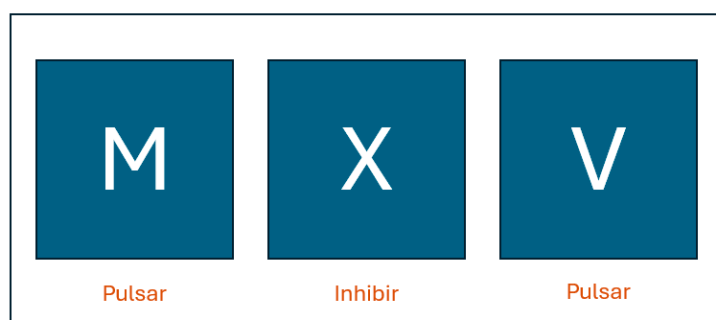
sible. Y la tercera debe nombrar el color de la tinta con que están impresas palabras de colores incongruentes entre el nombre escrito y el color de la tinta (por ejemplo, la palabra rojo impresa en tinta verde). Esta condición exige que el sujeto suprima la respuesta automática de lectura para centrarse en identificar correctamente el color, fenómeno conocido como efecto Stroop (ver figura 12). En este estudio se utilizó la versión de Golden (1978) adaptada al español (Golden, Freshwater, and Golden 1978). La prueba incluye tres láminas con 100 ítems cada una, distribuidos en cinco columnas. El sujeto dispone de 45 segundos por parte y el examinador anota el número de ítems correctos. Las dos primeras partes evalúan la velocidad de procesamiento verbal y cromático, mientras que la tercera mide la interferencia cognitiva y la capacidad de inhibición de respuestas automáticas.

|                             |                          |                             |
|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| ROJO AZUL VERDE ROJO AZUL   | XXXX XXXX XXXX XXXX XXXX | ROJO AZUL VERDE ROJO AZUL   |
| VERDE VERDE ROJO AZUL VERDE | XXXX XXXX XXXX XXXX XXXX | VERDE VERDE ROJO AZUL VERDE |
| Parte 1                     | Parte 2                  | Parte 3                     |

**Figura 12.** Test de Stroop

**Numero de respuestas correctas CPT:** es una prueba informatizada diseñada para evaluar la atención sostenida y la capacidad de inhibición de respuestas automáticas, empleada tanto en contextos clínicos como de investigación. En ella, los participantes deben presionar una tecla cuando aparece en pantalla una letra determinada (por ejemplo, X) o una secuencia específica de letras (como MXV), dependiendo de la versión del test. En este estudio se utilizó el formato estándar desarrollado por Keith Conners (1992, 1995, 2000), en el cual el sujeto debe pulsar a todas las letras excepto cuando aparece la letra "X". La tarea se presenta con un diseño similar a un juego de ordenador, precedida por instrucciones y una fase opcional de práctica (ver figura 13).

Los estímulos —letras blancas de unos 5 cm de alto por 2 cm de ancho sobre fondo oscuro— aparecen brevemente (250 milisegundos) y a intervalos que varían entre 1 y 4 segundos, lo que permite medir tanto la velocidad de respuesta como la atención sostenida. La prueba está compuesta por seis bloques, cada uno dividido en tres sub-bloques con 20 letras presentadas. En total, la administración del CPT tiene una duración aproximada de 15 minutos.



**Figura 13.** Ejemplo Paradigma CPT

Tras cada administración, el programa genera un informe. Para el presente estudio, las variables analizadas del CPT han sido el número de aciertos y el tiempo medio de reacción. La medida de los tiempos de reacción ofrece el grado de velocidad de respuesta de los sujetos. Aquellos tiempos de reacción por encima de 900 milisegundos son considerados excesivamente lentos o como déficit atencional. El número de errores de comisión indican la capacidad de inhibición de respuesta. Por último, examinando el incremento o reducción del tiempo de reacción es posible determinar si el sujeto se habitúa a la tarea y comienza a responder más despacio de forma sistemática, indicando el nivel de atención sostenida. El CPT ofrece una medida muy útil de atención y trastornos del aprendizaje en niños (Conners 2000).

#### 4.4.2 MEMORIA DE TRABAJO

**Subtest de Dígitos del WAIS-III dígitos hacia atrás:** Tras la administración de la tarea de Dígitos en orden directo, se aplica la de Dígitos en orden inverso, en la que el participante debe repetir en orden inverso la secuencia numérica presentada oralmente por el examinador (ver figura 14). Esta modalidad no solo evalúa la atención auditiva o amplitud de memoria inmediata, como ocurre en la parte directa, sino también la capacidad para manipular y reorganizar la información mantenida temporalmente en el bucle fonológico. La ejecución simultánea de estos procesos bajo el control del sistema ejecutivo central constituye una medida de la memoria de trabajo, función esencial para la gestión y el procesamiento activo de la información.

| ORDEN<br>INVERSO |   |       | Punt.<br>intento |   | Punt.<br>elemento |   |   |
|------------------|---|-------|------------------|---|-------------------|---|---|
| Elemento/Intento |   |       |                  |   |                   |   |   |
| 1                | 1 | 2-4   | 0                | 1 | 0                 | 1 | 2 |
|                  | 2 | 5-7   | 0                | 1 |                   |   |   |
| 2                | 1 | 6-2-9 | 0                | 1 | 0                 | 1 | 2 |
|                  | 2 | 4-1-5 | 0                | 1 |                   |   |   |

**Figura 14.** Dígitos Inversos del WAIS-III

**Subtest de WAIS-III secuencia de números-letras:** evalúa la capacidad para organizar y manipular información verbal. Consta de 21 ítems presentados oralmente por el examinador, en los que el participante debe reordenar números en orden ascendente y letras en orden alfabético. Antes de iniciar la prueba se realizan cinco ensayos de práctica, durante los cuales el examinador corrige los errores para asegurar la comprensión de la tarea. La administración concluye tras tres fallos consecutivos, y la puntuación corresponde al número total de ítems respondidos correctamente (ver figura 15).

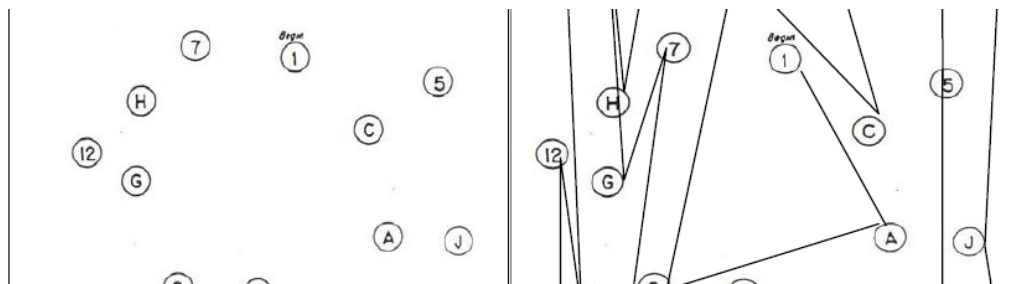
|   |   | Elemento | Respuesta correcta | Punt Inten | Puntuac. Elemento |   |   |   |
|---|---|----------|--------------------|------------|-------------------|---|---|---|
| 1 | 1 | L-2      | L-2                | 0 1        | 0                 | 1 | 2 | 3 |
|   | 2 | 6-P      | 6-P                | 0 1        |                   |   |   |   |
|   | 3 | B-5      | 5-B                | 0 1        |                   |   |   |   |
| 2 | 1 | F-7-L    | 7-F-L              | 0 1        | 0                 | 1 | 2 | 3 |
|   | 2 | R-4-D    | 4-D-R              | 0 1        |                   |   |   |   |
|   | 3 | H-1-8    | 1-8-H              | 0 1        |                   |   |   |   |

**Figura 15.** Letras y Números del WAIS-III

### 4.4.3 FUNCIONES EJECUTIVAS

**Test de Trazado, TMT-B-A/A (*Trail Making Test*, TMT-B-A/A):** se compone de dos partes, TMT-A (ver figura 11) y TMT-B. La parte B consiste en una hoja en la que aparecen los números del 1 al 13 y las letras de la A a la L, distribuidos aleatoriamente dentro de círculos. Se solicita al participante que los una con una línea alternando número y letra en orden ascendente y alfabético (1-A-2-B-3-C, etc.), lo más rápido posible (ver figura 16).

Siguiendo las normas de Reitan (1979), los errores no se contabilizan directamente, pero el evaluador señala al sujeto cuando comete alguno para que lo corrija, lo que aumenta el tiempo total de ejecución (Reitan and Wolfson 1985). La puntuación final corresponde al tiempo, en segundos, que el sujeto tarda en completar correctamente la tarea.



**Figura 16.** Trail Making Test, Parte B (TMT-B)

La realización del TMT-B no solo requiere las habilidades de la parte A sino también la capacidad de alternar entre dos secuencias distintas, lo que implica flexibilidad cognitiva y control ejecutivo (Strauss, Sherman, and Spreen 2002).

Con el fin de aislar mejor la contribución de las funciones ejecutivas en esta tarea, Strauss (2004) propuso calcular una puntuación derivada mediante la fórmula:  $(TMT-B - TMT-A) / TMT-A$ . Esta medida permite obtener un índice más específico del componente ejecutivo de la atención, al descontar los procesos comunes a ambas partes (atención, búsqueda visual, procesamiento y coordinación visuomotora).

El resultado constituye un indicador fiable de la capacidad del individuo para cambiar eficazmente entre tareas, reflejando así su flexibilidad cognitiva.

**Test de fluidez verbal FAS (también llamada TACP en español):** evalúa la capacidad del sujeto para generar palabras bajo una restricción fonológica o semántica, siendo un indicador de funciones ejecutivas como la búsqueda activa de información. Fue desarrollada por Benton y Hamsher (1989) dentro de su batería para la evaluación de la afasia (Benton, Hamsher, and Silvan 1989). Se usan las letras F, A y S, seleccionadas según la frecuencia decreciente de palabras en inglés que comienzan con cada una evaluando la fluidez verbal (ver figura 17).

El procedimiento consiste en pedir al participante que, durante un minuto por letra, diga tantas palabras como pueda que empiecen por esa letra, excluyendo nombres propios y derivados de palabras ya mencionadas. Esta tarea requiere planificación, estrategia de búsqueda, flexibilidad cognitiva y control inhibitorio.

### FLUIDEZ VERBAL FONÉMICA

*Te voy a decir una letra del alfabeto y quiero que me digas lo más rápido que puedas, todas las palabras que se te ocurran que empiecen con esa letra. Por ejemplo, si te digo B, puedes decir barco, botella.... No puedes usar nombres propios como Beatriz o Barcelona. Tampoco puedes decir la misma palabra con diferente terminación, por ejemplo beber, bebida, bebiendo. ¿Alguna pregunta?. Muy bien, la primera letra es....***TIEMPO = 1 MINUTO**

| <b>F</b> | <b>A</b> | <b>S</b> |
|----------|----------|----------|
| 1.       | 1.       | 1.       |
| 2.       | 2.       | 2.       |
| 3.       | 3.       | 3.       |
| 4.       | 4.       | 4.       |
| 5.       | 5.       | 5.       |
| 6.       | 6.       | 6.       |
| 7.       | 7.       | 7.       |
| 8.       | 8.       | 8.       |
| 9.       | 9.       | 9.       |

**Figura 17.** Test de fluidez verbal FAS

El sujeto tiene 60 segundos por letra y los resultados se registran contando el número de respuestas correctas por letra o categoría.

**Test de Asociación de Palabras Controlada (COWAT):** Utilizamos una variante de la fluidez verbal, específicamente la semántica, que se distingue de la versión fonémica tradicional del COWAT. En nuestro caso el examinador le pide al participante que nombre tantos animales como sea posible en un periodo determinado (en lugar de nombrar los

animales por letras específicas). El objetivo es evaluar la fluidez semántica - la capacidad de recuperar palabras dentro de una categoría semántica (animales). Mide la velocidad de procesamiento y la capacidad de generar palabras. La puntuación se consideran el número total de palabras únicas que el participante genera en el tiempo asignado. Las respuestas se registran y se contabilizan las correctas.

Esta actividad requiere la activación y exploración estratégica del léxico verbal-semántico, la planificación de la producción lingüística y la inhibición de respuestas automáticas o redundantes. Por ello, se considera una medida sensible del funcionamiento ejecutivo, particularmente de la capacidad para iniciar, mantener y organizar una búsqueda controlada en la memoria verbal (ver figura 18).

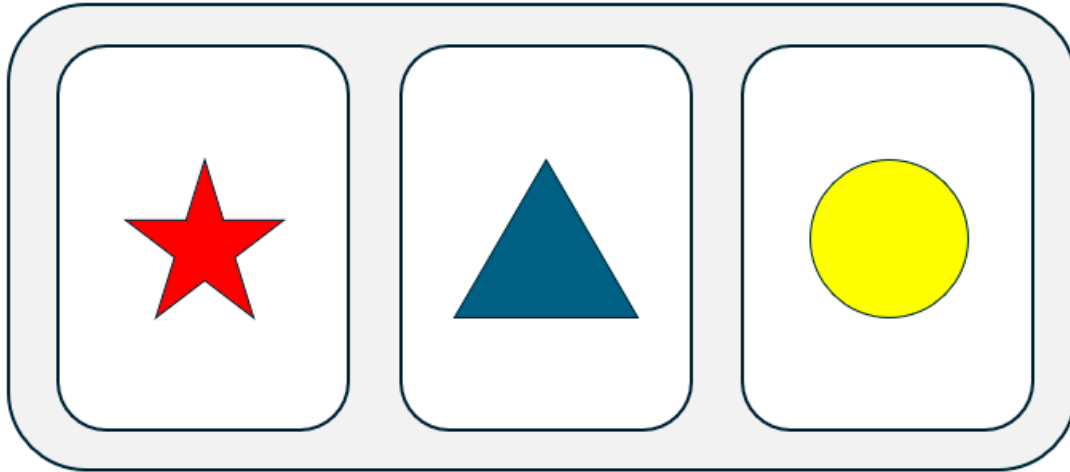
| <b>Semántica (Animales)</b>                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Palabras que sean nombres de animales.<br>Tiempo 1 minuto.<br>Se da la categoría y el ejemplo, aclarar que ese no lo puede mencionar: PERRO |
|                                                                                                                                             |
|                                                                                                                                             |
|                                                                                                                                             |
|                                                                                                                                             |

**Figura 18.** Test de fluidez verbal COWAT

**Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST):** El Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (Heaton 1981) es una de las pruebas más utilizadas para la evaluación de las funciones ejecutivas, especialmente de la capacidad de abstracción, la flexibilidad cognitiva y el control de la respuesta ante cambios en las reglas de clasificación.

El test consiste en un conjunto de 128 cartas que varían en tres dimensiones: color, forma y número de figuras. El participante debe emparejar cada carta con una de las cuatro cartas modelo que tiene frente a él, pero no se le indica el criterio de clasificación correcto. En su lugar, el examinador le informa tras cada intento si la respuesta es correcta o incorrecta. Después de que el sujeto haya realizado diez clasificaciones consecutivas correctas según un criterio, este cambia sin previo aviso, y el participante debe inferir la nueva regla a partir de la retroalimentación recibida.

La prueba se mantiene hasta que se completan las seis categorías posibles (color, forma, número) o se agotan las cartas. El WCST exige la habilidad para generar hipótesis, mantener un plan de acción, inhibir respuestas inadecuadas y cambiar de estrategia cuando las condiciones lo requieren (ver figura 19). El WCST se considera una medida prototipo de la capacidad de flexibilidad cognitiva y del pensamiento abstracto.



**Figura 19.** Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST)

*5.1 WCST errores perseverativos:* Los errores perseverativos corresponden a los intentos en los que el participante continúa aplicando una regla de clasificación previamente válida, pese a haber recibido retroalimentación negativa que indica el cambio de criterio. Este tipo de error refleja la dificultad para inhibir una respuesta aprendida y adoptar una nueva estrategia, lo que se asocia directamente con déficits en la flexibilidad cognitiva y el control ejecutivo. Esta medida se interpreta como un indicador sensible de rigidez cognitiva.

*5.2 WCST número de errores totales:* El número total de errores en el WCST se calcula sumando tanto los errores perseverativos como los no perseverativos. Esta variable ofrece una medida global del rendimiento en la tarea y refleja la eficacia general del sujeto para identificar, mantener y modificar las estrategias de clasificación. Un mayor número de errores totales puede deberse tanto a problemas en la flexibilidad cognitiva como a dificultades atencionales, de comprensión de la consigna o de control inhibitorio. Por ello, se trata de un índice más general del control cognitivo y la eficiencia en la resolución de problemas.

*5.3 WCST número de categorías:* El número de categorías completadas hace referencia al total de reglas de clasificación (de un máximo de seis) que el sujeto logra identificar correctamente durante la ejecución del test. Esta variable se considera una de las medidas más representativas de la capacidad de abstracción y de la eficiencia para inferir y mantener una regla. Un mayor número de categorías completadas indica un mejor rendimiento ejecutivo, asociado con la capacidad para generar hipótesis, planificar estrategias y adaptarse con éxito a los cambios en las condiciones de la tarea. Por el contrario, un número reducido de categorías sugiere dificultades para integrar la información recibida mediante feedback y ajustar el comportamiento de acuerdo con nuevas contingencias.

## Transformación de las variables neuropsicológicas en puntuaciones z

De cara a los análisis estadísticos correspondientes, se transformaron todas las puntuaciones directas de cada una de las pruebas en puntuaciones z y fueron truncadas a  $\pm 4$  para evitar la presencia de *outliers*. Todas las puntuaciones z se calcularon en base al rendimiento del grupo control en el momento basal, de manera que todas ellas reflejan mejor rendimiento cognitivo cuanto más altas son las puntuaciones y peor rendimiento cuanto más bajas. Esto se consiguió cambiando de signo (de menos a más y viceversa) todos aquellos test en los que las puntuaciones altas eran indicativas de peor rendimiento, como son el tiempo para completar el TMT o el número de errores del WCST. Los índices cognitivos se calcularon en base a la media aritmética de las puntuaciones z de cada uno de los subtest incluidos dentro de cada función o dominio cognitivo. El cambio en el rendimiento cognitivo se midió como la diferencia en la puntuación de cada índice cognitivo entre el momento a 2 años y en el momento basal (índice a 2 años – índice en basal).

## 4.5 EVALUACIÓN DEL ESTRÉS OXIDATIVO/GLUTATIÓN

El GHS desempeña un papel fundamental en la mitigación del estrés oxidativo, siendo el principal responsable. Por lo tanto, el nivel de estrés oxidativo se midió a través de los niveles basales de Glutación (GSH) en sangre periférica. Para no alterar los niveles basales de GSH, se pidió a los participantes que no hicieran ejercicio o esfuerzo extremo o ayuno durante la semana anterior a entrar en el estudio. Las muestras de sangre (10 mL) se sacaron de cada paciente en el momento del ingreso (a aproximadamente las 8:30 a.m.) mediante venopunción en tubos heparinizados. Después de la centrifugación, los eritrocitos y el plasma se separan y se almacenaron en un congelador a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta su análisis. Para preparar la hemólisis de eritrocitos, 500  $\mu\text{L}$  lavamos los eritrocitos con 2 mL 0.9% NaCl frío y centrifugado a 2500  $\times g$  durante 5 min a  $4^{\circ}\text{C}$  (tres veces). El sedimento de los eritrocitos fue resuspendido en 4 volúmenes de hielo-agua fría desionizada y mantenidos en hielo durante 10 minutos antes del ensayo. Todas las muestras de sangre fueron analizadas al mismo tiempo. Los niveles de GSH totales fueron determinados y estandarizados por pruebas de espectroscopia (Bioxytech GSH-420 kit de pruebas (OXIS International Inc., Portland, OR) de hemólisis de eritrocitos. La prueba se basa en la formación de una tiona clomófora, con una absorción medida en 420 nm siendo directamente proporcional a la concentración de GSH usando un lector microplano (Molecular Devices, Thermo Max®).

## 4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

En primer lugar se estudió la normalidad de las variables mediante los tests de Kolmogorov-Smirnoff y Shapiro-Wilk. Las variables cuantitativas se presentan como media  $\pm$  desviación estándar. Las variables cualitativas se presentan como frecuencias y/o porcentajes. Para evaluar las diferencias entre las características clínicas y funcionales de aquellos sujetos que completaron vs los que no completaron las pruebas correspondientes; y para examinar las diferencias entre los individuos con PIT y los controles sanos en los datos demográficos, neuropsicológicos y clínicos se evaluaron mediante la prueba t de Student, la prueba de Fisher y la prueba de chi-cuadrado, de acuerdo con el tipo de variable.

### 4.6.1 REGRESIONES POR PASOS HACIA ATRÁS

Con el fin de examinar las relaciones entre el cambio en los volúmenes de SG frontal y parietal y el cambio en el rendimiento cognitivo en los dominios de atención sostenida, memoria de trabajo y las funciones ejecutivas (puntuaciones z compuestas), se realizaron unos modelos de análisis de regresión por pasos hacia atrás. Estos modelos se construyeron utilizando como variables independientes los cambios longitudinales relativos intra-sujeto en el volumen (descritos anteriormente como un porcentaje) de los volúmenes bilaterales de SG frontal y parietal, respectivamente, y como variables dependientes los cambios en el rendimiento cognitivo en el seguimiento (seguimiento a 2 años menos basal).

En concordancia con nuestros estudios previos en esta muestra, los modelos incluyeron como covariables de interés la edad, los meses de intervalo entre resonancias y el cambio en el VIC entre exploraciones. Estas tres covariables se incluyeron en el modelo debido a su posible efecto sobre los datos de volumen. Dado que se asume que el VIC permanece constante, se incorporó el cambio en el VIC entre exploraciones para eliminar un posible efecto de varianza asociada con la diferencia entre VIC1 y VIC2 (Rapado-Castro et al. 2015; Arango et al. 2012).

Para aumentar el poder predictivo y evitar el sobreajuste del modelo, se construyó un modelo de regresión por pasos hacia atrás para cada variable dependiente, incluyendo una ROI a la vez como variable predictora junto con las covariables de interés. Estos modelos se elaboraron por separado para los individuos con PIT y para los controles.

Se construyó un modelo final con el objetivo de analizar más a fondo el valor predictivo de aquellas variables independientes que mostraron asociaciones significativas con las variables primarias de interés, incluyendo únicamente las variables que emergieron como predictores significativos para cada resultado cognitivo.

### 4.6.2 CORRELACIONES DE PEARSON

Posteriormente, y como último paso para la consecución del primero objetivo, se utilizaron coeficientes de Correlación de Pearson para descartar posibles efectos de la medicación sobre los cambios de volumen cerebral, así como de la medicación antipsicótica y de los cambios en sintomatología sobre el rendimiento cognitivo a los dos años de seguimiento (ver tabla 13).

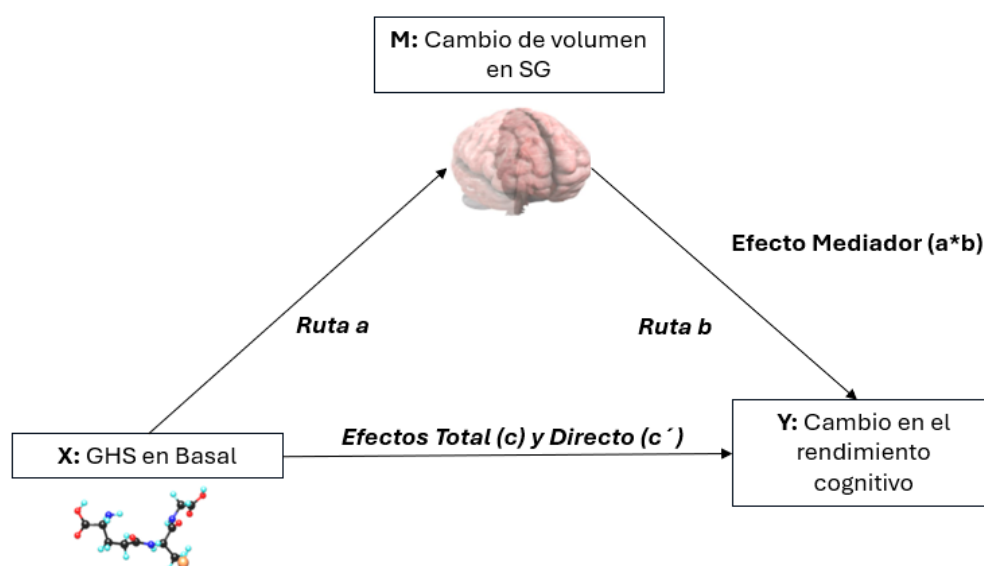
### 4.6.3 MEDIACIÓN

A continuación, se realizaron análisis de mediación para evaluar si el cambio en el volumen de SG del lóbulo frontal izquierdo (SGLFI) a lo largo del tiempo mediaba la relación entre el estrés oxidativo (GSH basal) en el momento del PEP en comparación con sus homólogos sanos y el deterioro en la MT a lo largo del tiempo en nuestra muestra (Rapado-Castro et al. 2015; Fraguas et al. 2019; Arango et al. 2012). Estos análisis se llevaron a cabo utilizando una macro desarrollada por Preacher y Hayes (Preacher and Hayes 2008).

El análisis de mediación (ver figura 20) permite examinar trayectorias indirectas de influencia a través de las cuales X (estrés oxidativo/niveles basales de GSH) ejerce su efecto sobre Y (rendimiento en MT). Se considera que hay mediación si la variable independiente (X: estrés oxidativo/niveles basales de GSH) predice significativamente al mediador (M: volumen cerebral frontal izquierdo; ruta a), el mediador predice significativamente a la variable dependiente (Y: rendimiento en MT) controlando por la variable independiente (ruta b), y si el producto cruzado de a y b es significativo. El producto cruzado  $a \times b$  evalúa la significancia estadística de la diferencia entre el efecto total de X sobre Y (ruta c) y el efecto directo (ruta c'), que representa el impacto de X sobre Y ajustado por el efecto del mediador (M). Para probar la significancia del efecto de mediación se aplicó un método de remuestreos (bootstrapping) (Reig, Sánchez-González, et al. 2009; James et al. 2002). Este método genera intervalos de confianza corregidos por sesgo y acelerados (James et al. 2002). Se considera que la mediación es significativa si los intervalos de confianza no contienen el valor cero. Para todos los análisis se tomaron 10.000 remuestreos y se utilizaron intervalos de confianza del 95% (James et al. 2002).

Se realizaron análisis de mediación secundarios para explorar los posibles efectos de variables de confusión. Estas variables se seleccionaron para los pacientes en base a asociaciones previamente reportadas con cambios longitudinales en el volumen cerebral, función de MT o estrés oxidativo (es decir, edad, intervalo en meses entre escaneos, cambio en el ICV entre escaneos, sexo, consumo de tabaco basal, psicopatología, medicación antipsicótica o duración de la enfermedad antes de la evaluación basal) (Fraguas et al. 2019; Piatoikina et al. 2023). Las variables de confusión que mostraron asociaciones significativas con las variables principales de interés se incluyeron como covariables y se volvieron a ejecutar los análisis de mediación. Todas estas variables se incorporaron al modelo de mediación final, y se eliminaron aquellas que no resultaron significativas o que carecían de fundamento científico, construyendo así el modelo final, que incluyó como covariables la edad [61–63] y el consumo de tabaco (Yang et al. 2019; Lavoie et al. 2017;

Cecerska-Heryć et al. 2024; Buosi et al. 2021; Vlasceanu et al. 2023) -ver figura 21 en resultados. Para el modelo de los controles sanos, se utilizaron las mismas covariables que para el modelo de los adolescentes con PIT, (es decir, edad, intervalo en meses entre escaneos, cambio en el ICV entre escaneos, sexo, consumo de tabaco en basal) y se incluyó también un modelo final con las covariables de edad y consumo de tabaco. – ver figura 22 en resultados.



**Figura 20.** Modelo explicativo del papel mediador

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete de IBM Corporation, *Statistic Package for Social Sciences* (Paquete estadístico para las ciencias sociales), versión v26. La significación estadística se estableció en  $\alpha \leq 0,05$ .



## 5. RESULTADOS





## 5.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

El presente estudio incluye una muestra de 33 adolescentes con un primer episodio psicótico con edades comprendidas entre 11 y 17 años (media=15,82; DS=1,47) y 47 controles sanos con edades comprendidas entre 13 y 17 años (media=15,26; DS=1,34) pareados por sexo, raza, edad y nivel socioeconómico parental, de los 110 adolescentes PIT y 98 controles incluidos originalmente en el estudio CAFEPS (Castro-Fornieles et al. 2007). Todos los sujetos completaron tanto las pruebas de neuroimagen (RMN) como la evaluación neuropsicológica en ambos momentos de seguimiento; el momento basal y a los dos años. No hubo diferencias significativas en la comparación de los sujetos con un primer episodio psicótico que completaron ambas pruebas en el momento basal y a dos años con respecto a aquellos que no lo hicieron (ver tabla 8).

**Tabla 8.** Comparativa de las características clínicas y funcionales en el momento basal de aquellos sujetos con PIT que completaron vs los que no completaron las pruebas de neuroimagen y cognición correspondientes

|                                | Completa<br>N=33 |       | No-Completa<br>N=77 |       | Test*          | Valor p                         |
|--------------------------------|------------------|-------|---------------------|-------|----------------|---------------------------------|
|                                | Media            | DT    | Media               | DT    |                |                                 |
| Edad                           | 15,85            | 1,47  | 15,39               | 1,87  | t= 1,25        | p= 0,21                         |
| Género<br>(Femenino/Masculino) | 9/24             |       | 27/50               |       | $\chi^2= 0,42$ | p= 0,51<br>Test Fisher's exacto |
| Raza (Caucasica/Otra)          | 29/4             |       | 65/12               |       | $\chi^2= 0,64$ | p= 0,77<br>Test Fisher's exacto |
| Años de Educación              | 8,15             | 2,412 | 8,12                | 2,44  | t= 0,07        | p= 0,95                         |
| CI Estimado                    | 81,21            | 16,44 | 78,35               | 22,28 | t= 0,66        | p= 0,51                         |
| Panss Positiva                 | 24,97            | 5,99  | 23,43               | 6,69  | t= 1,14        | p= 0,26                         |
| Panss Negativa                 | 18,82            | 8,92  | 20,53               | 8,79  | t=-0,93        | p= 0,35                         |
| Gaf                            | 34,64            | 15,56 | 33,00               | 14,59 | t= 0,52        | p= 0,60                         |

Abreviaciones: GAF, Escala global de funcionamiento en Niños. (*Children's Global Assessment of Functioning*); PANSS, Escala de sintomatología positiva y negativa (Positive and Negative Syndrome Scale). CI=Cociente Intelectual.

# No-completo son participantes de los cuales en basal y a los dos años de seguimiento no tienen datos suficientes de cognición e imagen cerebral para hacer este estudio.

\* t de Student o Chi cuadrado para comparar las muestras de los que completaron y no-completaron en basal.

Por otra parte, los individuos con PIT no fueron significativamente diferentes de los controles en términos de edad, género, estatus socioeconómico de los progenitores, años de educación, historial de desarrollo, raza o destreza/lateralidad (ver tabla 9). Hubo diferencias significativas entre ambos grupos de sujetos PIT y controles para el cociente intelectual (CI) estimado al inicio del estudio, consistente con estudios previos sobre esta muestra (Zabala et al. 2010; Bombin et al. 2013) y respecto a los meses de intervalo entre las evaluaciones de neuroimagen (ver tabla 9). La duración media de la enfermedad, definida como el tiempo entre la aparición de los primeros síntomas positivos y la resonancia magnética basal, fue de  $53,58 \pm 52,43$  días para la muestra de adolescentes con PIT. Los meses de intervalo entre escáneres en nuestra muestra de PIT fueron  $24,45 \pm 2,15$  meses y la duración del tratamiento antipsicótico al inicio del estudio en este grupo fue de  $3 \pm 1,87$  semanas (dosis diaria media  $277,7 \pm 150,4$  mg en equivalentes de clorpromazina (REY et al. 1989; Woods 2003).

**Tabla 9.** Características clínicas y sociodemográficas de adolescentes con un primer episodio y controles en el momento basal

|                                                    | PIT<br>n=33              | Controles<br>n=47       | Test <sup>a</sup> | Valor p      |
|----------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------|--------------|
|                                                    | Media (DE) [Rango]       | Media (DE) [Rango]      |                   |              |
| Edad (años)                                        | 15,82 (1,47) [11-17]     | 15,26 (1,34) [13-17]    | 1,776             | 0,080        |
| Género, N (%)                                      |                          |                         |                   |              |
| Masculino                                          | 19 (57,6)                | 30 (63,8)               | 0,319             | 0,572        |
| Femenino                                           | 14 (42,4)                | 17 (36,2)               |                   |              |
| Escolaridad (años)                                 | 8,85 (1,80) [4-12]       | 8,77 (1,37) [6-12]      | 0,232             | 0,817        |
| Nivel socioeconómico parental <sup>b</sup> , N (%) |                          |                         |                   |              |
| Alto                                               | 7 (21,2)                 | 3 (6,4)                 | 7,915             | 0,095        |
| Medio-alto                                         | 10 (30,3)                | 14 (29,8)               |                   |              |
| Medio                                              | 7 (21,2)                 | 13 (27,7)               |                   |              |
| Medio-bajo                                         | 5 (15,2)                 | 3 (6,4)                 |                   |              |
| Bajo                                               | 4 (12,1)                 | 14 (29,8)               |                   |              |
| Raza/Etnia, N (%)                                  |                          |                         |                   |              |
| Caucásica                                          | 32 (97)                  | 44 (93,6)               | 0,459             | 0,639        |
| No caucásica                                       | 1 (3)                    | 3 (6,4)                 |                   |              |
| Diagnóstico en el seguimiento <sup>c</sup> , N (%) |                          |                         |                   |              |
| Esquizofrenia                                      | 13 (81,8)                | -                       | -                 | -            |
| Bipolar                                            | 11 (33,3)                | -                       | -                 | -            |
| Otros                                              | 9 (27,3)                 | -                       | -                 | -            |
| Lateralidad manual, N (%)                          |                          |                         |                   |              |
| Diestro                                            | 27 (81,8)                | 42 (89,4)               | 3,931             | 0,140        |
| Zurdo                                              | 6 (18,2)                 | 3 (6,4)                 |                   |              |
| Ambos                                              | 0                        | 2 (4,3)                 |                   |              |
| Desarrollo psicomotor, N (%)                       |                          |                         |                   |              |
| Sin alteraciones                                   | 31 (93,9)                | 44 (93,6)               | 0,003             | 0,953        |
| Con alteraciones                                   | 2 (6,1)                  | 3 (6,4)                 |                   |              |
| Desarrollo del lenguaje, N (%)                     |                          |                         |                   |              |
| Sin alteraciones                                   | 27 (81,8)                | 42 (89,4)               | 0,930             | 0,347        |
| Con alteraciones                                   | 6 (18,2)                 | 5 (10,6)                |                   |              |
| Desarrollo de lectura y escritura, N (%)           |                          |                         |                   |              |
| Sin alteraciones                                   | 29 (87,9)                | 44 (93,6)               | 0,800             | 0,439        |
| Con alteraciones                                   | 4 (12,1)                 | 3 (6,4)                 |                   |              |
| CI estimado                                        | 81,21 (16,43) [41-114]   | 104,32 (14,22) [73-137] | -5,998            | <b>0,000</b> |
| PANSS Negativa                                     | 18,82 (8,92) [7-37]      | -                       | -                 | -            |
| PANSS Positiva                                     | 24,97 (5,99) [7-35]      | -                       | -                 | -            |
| GAF                                                | 34,64 (15,55) [5-71]     | -                       | -                 | -            |
| Duración de la enfermedad no tratada (días)        | 53,58 (52,43) [2-165]    | -                       | -                 | -            |
| Intervalo entre RMN (meses)                        | 24,45 (2,15) [18-28]     | 25,57 (2,48) [22-35]    | 0,330             | <b>0,039</b> |
| Duración del tratamiento antipsicótico (meses)     | 20,15 (6,26) [4-24]      | -                       | -                 | -            |
| Dosis acumulada de antipsicótico <sup>d</sup> (mg) | 149,37 (104,43) [19-403] | -                       | -                 | -            |
| Tratamiento antipsicótico <sup>e</sup> , N (%)     |                          |                         |                   |              |
| Olanzapina                                         | 9 (27,2)                 | -                       | -                 | -            |
| Risperidona                                        | 18 (54,6)                | -                       | -                 | -            |
| Quetiapina                                         | 8 (24,3)                 | -                       | -                 | -            |
| Ziprasidona                                        | 2 (6)                    | -                       | -                 | -            |
| Tratamiento antidepresivo, N (%)                   |                          |                         |                   |              |
| Paroxetina                                         | 1 (3)                    | -                       | -                 | -            |
| Venlafaxina                                        | 2 (6,1)                  | -                       | -                 | -            |
| Fluoxetina                                         | 2 (6,1)                  | -                       | -                 | -            |
| Ninguno                                            | 28 (84,8)                | -                       | -                 | -            |
| Estabilizadores del estado de ánimo, N (%)         |                          |                         |                   |              |
| Litio                                              | 3 (9,1)                  | -                       | -                 | -            |
| Oxcarbazepina                                      | 1 (3)                    | -                       | -                 | -            |
| Valproato                                          | 1 (3)                    | -                       | -                 | -            |
| Ninguno                                            | 28 (84,8)                | -                       | -                 | -            |

Abreviaturas: GAF, Escala global de funcionamiento en niños (*Children's Global Assessment of Functioning*); RMN, resonancia magnética nuclear; PANSS, *Positive and Negative Syndrome Scale*; CI=Cociente intelectual.

[a] Prueba t de Student de dos muestras fue utilizada para comparar medidas cuantitativas y Fisher's exacto o el test de Pearson's Chi cuadrado para comparar medidas cualitativas (P < .05).

[b] El estatus socioeconómico parental se ha medido a través de *Hollingshead Scale* (rango de 1 a 5) (Hollingshead and Redlich 1954) correspondiendo el 5 al más alto nivel socioeconómico y 1 el más bajo.

[c] Diagnóstico: Esquizofrenia; Trastorno bipolar; Otros (trastorno esquizoafectivo, depresión con síntomas psicóticos y otras psicosis no especificadas (ver sección de "Métodos").

[d] La Clorpromazina se usó para equiparar las dosis de tratamiento antipsicótico en basal y a los dos años de seguimiento. Además, se usó para calcular las dosis acumuladas de los periodos entre escáneres (RMN).

[e] Pacientes fueron polimedicados, incrementando el tamaño la muestra de los pacientes con medicación. En basal, cuatro pacientes tenían dos antipsicóticos.

A continuación, y dentro de esta primera muestra de 33 pacientes, para explorar las hipótesis en relación al papel de mediación de los cambios cerebrales sobre la relación entre estrés oxidativo (niveles de GSH en el momento basal) y cambios en el funcionamiento cognitivo, seleccionamos únicamente a aquellos los pacientes que tuvieran datos fiables y completos tanto de las pruebas pertinentes de neuroimagen y cognición, como de biología oxidativa en basal. Por lo tanto, se consideró una submuestra de 31 adolescentes con un PEP (edad media 16.00; rango [13-17]) de la muestra original de CAFEPS (ver métodos) y sus 39 homólogos sanos (edad media 15.69; rango [14-17]) para explorar la segunda hipótesis de mediación. En este subgrupo, tampoco se observaron diferencias significativas entre los sujetos con PIT que completaron y los que no completaron las medidas de estrés oxidativo (ver tabla S1 en Anexos). Los individuos con PIT no diferían significativamente de los controles en cuanto a edad, sexo, años de educación, historia del desarrollo, raza o destreza/lateralidad (ver tabla S2 de sociodemográficos en Anexos). Sí se observaron diferencias significativas entre los grupos de sujetos con PIT y controles en CI estimado basal —en consonancia con informes previos sobre esta muestra (Bombin et al. 2013; Zabala et al. 2010) y con respecto a los meses de intervalo entre escáneres consistente con los resultados del paso anterior (ver tabla 9). Para los individuos con PIT, la duración media de la enfermedad—definida como el tiempo entre la aparición de sus primeros síntomas positivos y la evaluación basal fue de  $53,83 \pm 53,86$  días. Los meses de intervalo entre escáneres en nuestra muestra de PIT fueron  $24,45 \pm 2,13$ , y la duración del tratamiento antipsicótico fue de  $19,90 \pm 6,39$  semanas (dosis diaria media  $274,93 \pm 149,3$  mg en equivalentes de clorpromazina en la evaluación basal) para el subgrupo de individuos que completaron los análisis relativos al papel de mediación.

## 5.2 RELACIÓN Y VALOR PREDICTIVO DEL CAMBIO EN LAS MEDIDAS DE VOLUMEN CEREBRAL SOBRE EL CAMBIO EN EL RENDIMIENTO COGNITIVO A LOS DOS AÑOS DE SEGUIMIENTO

Se construyeron un total de cuatro modelos de regresión por pasos hacia atrás para cada medida de cognición (atención sostenida, memoria de trabajo, funciones ejecutivas) incluyendo una ROI a la vez junto con las variables sin interés como predictores, para pacientes y controles por separado - ver métodos. Únicamente para el modelo de la memoria de trabajo los resultados fueron significativos (ver tabla 10). Encontramos que el cambio longitudinal (disminución) en el volumen del SG del lóbulo frontal se asoció positivamente con la disminución del rendimiento de la memoria de trabajo en los pacientes [izquierdo ( $B=0,096$ ,  $p=0,008$ ); y derecho ( $B=0,089$ ,  $p=0,015$ )] en función de la edad (ver tabla 10). Además, la disminución del volumen del SG del lóbulo parietal se asoció positivamente con la disminución del rendimiento de la memoria de trabajo en este grupo [(izquierdo ( $B=0,119$ ,  $p=0,007$ ), derecho ( $B=0,125$ ,  $p=0,015$ )] también en función de la edad (ver tabla 3). Específicamente, para el primer modelo de regresión múltiple que incluye el cambio (disminución) en el volumen del SG del lóbulo frontal izquierdo a lo largo del tiempo como variable independiente, explicó una cantidad significativa (18,9%) de la varianza del cambio (disminución) en la memoria de trabajo; cuando se tuvo en cuenta la varianza de otras variables en el modelo final (edad 16,4%). Las variables de volumen y edad aumentaron significativamente la varianza del cambio en la memoria de trabajo después del ajuste de otros predictores en el modelo. En particular, la disminución del volumen del SG del lóbulo frontal derecho explicó el 16% de la varianza de la disminución del rendimiento cognitivo a lo largo del tiempo, lo que explica la variación en la edad (12%). En el tercer modelo de regresión múltiple (que incluye el cambio en el volumen del SG del lóbulo parietal izquierdo como variable independiente), tanto el cambio en el volumen del SG del lóbulo parietal izquierdo como la variable de edad añadieron de manera significativa la varianza del cambio en la memoria de trabajo, con una disminución del SG del lóbulo parietal izquierdo. El volumen cerebral de los lóbulos fronto-parietal explica el 19,5% de la varianza de la disminución del rendimiento de la MT a lo largo del tiempo. Esto fue independiente de la edad, que representó el 17,5% de la varianza en este modelo. El cuarto modelo de regresión, con el cambio en el volumen del SG del lóbulo parietal derecho como variable independiente, explicó una proporción significativa de la variabilidad del cambio en el rendimiento de la MT a lo largo del tiempo. Específicamente, una disminución en el volumen del SG del lóbulo parietal derecho a lo largo del tiempo explicó una cantidad significativa, el 16%, de la varianza del cambio (disminución) en el rendimiento de la MT a lo largo del tiempo, cuando se tuvo en cuenta la varianza de otras variables en este modelo final, como la edad con el 14,9%.

**Tabla 10.** Asociaciones y valor predictivo del cambio en las medidas de volumen cerebral sobre el cambio en la memoria de trabajo a los dos años de seguimiento en adolescentes con PIT

| VD*: CAMBIO DE LA MEMORIA DE TRABAJO en seguimiento                                                                       |       |                |                         |                         |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------|-------------------------|-------------------------|-------|
| PREDICTORES: Cambio de volumen de SG en el LFI, edad, meses de intervalo entre escáneres y cambio de VIC entre escáneres. |       |                |                         |                         |       |
| Modelo                                                                                                                    | R     | R <sup>2</sup> | R <sup>2</sup> Ajustada | Error Estándar Estimado |       |
| Resumen                                                                                                                   | 0,55  | 0,303          | 0,256                   | 1,039                   |       |
| Modelo 1                                                                                                                  | B     | Error estándar | Beta                    | t                       | p     |
| Cambio de volumen de SG en el LFI                                                                                         | 0,096 | 0,034          | 0,441                   | 2,854                   | 0,008 |
| Edad                                                                                                                      | 0,027 | 0,01           | 0,412                   | 2,666                   | 0,012 |
| PREDICTORES: Cambio de volumen de SG en el LFD, edad, meses de intervalo entre escáneres y cambio de VIC entre escáneres. |       |                |                         |                         |       |
| Modelo                                                                                                                    | R     | R <sup>2</sup> | R <sup>2</sup> Ajustada | Error Estándar Estimado |       |
| Resumen                                                                                                                   | 0,523 | 0,274          | 0,225                   | 1,061                   |       |
| Modelo 2                                                                                                                  | B     | Error estándar | Beta                    | t                       | p     |
| Cambio de volumen de SG en el LFD                                                                                         | 0,089 | 0,035          | 0,4                     | 2,57                    | 0,015 |
| Edad                                                                                                                      | 0,023 | 0,01           | 0,347                   | 2,23                    | 0,033 |
| PREDICTORES: Cambio de volumen de SG en el LPI, edad, meses de intervalo entre escáneres y cambio de VIC entre escáneres  |       |                |                         |                         |       |
| Modelo                                                                                                                    | R     | R <sup>2</sup> | R <sup>2</sup> Ajustada | Error Estándar Estimado |       |
| Resumen                                                                                                                   | 0,556 | 0,309          | 0,263                   | 1,035                   |       |
| Modelo 3                                                                                                                  | B     | Error estándar | Beta                    | t                       | p     |
| Cambio de volumen de SG en el LPI                                                                                         | 0,119 | 0,041          | 0,451                   | 2,91                    | 0,007 |
| Edad                                                                                                                      | 0,028 | 0,01           | 0,426                   | 2,752                   | 0,01  |
| PREDICTORES: Cambio de volumen de SG en el LPD, edad, meses de intervalo entre escáneres y cambio de VIC entre escáneres. |       |                |                         |                         |       |
| Modelo                                                                                                                    | R     | R <sup>2</sup> | R <sup>2</sup> Ajustada | Error Estándar Estimado |       |
| Resumen                                                                                                                   | 0,523 | 0,274          | 0,225                   | 1,061                   |       |
| Modelo 4                                                                                                                  | B     | Error estándar | Beta                    | t                       | p     |
| Cambio de volumen de SG en el LPD                                                                                         | 0,125 | 0,049          | 0,403                   | 2,571                   | 0,015 |
| Edad                                                                                                                      | 0,025 | 0,01           | 0,389                   | 2,48                    | 0,019 |

\* Variable Dependiente (VD), Sustancia Gris (SG).

Se construyó un modelo de regresión múltiple final para examinar más a fondo el valor predictivo de los resultados significativos obtenidos con respecto a la relación informada entre las variables de cambio longitudinal en el volumen del SG frontal y parietal (izquierdo y derecho), la edad y el rendimiento de la memoria de trabajo a lo largo del tiempo (ver tabla 11). En este modelo, una disminución particular en el volumen del SG frontal izquierdo durante dos años de seguimiento predijo mejor una cantidad significativa, el 22%, de la varianza de la disminución del rendimiento de la MT, junto con la edad que representó el 18% de la varianza. del rendimiento longitudinal en este dominio cognitivo.

**Tabla 11.** Modelo final predictivo del cambio en las medidas de volumen cerebral sobre el cambio en el rendimiento cognitivo a los dos años de seguimiento

| MODELO FINAL DE PREDICTORES: Cambio de volumen de SG en el LFI, Cambio de volumen de SG en el LFD, Cambio de volumen de SG en el LPI, Cambio de volumen de SG en el LPD y Edad. |       |                |                         |                         |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------|-------------------------|-------------------------|-------|
| Modelo                                                                                                                                                                          | R     | R <sup>2</sup> | R <sup>2</sup> Ajustada | Error Estándar Estimado |       |
| Resumen                                                                                                                                                                         | 0.554 | 0.318          | 0.272                   | 1.028                   |       |
| Modelo Final                                                                                                                                                                    | B     | Error estándar | Beta                    | t                       | p     |
| Cambio de volumen de SG en el LFI                                                                                                                                               | 0,107 | 0,034          | 0,49                    | 3,131                   | 0,004 |
| Edad                                                                                                                                                                            | 0,362 | 0,129          | 0,441                   | 2,815                   | 0,009 |

\* Variable Dependiente (VD), Sustancia Gris (SG)

No se encontraron relaciones significativas para ninguna de las medidas de volumen de SG cerebral y las variables cognitivas de atención sostenida o desempeño de las funciones ejecutivas a lo largo del tiempo en individuos con PIT – ver tabla 12.

**Tabla 12.** Asociaciones y valor predictivo del cambio en las medidas de volumen cerebral sobre el cambio en la atención sostenida y las funciones ejecutivas a los dos años de seguimiento en adolescentes con PIT

| VD*: CAMBIO EN LA ATENCIÓN SOSTENIDA A LO LARGO DEL TIEMPO                                                                                             |        |                 |                         |                          |       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------------|-------------------------|--------------------------|-------|
| PREDICTORES: Cambio en el volumen de SG del lóbulo frontal izquierdo, edad, intervalo de meses de entre escáneres y cambio en el VIC entre escáneres.  |        |                 |                         |                          |       |
| Modelo Final                                                                                                                                           | R      | R <sup>2</sup>  | R <sup>2</sup> Ajustada | Error Estandard Estimado |       |
|                                                                                                                                                        | 0,324  | 0,105           | -0,230                  | 0,63128                  |       |
| Modelo 1                                                                                                                                               | B      | Error Estandard | Beta                    | t                        | p     |
| Cambio en el volumen de SG Frontal Izquierdo                                                                                                           | 0,002  | 0,022           | 0,020                   | 0,100                    | 0,921 |
| Edad                                                                                                                                                   | 0,007  | 0,006           | 0,215                   | 1,185                    | 0,246 |
| Intervalo de meses de entre escáneres                                                                                                                  | -0,036 | 0,056           | -0,126                  | -0,647                   | 0,523 |
| Cambio en el VIC entre escáneres                                                                                                                       | -0,145 | 0,11            | -0,24                   | -1,321                   | 0,197 |
| PREDICTORES: Cambio en el volumen de SG del lóbulo frontal derecho, edad, intervalo de meses de entre escáneres y cambio en el VIC entre escáneres.    |        |                 |                         |                          |       |
| Modelo Final                                                                                                                                           | R      | R <sup>2</sup>  | R <sup>2</sup> Ajustada | Error Estandard Estimado |       |
|                                                                                                                                                        | 0,324  | 0,105           | -0,23                   | 0,63138                  |       |
| Modelo 2                                                                                                                                               | B      | Error Estandard | Beta                    | t                        | p     |
| Cambio en el volumen de SG Frontal Derecho                                                                                                             | 0,001  | 0,022           | 0,006                   | 0,029                    | 0,977 |
| Edad                                                                                                                                                   | 0,007  | 0,006           | 0,212                   | 1,184                    | 0,247 |
| Intervalo de meses de entre escáneres                                                                                                                  | -0,035 | 0,055           | -0,12                   | -0,633                   | 0,532 |
| Cambio en el VIC entre escáneres                                                                                                                       | -0,146 | 0,11            | -0,241                  | -1,328                   | 0,195 |
| PREDICTORES: Cambio en el volumen de SG del lóbulo parietal izquierdo, edad, intervalo de meses de entre escáneres y cambio en el VIC entre escáneres. |        |                 |                         |                          |       |
| Modelo Final                                                                                                                                           | R      | R <sup>2</sup>  | R <sup>2</sup> Ajustada | Error Estandard Estimado |       |
|                                                                                                                                                        | 0,356  | 0,127           | 0,002                   | 0,62351                  |       |
| Modelo 3                                                                                                                                               | B      | Error Estandard | Beta                    | t                        | p     |
| Cambio en el volumen de SG Parietal Izquierdo                                                                                                          | 0,022  | 0,026           | 0,159                   | 0,844                    | 0,406 |

|                                                                                                                                                             |        |                |                         |                         |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|-------------------------|-------------------------|-------|
| Edad                                                                                                                                                        | 0,008  | 0,006          | 0,241                   | 1,334                   | 0,193 |
| Intervalo de meses de entre escáneres                                                                                                                       | -0,047 | 0,054          | -0,163                  | -0,872                  | 0,390 |
| Cambio en el VIC entre escáneres                                                                                                                            | -0,142 | 0,108          | -0,235                  | -1,309                  | 0,201 |
| <b>PREDICTORES:</b> Cambio en el volume de SG del lóbulo parietal derecho, edad, intervalo de meses de entre escáneres y cambio en el VIC entre escáneres.  |        |                |                         |                         |       |
| Modelo Final                                                                                                                                                | R      | R <sup>2</sup> | R <sup>2</sup> Ajustada | Error Estandar Estimado |       |
|                                                                                                                                                             | 0,396  | 0,157          | 0,036                   | 0,61277                 |       |
| Modelo 4                                                                                                                                                    | B      | Error Estandar | Beta                    | t                       | p     |
| Cambio en el volumen de SG Parietal Derecho                                                                                                                 | 0,037  | 0,028          | 0,233                   | 1,314                   | 0,199 |
| Edad                                                                                                                                                        | 0,008  | 0,006          | 0,240                   | 1,369                   | 0,182 |
| Intervalo de meses de entre escáneres                                                                                                                       | -0,045 | 0,052          | -0,155                  | -0,869                  | 0,392 |
| Cambio en el VIC entre escáneres                                                                                                                            | -0,147 | 0,106          | -0,243                  | -1,382                  | 0,178 |
| <b>VD*: CAMBIO EN LAS FUNCIONES EJECUTIVAS A LO LARGO DEL TIEMPO</b>                                                                                        |        |                |                         |                         |       |
| <b>PREDICTORES:</b> Cambio en el volume de SG del lóbulo frontal izquierdo, edad, intervalo de meses de entre escáneres y cambio en el VIC entre escáneres. |        |                |                         |                         |       |
| Modelo Final                                                                                                                                                | R      | R <sup>2</sup> | R <sup>2</sup> Ajustada | Error Estandar Estimado |       |
|                                                                                                                                                             | 0,354  | 0,125          | 0,000                   | 0,56795                 |       |
| Modelo 1                                                                                                                                                    | B      | Error Estandar | Beta                    | t                       | p     |
| Cambio en el volumen de SG Frontal Izquierdo                                                                                                                | 0,019  | 0,02           | 0,188                   | 0,971                   | 0,340 |
| Edad                                                                                                                                                        | -0,004 | 0,006          | -0,124                  | -0,689                  | 0,497 |
| Intervalo de meses de entre escáneres                                                                                                                       | -0,092 | 0,051          | -0,347                  | -1,807                  | 0,081 |
| Cambio en el VIC entre escáneres                                                                                                                            | -0,026 | 0,099          | -0,048                  | -0,268                  | 0,791 |
| <b>PREDICTORES:</b> Cambio en el volume de SG del lóbulo frontal derecho, edad, intervalo de meses de entre escáneres y cambio en el VIC entre escáneres.   |        |                |                         |                         |       |
| Modelo Final                                                                                                                                                | R      | R <sup>2</sup> | R <sup>2</sup> Ajustada | Error Estandar Estimado |       |
|                                                                                                                                                             | 0,334  | 0,112          | -0,015                  | 0,57224                 |       |
| Modelo 2                                                                                                                                                    | B      | Error Estandar | Beta                    | t                       | p     |

|                                                                                                                                                              |          |                        |                               |                                 |          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------|
| Cambio en el volumen de SG Frontal Derecho                                                                                                                   | 0,014    | 0,020                  | 0,134                         | 0,714                           | 0,481    |
| Edad                                                                                                                                                         | -0,005   | 0,005                  | -0,150                        | -0,841                          | 0,407    |
| Intervalo de meses de entre escáneres                                                                                                                        | -0,085   | 0,050                  | -0,321                        | -1,695                          | 0,101    |
| Cambio en el VIC entre escáneres                                                                                                                             | -0,030   | 0,099                  | -0,054                        | -0,300                          | 0,766    |
| <b>PREDICTORES:</b> Cambio en el volume de SG del lóbulo parietal izquierdo, edad, intervalo de meses de entre escáneres y cambio en el VIC entre escáneres. |          |                        |                               |                                 |          |
| <b>Modelo Final</b>                                                                                                                                          | <b>R</b> | <b>R<sup>2</sup></b>   | <b>R<sup>2</sup> Ajustada</b> | <b>Error Estandard Estimado</b> |          |
|                                                                                                                                                              | 0,311    | 0,097                  | -0,032                        | 0,57705                         |          |
| <b>Modelo 3</b>                                                                                                                                              | <b>B</b> | <b>Error Estandard</b> | <b>Beta</b>                   | <b>t</b>                        | <b>p</b> |
| Cambio en el volumen de SG Parietal Izquierdo                                                                                                                | -0,005   | 0,024                  | -0,036                        | -0,19                           | 0,851    |
| Edad                                                                                                                                                         | -0,005   | 0,006                  | -0,157                        | -0,857                          | 0,399    |
| Intervalo de meses de entre escáneres                                                                                                                        | -0,071   | 0,05                   | -0,27                         | -1,425                          | 0,165    |
| Cambio en el VIC entre escáneres                                                                                                                             | -0,034   | 0,1                    | -0,061                        | -0,336                          | 0,739    |
| <b>PREDICTORES:</b> Cambio en el volume de SG del lóbulo parietal derecho, edad, intervalo de meses de entre escáneres y cambio en el VIC entre escáneres.   |          |                        |                               |                                 |          |
| <b>Modelo Final</b>                                                                                                                                          | <b>R</b> | <b>R<sup>2</sup></b>   | <b>R<sup>2</sup> Ajustada</b> | <b>Error Estandard Estimado</b> |          |
|                                                                                                                                                              | 0,309    | 0,096                  | -0,034                        | 0,57742                         |          |
| <b>Modelo 4</b>                                                                                                                                              | <b>B</b> | <b>Error Estandard</b> | <b>Beta</b>                   | <b>t</b>                        | <b>p</b> |
| Cambio en el volumen de SG Parietal Derecho                                                                                                                  | 0        | 0,027                  | -0,003                        | -0,018                          | 0,986    |
| Edad                                                                                                                                                         | -0,005   | 0,006                  | -0,151                        | -0,832                          | 0,412    |
| Intervalo de meses de entre escáneres                                                                                                                        | -0,074   | 0,049                  | -0,280                        | -1,517                          | 0,141    |
| Cambio en el VIC entre escáneres                                                                                                                             | -0,033   | 0,100                  | -0,060                        | -0,328                          | 0,746    |

No hubo relaciones significativas entre ninguno de los cambios longitudinales en las medidas de volumen de SG cerebral y las variables cognitivas en el grupo de control.

## 5.3 EXPLORACIÓN ENTRE LOS CAMBIOS EN SINTOMATOLOGÍA Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ANTIPSICÓTICO Y LOS CAMBIOS EN EL RENDIMIENTO COGNITIVO Y EN VOLUMEN CEREBRAL EN PACIENTES CON PIT

No se encontraron resultados de asociación significativa entre el cambio en las medidas de volumen cerebral o el cambio en las medidas de cognición con los cambios en sintomatología y medicación antipsicótica en adolescentes con PIT a lo largo de los dos años de seguimiento; por lo que los resultados fueron independientes de la medicación antipsicótica y los cambios en los síntomas (ver tabla 13).

**Tabla 13.** Correlaciones entre el cambio en las medidas de volumen cerebral y el cambio de las medidas de cognición con los cambios en sintomatología y medicación antipsicótica en adolescentes con PIT

|                                                                            | Panss Positiva<br>n=33 |       | Panss Negativa<br>n=33 |       | Panss General<br>n=33 |       | Panss Total<br>n=33 |       | Medicación Antipsicótica<br>n=31 |       |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------|------------------------|-------|-----------------------|-------|---------------------|-------|----------------------------------|-------|
|                                                                            | *r                     | p     | *r                     | p     | *r                    | p     | *r                  | p     | *r                               | p     |
| Cambio en Atención sostenida                                               | -0,226                 | 0,206 | 0,094                  | 0,601 | -0,019                | 0,917 | -0,035              | 0,848 | 0,191                            | 0,302 |
| Cambio en Memoria de trabajo                                               | 0,181                  | 0,314 | 0,184                  | 0,305 | 0,015                 | 0,933 | 0,128               | 0,477 | -0,094                           | 0,614 |
| Cambio en Funciones ejecutivas                                             | 0,018                  | 0,920 | -0,139                 | 0,439 | 0,001                 | 0,996 | -0,049              | 0,788 | 0,105                            | 0,572 |
| Cambio relativo de volumen de sustancia gris del lóbulo frontal izquierdo  | 0,046                  | 0,797 | 0,024                  | 0,894 | -0,036                | 0,840 | 0,003               | 0,987 | -0,078                           | 0,668 |
| Cambio relativo de volumen de sustancia gris del lóbulo frontal derecho    | 0,010                  | 0,956 | -0,045                 | 0,802 | -0,119                | 0,509 | -0,077              | 0,670 | -0,094                           | 0,603 |
| Cambio relativo de volumen de sustancia gris del lóbulo parietal izquierdo | -0,147                 | 0,416 | -0,023                 | 0,898 | -0,056                | 0,757 | -0,078              | 0,666 | -0,020                           | 0,911 |
| Cambio relativo de volumen de sustancia gris del lóbulo parietal derecho   | -0,169                 | 0,348 | -0,037                 | 0,838 | -0,034                | 0,850 | -0,078              | 0,667 | 0,055                            | 0,762 |

\*r = Coeficiente de correlación de Pearson. \*El nivel de significación se estableció en  $\alpha \leq 0.05$ . SG= Sustancia Gris; LFI = Lóbulo Frontal Izquierdo; LFD = Lóbulo Frontal Derecho; LPI= Lóbulos Parietal Izquierdo; LPD= Lóbulos Parietal Derecho.

## 5.4 RELACIÓN ENTRE NIVELES DE GSH EN BASAL, CAMBIOS EN VOLUMEN CEREBRAL Y RENDIMIENTO DE LA MEMORIA DE TRABAJO A LO LARGO DEL TIEMPO

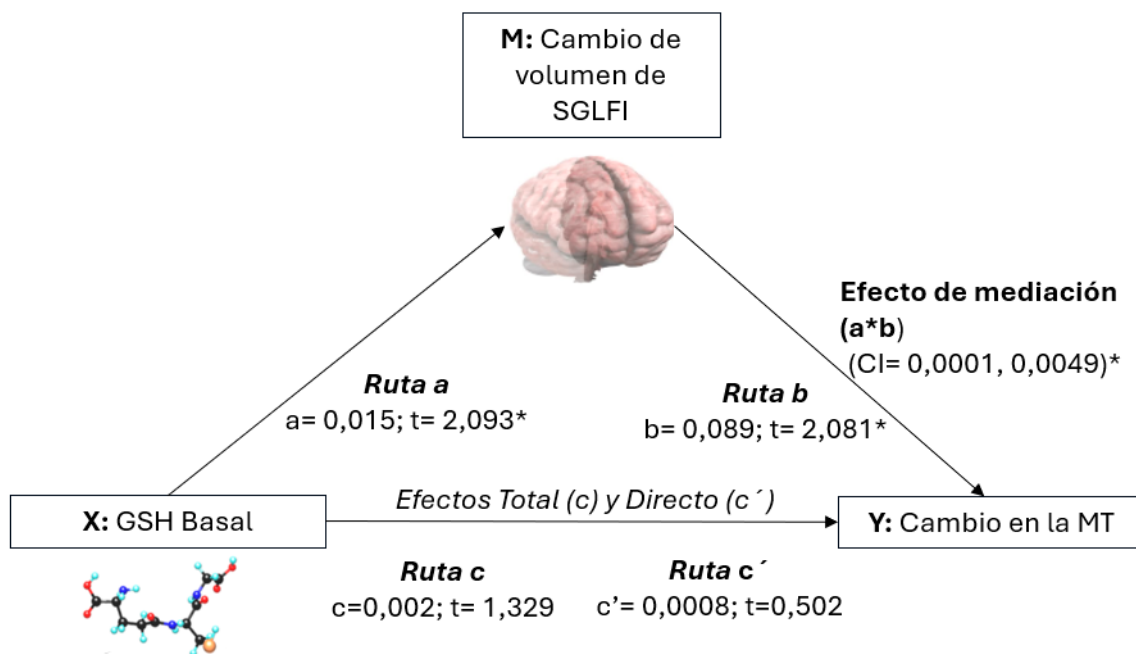
Dado que el lóbulo frontal izquierdo es la región cerebral que muestra un mayor cambio/disminución de volumen cerebral a lo largo del tiempo y resulta ser el mejor predictor del deterioro en la función de memoria de trabajo (MT) en adolescentes con PIT (Bombin et al. 2013; Arango et al. 2012) los análisis subsiguientes se centran en la exploración en profundidad de estas variables. Esta también fue la región cerebral asociada con niveles más bajos de GSH en la evaluación inicial en esta misma muestra de adolescentes con psicosis (Fraguas et al. 2012), lo que refuerza la importancia de examinar más a fondo las relaciones particulares en esta muestra. Por lo tanto, basándonos en nuestros hallazgos previos, la región frontal izquierda fue la única ROI cerebral seleccionada para el análisis actual.

Para ello, se utilizó un análisis de mediación para evaluar si los cambios cerebrales, específicamente la disminución en el volumen de SG del lóbulo frontal (LF), actuarían como mediador de la relación entre los niveles basales de GSH y el rendimiento en MT a lo largo del tiempo en adolescentes con psicosis y sus homólogos controles. Se comprobaron posibles variables de confusión para el grupo de adolescentes con PIT (es decir, edad, intervalo en meses entre escaneos, cambio en VIC entre escaneos, género, consumo de tabaco al inicio, psicopatología, medicación antipsicótica o duración de la enfermedad antes de la evaluación basal). Un modelo final de mediación se volvió a ejecutar incluyendo la edad y el consumo de tabaco al inicio como covariables y para el grupo de sus homólogos sanos, se comprobaron las mismas variables (es decir, edad, intervalo en meses entre escaneos, cambio en VIC entre escaneos, género, consumo de tabaco al inicio); un modelo final se ejecutó únicamente con la edad y tabaco. En este modelo, los cambios en el volumen de SGLFI a lo largo del tiempo mostraron un coeficiente de trayectoria positivo y significativo para la ruta a ( $a = 0,015$ ;  $t = 2,093$ ;  $p = 0,046$ ) y un efecto significativo para la ruta b ( $b = 0,089$ ;  $t = 2,081$ ;  $p = 0,048$ ). Estos datos no fueron en controles sanos ( $a = -0,0005$ ;  $t = -0,1656$ ;  $p = 0,8694$ ;  $b = -0,0333$ ;  $t = -0,6620$ ;  $p = 0,5126$ ).

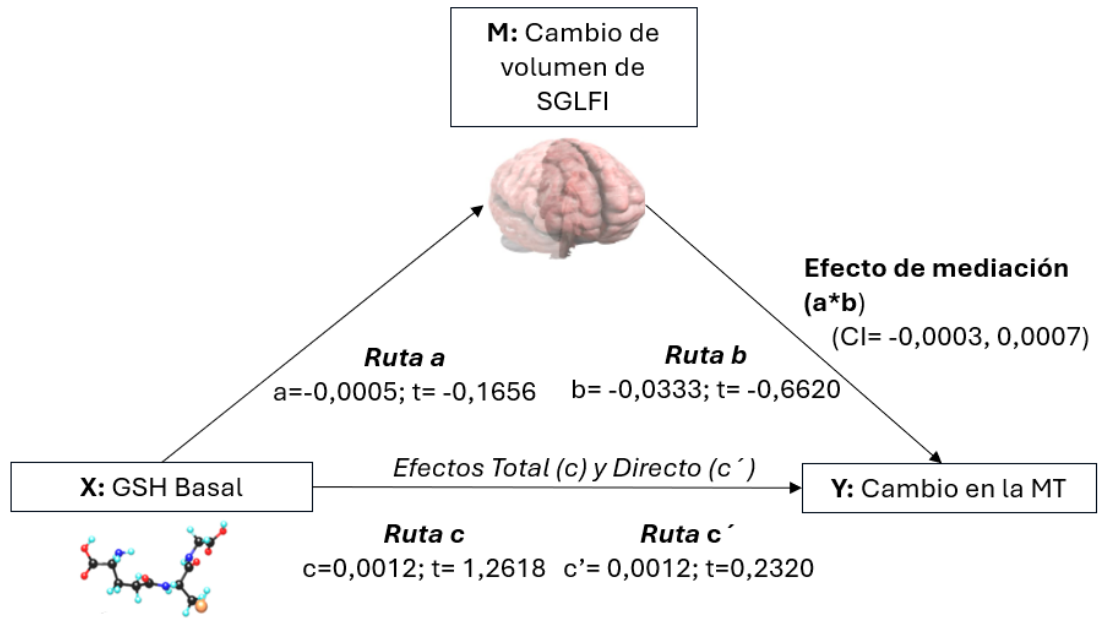
Además, los efectos total y directo de X (niveles basales de GSH) sobre Y (rendimiento en MT) no fueron significativos ni en pacientes ( $c = 0,002$ ;  $t = 1,329$ ;  $p = 0,195$ ;  $c' = 0,0008$ ;  $t = 0,502$ ;  $p = 0,620$ ), ni en controles ( $c = 0,012$ ;  $t = 1,2618$ ;  $p = 0,2156$ ;  $c' = 0,012$ ;  $t = 1,2320$ ;  $p = 0,2266$ ).

Los efectos parciales de las variables de control sobre el rendimiento en MT fueron en pacientes significativos para la edad (Coef. =  $0,042$ ,  $p < 0,01$ ) y no significativos para el consumo de tabaco (Coef. =  $0,336$ ,  $p = 0,498$ ) y en controles no significativos para edad (Coef. =  $-0,0003$ ,  $p = 0,0007$ ).

El efecto de mediación (ruta  $a*b$ ) de los cambios en el volumen de SGLF fue significativo en pacientes (IC del 95% corregido: 0,0001, 0,0049) y no significativo en controles (IC del 95%: -0,0003, 0,0007) -ver figuras 21 y 22. El modelo en adolescente con PIT explicó el 24% de la varianza del rendimiento en MT durante los dos primeros años después del PEP.



**Figura 21. Cambio en volumen cerebral como mediador en pacientes:** Se presentan los coeficientes de trayectoria estandarizados medios junto con su estadístico t (coeficiente dividido entre su error estándar). GSH= Glutatión; SGLFI = Sustancia Gris del lóbulo frontal izquierdo; MT= Memoria de trabajo; IC = Intervalo de confianza. \* El nivel de significación se estableció en  $\alpha \leq 0.05$ .



**Figura 22. Cambio en volumen cerebral como mediador en controles:** Se presentan los coeficientes estandarizados medios de las rutas junto con su estadístico t (coeficiente dividido por su error estándar). CI = Intervalo de confianza; GSH = Glutación; SGLFI = Sustancia gris lóbulo frontal izquierdo; MT = Memoria de trabajo. El nivel de significación se estableció en  $\alpha \leq 0.05$ .

## 6. DISCUSSION





Este es el primer estudio longitudinal que examina la relación entre los cambios en la SG cerebral y el desarrollo de funciones cognitivas superiores en una muestra de adolescentes con PIT y en sus homólogos sanos; y entre factores micro biomoleculares (niveles basales más bajos de GSH), y estos cambios cerebrales estructurales (disminución del volumen de SG en el lóbulo frontal izquierdo) y los cambios cognitivos observables a nivel funcional (memoria de trabajo, MT) durante la maduración cerebral en adolescentes con psicosis y controles sanos, lo cual supone un añadido adicional de novedad a nuestros hallazgos..

Nuestros primeros resultados sugieren una asociación particular entre la disminución del volumen de SG en los lóbulos frontal y parietal y un peor rendimiento de la memoria de trabajo durante los primeros dos años de evolución de la psicosis en adolescentes con un primer episodio psicótico, en función de la edad. En particular, en los individuos con PIT, pero no en los controles, la pérdida de volumen de SG en las regiones frontal y parietal y una edad más temprana en el momento de aparición del PEP se asociaron con una disminución del rendimiento en la memoria de trabajo a lo largo del tiempo. No encontramos este tipo de asociación con otras funciones cognitivas de alto nivel (es decir, con la atención sostenida o con las funciones ejecutivas) en esta muestra. Además, específicamente la pérdida de SG en el lóbulo frontal izquierdo, junto con la edad, han demostrado ser los mejores predictores del rendimiento de la memoria de trabajo a lo largo del tiempo en adolescentes con PIT. Estos resultados se replicaron con los distintos tipos de análisis utilizados, lo que sugiere que los cambios progresivos en el sustrato neurobiológico (es decir, estructura/volumen cerebral) pueden conducir a alteraciones funcionales como los cambios cognitivos en estos jóvenes. No se encontraron asociaciones entre ninguna de las medidas del cambio en el volumen de SG cerebral y las variables cognitivas en el grupo control.

Por otra parte, cuando examinamos los posibles factores moleculares implicados en esta relación, encontramos una asociación no sólo entre niveles disminuidos de volumen de SG cerebral y un peor rendimiento de la memoria de trabajo en adolescentes con PIT en función de la edad y, sino, además, entre niveles más bajos de GSH en basal y la pérdida de volumen de SG frontal a los dos años del primer episodio psicótico. De acuerdo con nuestra hipótesis inicial, nuestro estudio pudo constatar que un déficit de GSH presente en el momento del primer episodio psicótico tuvo un efecto indirecto significativo en el deterioro del rendimiento en la memoria de trabajo a través de la pérdida de volumen frontal de SG, que apareció como un mediador significativo en este grupo. No se encontraron tales asociaciones o efecto de mediación en los controles. Por lo tanto, nuestros resultados sugieren que el daño oxidativo en los primeros momentos de la enfermedad, impacta negativamente en el desarrollo cerebral, lo que a su vez contribuye a una disminución de la función cognitiva durante la maduración cerebral en adolescentes con PIT.

Nuestros hallazgos son congruentes con nuestros estudios previos en esta muestra adolescente. En ellos por una parte se observó en pacientes con PIT una alteración específica en el desarrollo cognitivo de la memoria de trabajo en la muestra más grande de la que se deriva la muestra actual (Bombin et al. 2013). En particular, aunque los individuos con PIT presentaron un deterioro cognitivo significativo en comparación con los controles en

la evaluación basal y a los 2 años de seguimiento, tanto los controles como los individuos con PIT mejoraron en todas las medidas cognitivas a lo largo del tiempo, excepto en la memoria de trabajo de los PIT (Bombin et al. 2013). Estos cambios ocurrieron en tándem con una reducción prominente en el volumen de SG frontal y parietal en adolescentes con un PEP con respecto a los controles en esta misma muestra más grande, y una disminución fue particularmente evidente para estas regiones frontoparietales en el hemisferio izquierdo (Arango et al. 2012; Rapado-Castro et al. 2015). Nuestro estudio ahora demuestra la relación existente entre estos dos eventos en función de la edad. Específicamente, en nuestra submuestra de individuos que completaron medidas cognitivas y de imágenes cerebrales al inicio y a los 2 años de seguimiento, nuestros resultados sugieren que la psicosis de inicio temprano se caracteriza por una disminución del rendimiento de la memoria de trabajo con el tiempo, asociada con la edad y una pérdida acelerada del volumen de SG cerebral en las estructuras frontales y parietales, dos ubicaciones neuroanatómicas tradicionalmente asociadas con la función de memoria de trabajo (Bledowski, Rahm, and Rowe 2009). Además, la reducción específica del volumen cerebral de SG en el lóbulo frontal izquierdo resultó particularmente predictiva del rendimiento de la memoria de trabajo en función de la edad.

El deterioro de la memoria de trabajo se ha vinculado previamente a alteraciones en la estructura (Antonova et al. 2004) y la función (Honey and Fletcher 2006) del cerebro en la psicosis. De acuerdo con nuestros hallazgos, estudios volumétricos transversales previos en FEP han encontrado que el volumen reducido de SG frontal (Cocchi et al. 2009; Wojtalik et al. 2012; Minatogawa-Chang et al. 2009; Castro-Fornieles et al. 2018) y temporoparietal (Minatogawa-Chang et al. 2009) se asocia con una función deficiente de la memoria de trabajo, particularmente evidente en la región frontal izquierda (Cocchi et al. 2009). Más específicamente, el volumen de SG frontal y temporoparietal se ha asociado previamente con un índice cognitivo, que incluye medidas de atención sostenida (prueba de amplitud de dígitos hacia adelante), memoria de trabajo (amplitud de dígitos hacia atrás, una prueba utilizada en nuestro estudio) y funcionamiento ejecutivo (prueba COWAT de fluidez verbal) en adultos con PIT (Minatogawa-Chang et al. 2009). Asociación entre la memoria de trabajo espacial (evaluada usando la tarea de memoria de trabajo espacial de la Batería Automatizada de Pruebas Neuropsicológicas de Cambridge, CANTAB) y el volumen de SG en las regiones frontales izquierdas también fue particularmente evidente en adultos jóvenes con un primer episodio de esquizofrenia (Cocchi et al. 2009). En un estudio diferente, se encontró que un menor volumen de SG en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda estaba específicamente relacionado con el deterioro de la memoria de trabajo (evaluado usando la prueba de lapso de dígitos, como en nuestro estudio) en adultos en etapas tempranas de los trastornos del espectro de la esquizofrenia (Wojtalik et al. 2012). Los hallazgos congruentes con estos estudios volumétricos de PEP podrían reflejar un patrón único de asociaciones en inicio de la psicosis. La variabilidad a través de la metodología de análisis de neuroimagen o estrategias de medición para evaluar la memoria de trabajo es otra posibilidad. En este sentido, nuestros resultados también concuerdan con estudios morfométricos previos en PIT, en los que la reducción del grosor cortical en las cortezas frontal (Gutiérrez-Galve et al. 2010), frontal, parietal, temporal y cingulada (Haring et al. 2016) o temporal (Ehrlich et al. 2012) se ha asociado con la función de la memoria de trabajo en adultos con psicosis. En detalle, el estudio de Gutiérrez-Galve et al. (Gutiérrez-Galve et al. 2010) utilizó medidas de ampli-

tud de la memoria de trabajo (tarea de amplitud espacial) y manipulación de la memoria de trabajo (tarea de memoria de trabajo espacial) derivadas del CANTAB, y encontró asociaciones para la amplitud de la memoria de trabajo solo con el área cortical frontal en PIT. Haring et al. (Haring et al. 2016) también utilizó la prueba de memoria de trabajo espacial del CANTAB en individuos con FEP, y encontró asociaciones con parámetros corticales frontal, temporal, cingular y occipital, además de asociaciones de estas regiones cerebrales con el cambio de conjunto, el uso de estrategias y las habilidades cognitivas de atención sostenida. Ehrlich et al. (Ehrlich et al. 2012) utilizaron la secuenciación de letras y números como medida de la memoria de trabajo y encontraron asociaciones con el grosor cortical en la corteza prefrontal lateral en los controles, mientras que los participantes con esquizofrenia establecida demostraron asociaciones con el grosor cortical en una región cerebral distinta del lóbulo temporal medio derecho y superior. Contrario a este hallazgo posterior y en consonancia con estudios anteriores, hemos demostrado que algunas asociaciones cerebro-cognición tienden a ser específicas de individuos con PIT (Toulopoulou et al. 2004; Baaré et al. 1999; Cocchi et al. 2009; Minatogawa-Chang et al. 2009; Ehrlich et al. 2012; Crespo-Facorro et al. 2011; Hatton et al. 2013). Sin embargo, es importante considerar las diferencias metodológicas y las características de la muestra mencionadas anteriormente al intentar generalizar los hallazgos entre los estudios. En este sentido, nuestro estudio proporciona hallazgos complementarios del volumen cerebral longitudinal/de desarrollo y las asociaciones de la función cognitiva de orden superior utilizando tareas de memoria de trabajo verbal/espacial en adolescentes con psicosis en comparación con los controles, lo que aumenta la relevancia de nuestros hallazgos.

Los estudios normativos han enfatizado consistentemente el papel de la memoria de trabajo en el desarrollo cognitivo. La función de la memoria de trabajo es crucial para el desarrollo intelectual general (Case 1985; Conway, Kane, and Engle 2003) y un predictor importante del desarrollo de la función cognitiva de orden superior y el logro escolar (Gathercole, Lamont, and Alloway 2006). La capacidad de la memoria de trabajo aumenta progresivamente con la edad, desde la infancia hasta la adolescencia tardía (Spencer 2020; Cowan 2016; Kail 1991; Edin et al. 2009), un tiempo durante el cual el cerebro experimenta cambios morfológicos y funcionales importantes (Solé-Padullés et al. 2016; Alemán-Gómez et al. 2013; Shaw et al. 2008; Blakemore 2012; Arain et al. 2013). En el desarrollo típico, el volumen de la SG frontoparietal generalmente alcanza su pico máximo a los 11-12 años, mientras que las ganancias en la memoria de trabajo se extienden hasta los 15-19 años de edad, allanando el camino para el desarrollo continuo de las funciones ejecutivas hasta mediados de los veinte (De Luca et al. 2003). La atención sostenida, un proceso cognitivo subyacente básico necesario para completar cualquier actividad de planificación, es el primero en desarrollarse (Menon 2011; Bledowski, Rahm, and Rowe 2009). Estos fueron los tres dominios cognitivos de alto orden evaluados en nuestro estudio longitudinal en la adolescencia. Por lo tanto, el rango de edad de nuestros participantes (11 a 17 años) podría representar un período particularmente sensible para el desarrollo de la SG cerebral y de las funciones cognitivas, como la memoria de trabajo (un hito cognitivo de esta etapa en particular), en el que la aparición de la psicosis podría precipitar cambios acelerados en el volumen cerebral frontoparietal, que a su vez alteran el rendimiento de la memoria de trabajo dependiente de la edad durante los dos primeros años después del primer episodio. La influencia de la edad en las anomalías cognitivas (Fagerlund et al. 2021) y cerebrales en la psicosis ya había sido

descrita por estudios previos en nuestro grupo (Pina-Camacho et al. 2016). De acuerdo con esta noción, se observó una pérdida acelerada del volumen de SG frontoparietal en nuestra muestra de adolescentes con PIT (particularmente relevante en la región frontal izquierda), asociada con disfunción de la memoria de trabajo durante los primeros dos años después del PEP en función de la edad, lo que indica un peor rendimiento de la memoria de trabajo con el paso del tiempo en los pacientes. Curiosamente, no se encontró tal relación para la atención sostenida o las funciones ejecutivas, resaltando la importancia de estas asociaciones en este rango de edad tan específico. En nuestro estudio, estas son asociaciones específicas de individuos con PIT, ya que no se observaron en adolescentes sanos. En otras palabras, los resultados confirmaron parcialmente nuestra hipótesis de que la reducción del volumen de SG frontoparietal está asociada con las funciones cognitivas de orden superior en PIT. A diferencia de las asociaciones con la memoria de trabajo, no encontramos una asociación entre los volúmenes de SG frontoparietal y la atención sostenida o las funciones ejecutivas en nuestra muestra. Nuestros hallazgos sugieren que la pérdida de la SG frontoparietal (particularmente en el lóbulo frontal izquierdo) podría implicar una interrupción del desarrollo de la memoria de trabajo en la psicosis adolescente y, por lo tanto, podría considerarse un posible biomarcador. La hipótesis del neurodesarrollo surge como una explicación plausible de los mecanismos etiopatológicos que podrían subyacer al desarrollo cognitivo en adolescentes con PIT, sin embargo, los mecanismos neurobiológicos subyacentes todavía no se comprenden bien.

En este sentido, micro alteraciones biomoleculares, como la presencia de una defensa antioxidante alterada (estrés oxidativo, STOX), se han asociado de forma consistente en distintos trastornos psicóticos (Barron et al. 2017) y en primeros episodios (Rambaud, Marzo, and Chaumette 2022). También se han encontrado anomalías específicas en el metabolismo del GSH, lo que sugiere que el STOX podría estar implicado en la patogénesis y fisiopatología subyacente de los principales trastornos psicóticos como la esquizofrenia (Barron et al. 2017; Gysin et al. 2007; Raffa et al. 2011). De manera similar, se ha descrito una defensa antioxidante significativamente reducida en adolescentes con PIT (Xenaki et al. 2024; Więdołocha et al. 2023), incluyendo niveles reducidos de GSH (Ventriglio et al. 2021) en la corteza prefrontal (Yang, Maddock, et al. 2022). Los estudios sugieren que, con el tiempo, estos cambios podrían llevar a algunas de las alteraciones estructurales cerebrales en pacientes con esquizofrenia (Prabakaran et al. 2004; Do et al. 2000), dado que la disfunción neuronal resultante del STOX ha sido previamente identificada como un factor contribuyente en trastornos neurodegenerativos (Cui et al. 2004). Además, niveles más bajos de GSH y una reducción del volumen de SG en la corteza frontal inferior izquierda, temporal bilateral y parietal ya se habían reportado en PIT (Langbein et al. 2018). Consistente con nuestros hallazgos previos en una muestra más amplia de PIT, en el presente estudio confirmamos la relación entre un déficit de GSH en el momento del PEP y la pérdida de volumen frontal a los dos primeros años de seguimiento, lo que sugiere que una mayor susceptibilidad al STOX podría contribuir a la pérdida progresiva de SG cortical observada en el primer episodio de psicosis durante la adolescencia (Fraguas et al. 2019). Estos resultados son coherentes con estudios previos que mostraron que los cambios oxidativos a nivel microbiológico resultaban en alteraciones de estructuras cerebrales macroscópicas (Langbein et al. 2018; Fraguas et al. 2019; Goff et al. 2018).

La presencia de un STOX alterado también ha sido previamente relacionada con la cognición. En un estudio previo de Martínez et al. (2012-2014) se encontró una asociación positiva directa entre niveles más altos de TAS al inicio y mejor atención, memoria, memoria de trabajo y cognición global en la evaluación basal (Tao et al. 2020; Piatoikina et al. 2023). Esta relación del EAT con atención, memoria, las funciones ejecutivas y cognición global persistió hasta el seguimiento a 2 años (Tao et al. 2020; Piatoikina et al. 2023). Estos hallazgos fueron congruentes con otros estudios que encontraron una asociación positiva entre EAT y velocidad de procesamiento, atención, aprendizaje verbal y memoria (Zhang et al. 2012), así como entre memoria, atención y funciones ejecutivas con niveles más bajos de GSH en adultos jóvenes con un primer episodio de esquizofrenia (Maas, Vallès, and Martens 2017). Sin embargo, otros estudios encontraron una asociación inversa entre EAT elevado y rendimiento cognitivo, específicamente en el dominio atencional en adultos con esquizofrenia (De la Torre 2018). Esta incongruencia entre estudios podría deberse a diferentes métodos de medición del EAT y/o al análisis en distintos periodos temporales. No obstante, todos parecen sugerir que la defensa antioxidante está relacionada con el deterioro cognitivo en pacientes con esquizofrenia. En línea con estudios previos de nuestro grupo, donde encontramos un estado antioxidante deteriorado asociado con la cognición en adolescentes con PIT (Tao et al. 2020; Piatoikina et al. 2023), nuestros resultados actuales demuestran la presencia de una relación indirecta entre niveles basales más bajos de GSH y un deterioro en la memoria de trabajo en particular. Es posible que el efecto indirecto, más que directo, encontrado en nuestro estudio en la relación entre STOX y función cognitiva se deba a un tiempo relativamente corto desde el inicio de la enfermedad (<6 meses del PEP), a la etapa de neurodesarrollo particular de esta cohorte (es decir, la adolescencia) o a un tamaño de muestra insuficiente para detectar un efecto directo.

Hasta este punto, y de acuerdo con nuestra hipótesis inicial, es plausible que estos niveles basales reducidos de GSH precedan a los cambios (pérdida) de volumen cerebral estructural que, a su vez, pueden llevar al consecuente deterioro funcional de funciones cognitivas —particularmente aquellas de orden superior o habilidades cognitivas superiores como la función de la memoria de trabajo que todavía se encuentran en desarrollo en esta etapa de la adolescencia. Investigaciones previas muestran que la mielinización alterada inducida por un desequilibrio de STOX en las regiones prefrontales y frontales contribuye a la reducción del volumen cerebral y al deterioro cognitivo en la esquizofrenia (Fraguas et al. 2019). En este sentido, nuestros resultados confirmaron asociaciones previamente establecidas entre niveles más bajos de GSH en basal y la pérdida de volumen de SG frontal tras dos años de seguimiento en pacientes con PIT (Fraguas et al. 2019); y entre el volumen reducido de SG frontal y los déficits en memoria de trabajo durante este periodo en la psicosis adolescente, en función de la edad. Estos resultados apuntan a un deterioro cognitivo como consecuencia de un desequilibrio en la capacidad antioxidante cerebral mediado por cambios en el volumen cerebral.

Los hallazgos de nuestro estudio representan un paso más hacia la comprensión integral de los cambios biomoleculares, estructurales y funcionales en este periodo sensible de desarrollo (12 a 17 años) para el cerebro y la cognición, en el cual el estrés oxidativo podría precipitar cambios acelerados en el volumen cerebral frontal, que a su vez alteran el rendimiento en memoria de trabajo dependiente de la edad durante los dos primeros años tras la aparición de un primer episodio.

## 6.1 FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Este estudio representa una oportunidad única para comprender posibles biomarcadores que subyacen a la persistencia de los síntomas cognitivos en la psicosis, al buscar patrones específicos derivados de procesos de neurodesarrollo plausibles que ocurren en esta etapa sensible del desarrollo adolescente. Presenta importantes fortalezas, incluyendo: (i) corta duración de la enfermedad y del tratamiento antipsicótico al inicio del estudio; (ii) homogeneidad de la muestra en términos de edad y educación, lo que limita el impacto de factores sociodemográficos y de maduración en nuestros hallazgos; (iii) la duración del seguimiento fue cuidadosamente establecida para ser la misma en todos los participantes, reduciendo factores de confusión que podrían explicar los cambios longitudinales; (iv) la adolescencia es una ventana crítica de plasticidad neural que nos proporciona una oportunidad única para estudiar los procesos biológicos, cerebrales y cognitivos de maduración en PIT. Sin embargo, también existen varias limitaciones, incluyendo: (i) el tamaño relativamente pequeño de la muestra, lo que puede limitar la interpretación de los resultados; aunque intentamos controlar los posibles efectos de diferentes factores de confusión incluyéndolos como covariables, el tamaño pequeño no permitió realizar análisis por subgrupos según sexo o diagnóstico. (ii) El periodo de seguimiento relativamente corto (dos años) es otra limitación, ya que puede no ser completamente representativo de un patrón más amplio de cambios biológicos, cerebrales y de desarrollo cognitivo durante la adolescencia. Actualmente estamos llevando a cabo seguimientos a 10 y 15 años en la misma muestra de individuos con PIT y controles para explorar trayectorias biológicas, cerebrales y cognitivas a lo largo del tiempo en estos sujetos. (iii) Aunque no encontramos efectos de la severidad de los síntomas o de la medicación antipsicótica, la ausencia de un grupo de comparación libre de medicación nos impide evaluar el impacto potencial de los antipsicóticos en nuestros hallazgos. (iv) Nuestro protocolo de análisis se restringió a niveles basales de GSH y al lóbulo frontal y a un dominio cognitivo amplio como la memoria de trabajo, lo cual limita la generalización de nuestros resultados a otros marcadores de estrés oxidativo o biológicos, regiones cerebrales, estructuras subcorticales, cambios cerebrales a gran escala o a otros dominios o procesos cognitivos específicos. Asimismo, medidas longitudinales in vivo o del sistema nervioso central (SNC) —no solo periféricas— de dichos procesos biológicos podrían incluirse en futuros análisis. (v) Otra posible limitación es la interferencia de los efectos de práctica en las pruebas neuropsicológicas. Esta interferencia es una limitación metodológica inherente a los estudios neuropsicológicos longitudinales. Tiende a ser más pronunciada en medidas repetidas a intervalos cortos y parece común en todas las tareas neuropsicológicas. Por último, este ha sido un estudio exploratorio. Por tanto, vi) no se aplicaron correcciones por comparaciones múltiples, lo cual podría considerarse una limitación. Sin embargo, no existe un consenso actual entre estadísticos respecto a la necesidad de ajustar los valores  $p$  durante el análisis de datos (Rothman 1990; Feise 2002; Althouse 2016; Armstrong and optics 2014; Perneger 1998). Dado que los ajustes por múltiples comparaciones controlan los falsos positivos a costa de aumentar los falsos negativos, optamos por informar de todas las comparaciones y valores  $p$  y considerar nuestros hallazgos como tentativos (Rothman, Greenland, and Lash 2012; Rothman 1990; Althouse 2016).

Considerando nuestros hallazgos, la implementación de estrategias farmacológicas y cognitivas eficaces que aborden las alteraciones micro moleculares, los cambios macro

estructurales cerebrales y los déficits cognitivos en el momento del primer episodio resulta, por tanto, de vital importancia para mitigar los efectos de la psicosis sobre los procesos del neurodesarrollo que podrían estar en la base de los déficits cognitivos persistentes en la psicosis.

## 6.2 DIRECCIONES FUTURAS, E IMPLICACIONES CLÍNICAS

Este estudio también puede tener importantes implicaciones clínicas para el desarrollo e implementación tanto de programas de entrenamiento cognitivo como de nuevos tratamientos farmacológicos. La adolescencia es un periodo de continuo desarrollo cerebral y cognitivo. Por lo tanto, representa una ventana crítica de plasticidad neural en la que diferentes regiones cerebrales y funciones cognitivas superiores aún están madurando. Considerando nuestros hallazgos, la implementación de estrategias cognitivas y farmacológicas eficaces dirigidas al estrés oxidativo, así como a los cambios cerebrales y cognitivos en el momento del primer episodio, es de suma importancia para mitigar los efectos de la psicosis sobre los procesos del neurodesarrollo que podrían subyacer a déficits cognitivos persistentes en la psicosis.

En cuanto a las relaciones halladas entre alteraciones moleculares (GSH), cambios estructurales (volumen cerebral) y funcionales (cognitivos), así como el efecto indirecto de los cambios biomoleculares periféricos (en GSH) sobre el rendimiento cognitivo (MT), la implementación de estrategias farmacológicas y de estilo de vida para contrarrestar los cambios biomoleculares y estructurales relacionados con el desequilibrio del estrés oxidativo, junto con intervenciones de mejora cognitiva, podrían tener un impacto positivo en la disfunción cognitiva observada en psicosis.

Intervenciones tempranas al inicio de la psicosis, cuando los cambios biológicos micro moleculares y macro estructurales y sus implicaciones funcionales son evidentes, podrían ser clave para mitigar los efectos bioquímicos de la psicosis sobre los procesos de neurodesarrollo que subyacen a los déficits cognitivos persistentes, especialmente en la psicosis adolescente. Investigaciones futuras deberían: 1) incluir estudios longitudinales de mayor tamaño con muestras más diversas que repliquen y amplíen nuestros hallazgos, así como explorar la eficacia de intervenciones antioxidantes en los cambios cerebrales y cognitivos en psicosis, y la interacción entre otros factores biológicos, funcionales, genéticos y ambientales en la etiología de los síntomas; 2) probar nuevas intervenciones farmacológicas y clínicas para contrarrestar el desequilibrio del estrés oxidativo con el objetivo de mejorar los resultados funcionales.

La importancia del presente trabajo radica en su carácter novedoso y enfoque multidisciplinar para estudiar los cambios cognitivos en el contexto de alteraciones bioquímicas y cerebrales que ocurren en los primeros episodios de la psicosis adolescente. Los futuros estudios deberían evaluar componentes individuales de las funciones cognitivas superiores, específicamente el rendimiento de la memoria de trabajo, y adoptar un enfoque interdisciplinar, de todo el cerebro, de alta precisión que incorpore otros marcadores bioquímicos de estrés oxidativo o inflamación, biomarcadores neurobiológicos centrales, neuroimagen multimodal, otras funciones cognitivas generales y específicas, así como análisis genéticos y medidas funcionales. Esto con el objetivo de comprender mejor los

sustratos neurales de la cognición en la psicosis, especialmente la compleja interacción entre los cambios cerebrales observados longitudinalmente y los resultados cognitivos, en un campo aún carente de tratamientos eficaces que puedan impulsar los cambios en la capacidad de memoria de trabajo para conducir a mejores resultados clínicos y funcionales en esta población (Vinogradov, Fisher, and de Villers-Sidani 2012).

Se necesita continuar con la investigación longitudinal a través de un mayor número de visitas de seguimiento e incorporar nuevas variables clínicas y biológicas para comprender completamente las trayectorias y los distintos mecanismos de neurodesarrollo y neurobiológicos que pueden subyacer a los cambios de volumen cerebral y su relación con la disfunción cognitiva observada en la psicosis adolescente.

## 7. CONCLUSIONES





1. Se objetiva una asociación entre los cambios/pérdida acelerada de volumen de sustancia gris cerebral en las regiones fronto-parietales y los cambios/déficit en el desarrollo de la memoria de trabajo en función de la edad, en adolescentes con PIT.
2. La disminución del volumen cerebral, en concreto del lóbulo frontal izquierdo, puede considerarse como un potencial biomarcador predictivo subyacente al déficit observado en la memoria de trabajo en estos adolescentes con PIT.
3. Nuestros hallazgos demuestran que niveles bajos de GSH al inicio impactaron negativamente el volumen cerebral del lóbulo frontal izquierdo, proporcionando una explicación biológica plausible de la "disrupción" del neurodesarrollo, siguiendo neuro-trayectorias diferentes entre pacientes y controles, que resulta en un deterioro de la función de la memoria de trabajo en adolescentes con un PEP.
4. En concreto, los cambios en el volumen de sustancia gris del lóbulo frontal izquierdo actuaron como mediador en la relación entre el estrés oxidativo en el momento del primer episodio y la función de memoria de trabajo en adolescentes con psicosis.
5. Por tanto, es plausible que estos niveles biomoleculares bajos de GSH en basal precedan a la pérdida estructural macroscópica de volumen cerebral, lo cual podría conducir al consiguiente deterioro funcional de las funciones cognitivas superiores, algo que hemos podido evidenciar en nuestro estudio.
6. El hallazgo de que esta mediación se observe únicamente en pacientes con PIT y no en los controles indica que el EOx podría estar ligado de manera específica a la propia enfermedad, influyendo tanto en el volumen cerebral como en la evolución cognitiva de estos jóvenes.

Por tanto, nuestros hallazgos pueden guiar el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos basados en los procesos del neurodesarrollo (cambios microbiológicos, cerebrales y funcionales/cognitivos) que ocurren en el momento del primer episodio psicótico en adolescentes con PIT.

Es necesaria más investigación longitudinal para comprender plenamente los mecanismos de neurodesarrollo y neurobiológicos que pueden subyacer a los cambios en el volumen cerebral y su relación con la disfunción cognitiva observada en la psicosis adolescente.



## 8. BIBLIOGRAFÍA





# REFERENCIAS

- Addington, J., and D. Addington. 2002. 'Cognitive functioning in first-episode schizophrenia', *J Psychiatry Neurosci*, 27: 188-92.
- Addington, J., A. Chaves, and D. Addington. 2006. 'Diagnostic stability over one year in first-episode psychosis', *Schizophr Res*, 86: 71-5.
- Albert, N., and M. A. Weibell. 2019. 'The outcome of early intervention in first episode psychosis', *Int Rev Psychiatry*, 31: 413-24.
- Alemán-Gómez, Yasser, Joost Janssen, Hugo Schnack, Evan Balaban, Laura Pina-Camacho, Fidel Alfaro-Almagro, Josefina Castro-Fornieles, Soraya Otero, Immaculada Baeza, and Dolores %J Journal of Neuroscience Moreno. 2013. 'The human cerebral cortex flattens during adolescence', 33: 15004-10.
- Althouse, Andrew D %J The Annals of thoracic surgery. 2016. 'Adjust for multiple comparisons? It's not that simple', 101: 1644-45.
- Ambalavanan, A., S. L. Girard, K. Ahn, S. Zhou, A. Dionne-Laporte, D. Spiegelman, C. V. Bourassa, J. Gauthier, F. F. Hamdan, L. Xiong, P. A. Dion, R. Joober, J. Rapoport, and G. A. Rouleau. 2016. 'De novo variants in sporadic cases of childhood onset schizophrenia', *Eur J Hum Genet*, 24: 944-8.
- Amiez, C., and M. Petrides. 2007. 'Selective involvement of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in the coding of the serial order of visual stimuli in working memory', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104: 13786-91.
- Amminger, G. P., L. P. Henry, S. M. Harrigan, M. G. Harris, M. Alvarez-Jimenez, H. Herrman, H. J. Jackson, and P. D. McGorry. 2011. 'Outcome in early-onset schizophrenia revisited: findings from the Early Psychosis Prevention and Intervention Centre long-term follow-up study', *Schizophr Res*, 131: 112-9.
- Andersen, J. K. 2004. 'Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence?', *Nat Med*, 10 Suppl: S18-25.
- Anderson, K. K., A. Voineskos, B. H. Mulsant, T. P. George, and K. J. McKenzie. 2014. 'The role of untreated psychosis in neurodegeneration: a review of hypothesized mechanisms of neurotoxicity in first-episode psychosis', *Can J Psychiatry*, 59: 513-7.
- Andreasen, N. C., R. Rajarethinam, T. Cizadlo, S. Arndt, V. W. Swayze, 2nd, L. A. Flashman, D. S. O'Leary, J. C. Ehrhardt, and W. T. Yuh. 1996. 'Automatic atlas-based volume estimation of human brain regions from MR images', *J Comput Assist Tomogr*, 20: 98-106.

- Andronesi, O. C., K. Nicholson, K. Jafari-Khouzani, W. Bogner, J. Wang, J. Chan, E. A. Macklin, M. Levine-Weinberg, C. Breen, M. A. Schwarzschild, M. Cudkowicz, B. R. Rosen, S. Paganoni, and E. M. Ratai. 2020. 'Imaging Neurochemistry and Brain Structure Tracks Clinical Decline and Mechanisms of ALS in Patients', *Front Neurol*, 11: 590573.
- Angst, J., and A. Gamma. 2002. 'A new bipolar spectrum concept: a brief review', *Bipolar Disord*, 4 Suppl 1: 11-4.
- Antonova, E., T. Sharma, R. Morris, and V. Kumari. 2004. 'The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review', *Schizophr Res*, 70: 117-45.
- Aoyama, K. 2021. 'Glutathione in the Brain', *Int J Mol Sci*, 22.
- Aoyama, K., and T. Nakaki. 2013. 'Impaired glutathione synthesis in neurodegeneration', *Int J Mol Sci*, 14: 21021-44.
- Arain, M., M. Haque, L. Johal, P. Mathur, W. Nel, A. Rais, R. Sandhu, and S. Sharma. 2013. 'Maturation of the adolescent brain', *Neuropsychiatr Dis Treat*, 9: 449-61.
- Arango, C. 2002. 'Ciclo vital y trastornos psiquiátricos graves. 2002. 'Esquizofrenia: ¿Proceso atrófico, del desarrollo o ambos?': 37-55.
- Arango, C. 2011. 'Attenuated psychotic symptoms syndrome: how it may affect child and adolescent psychiatry', *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 20: 67-70.
- Arango, C., D. Fraguas, and M. Parellada. 2014. 'Differential neurodevelopmental trajectories in patients with early-onset bipolar and schizophrenia disorders', *Schizophr Bull*, 40 Suppl 2: S138-46.
- Arango, C., and R. Kahn. 2008. 'Progressive brain changes in schizophrenia', *Schizophr Bull*, 34: 310-1.
- Arango, C., M. Rapado-Castro, S. Reig, J. Castro-Fornieles, A. González-Pinto, S. Otero, I. Baeza, C. Moreno, M. Graell, J. Janssen, M. Parellada, D. Moreno, N. Bargalló, and M. Desco. 2012. 'Progressive brain changes in children and adolescents with first-episode psychosis', *Arch Gen Psychiatry*, 69: 16-26.
- Armita, A., J. Guivarch, E. Dor, G. Laure, R. Zeghari, M. Gindt, S. Thümmeler, F. Askenazy, and A. Fernandez. 2025. 'Neurocognitive dysfunctions in childhood-onset schizophrenia: A systematic review', *Schizophr Res Cogn*, 40: 100342.
- Armstrong, Richard A. 2014. 'When to use the Bonferroni correction', 34: 502-08.
- Association, American Psychiatric. 2014. 'DSM-5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales'.

- Baaré, W. F., H. E. Hulshoff Pol, R. Hijman, W. P. Mali, M. A. Viergever, and R. S. Kahn. 1999. 'Volumetric analysis of frontal lobe regions in schizophrenia: relation to cognitive function and symptomatology', *Biol Psychiatry*, 45: 1597-605.
- Baeza, I., E. de la Serna, G. Mezquida, M. J. Cuesta, E. Vieta, S. Amoretti, A. Lobo, A. González-Pinto, C. M. Díaz-Caneja, I. Corripio, I. Valli, O. Puig, A. Mané, M. Bioque, M. Ayora, M. Bernardo, and J. Castro-Fornieles. 2024. 'Prodromal symptoms and the duration of untreated psychosis in first episode of psychosis patients: what differences are there between early vs. adult onset and between schizophrenia vs. bipolar disorder?', *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 33: 799-810.
- Bains, J. S., and C. A. Shaw. 1997. 'Neurodegenerative disorders in humans: the role of glutathione in oxidative stress-mediated neuronal death', *Brain Res Brain Res Rev*, 25: 335-58.
- Bakalar, J. L., D. K. Greenstein, L. Clasen, J. W. Tossell, R. Miller, A. C. Evans, A. A. Mattai, J. L. Rapoport, and N. Gogtay. 2009. 'General absence of abnormal cortical asymmetry in childhood-onset schizophrenia: a longitudinal study', *Schizophr Res*, 115: 12-6.
- Baldwin, P., D. Browne, P. J. Scully, J. F. Quinn, M. G. Morgan, A. Kinsella, J. M. Owens, V. Russell, E. O'Callaghan, and J. L. Waddington. 2005. 'Epidemiology of first-episode psychosis: illustrating the challenges across diagnostic boundaries through the Cavan-Monaghan study at 8 years', *Schizophr Bull*, 31: 624-38.
- Barnea-Goraly, N., V. Menon, M. Eckert, L. Tamm, R. Bammer, A. Karchemskiy, C. C. Dant, and A. L. Reiss. 2005. 'White matter development during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion tensor imaging study', *Cereb Cortex*, 15: 1848-54.
- Barron, Henry, Sina Hafizi, Ana C Andreazza, and Romina %J International journal of molecular sciences Mizrahi. 2017. 'Neuroinflammation and oxidative stress in psychosis and psychosis risk', 18: 651.
- Bartholomeusz, C. F., V. L. Croy, C. Wannan, M. Di Biase, P. D. McGorry, and C. Pantelis. 2017. 'Structural neuroimaging across early-stage psychosis: Aberrations in neurobiological trajectories and implications for the staging model', *Aust N Z J Psychiatry*, 51: 455-76.
- Ben Othmen, L., A. Mechri, C. Fendri, M. Bost, G. Chazot, L. Gaha, and A. Kerkeni. 2008. 'Altered antioxidant defense system in clinically stable patients with schizophrenia and their unaffected siblings', *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32: 155-9.
- Benton, A, K Hamsher, and AB Silvan. 1989. 'Multilingual aphasia examination . Iowa City: AJA Associates.[Google Scholar]'.
- Bilder, R. M., R. S. Goldman, D. Robinson, G. Reiter, L. Bell, J. A. Bates, E. Pappadopulos, D. F. Willson, J. M. Alvir, M. G. Woerner, S. Geisler, J. M. Kane, and J. A. Lieberman. 2000. 'Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates', *Am J Psychiatry*, 157: 549-59.

- Bitanhirwe, B. K., and T. U. Woo. 2011. 'Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach', *Neurosci Biobehav Rev*, 35: 878-93.
- Blakemore, S. J. 2012. 'Imaging brain development: the adolescent brain', *Neuroimage*, 61: 397-406.
- Bledowski, C., B. Rahm, and J. B. Rowe. 2009. 'What "works" in working memory? Separate systems for selection and updating of critical information', *J Neurosci*, 29: 13735-41.
- Bombin, I., M. Mayoral, J. Castro-Fornieles, A. Gonzalez-Pinto, E. de la Serna, M. Rapado-Castro, S. Barbeito, M. Parellada, I. Baeza, M. Graell, B. Payá, and C. Arango. 2013. 'Neuropsychological evidence for abnormal neurodevelopment associated with early-onset psychoses', *Psychol Med*, 43: 757-68.
- Bora, E. 2015. 'Neurodevelopmental origin of cognitive impairment in schizophrenia', *Psychol Med*, 45: 1-9.
- Brasso, C., B. Giordano, C. Badino, S. Bellino, P. Bozzatello, C. Montemagni, and P. Rocca. 2021. 'Primary Psychosis: Risk and Protective Factors and Early Detection of the Onset', *Diagnostics (Basel)*, 11.
- Buosi, Patrick, Fábio Aparecido Borghi, Angélica Marta Lopes, Isabela da Silva Facincani, Rafael Fernandes-Ferreira, Camila Ive Ferreira Oliveira-Brancati, Tayanne Silva do Carmo, Dorotéia Rossi Silva Souza, Danilo Grünig Humberto da Silva, Eduardo Alves %J Trends in psychiatry de Almeida, and psychotherapy. 2021. 'Oxidative stress biomarkers in treatment-responsive and treatment-resistant schizophrenia patients', 43: 278-85.
- Burgess, P. W., E. Veitch, A. de Lacy Costello, and T. Shallice. 2000. 'The cognitive and neuroanatomical correlates of multitasking', *Neuropsychologia*, 38: 848-63.
- Burke, L., C. Androustos, J. Jogia, P. Byrne, and S. Frangou. 2008. 'The Maudsley Early Onset Schizophrenia Study: the effect of age of onset and illness duration on fronto-parietal gray matter', *Eur Psychiatry*, 23: 233-6.
- Cannon, T. D., K. Cadenhead, B. Cornblatt, S. W. Woods, J. Addington, E. Walker, L. J. Seidman, D. Perkins, M. Tsuang, T. McGlashan, and R. Heinssen. 2008. 'Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America', *Arch Gen Psychiatry*, 65: 28-37.
- Carlén, M. 2017. 'What constitutes the prefrontal cortex?', *Science*, 358: 478-82.
- Carlin, D., J. Bonerba, M. Phipps, G. Alexander, M. Shapiro, and J. Grafman. 2000. 'Planning impairments in frontal lobe dementia and frontal lobe lesion patients', *Neuropsychologia*, 38: 655-65.
- Case, Robbie %J. 1985. 'Intellectual development: Birth to adulthood'.

- Casey, B. J., J. N. Giedd, and K. M. Thomas. 2000. 'Structural and functional brain development and its relation to cognitive development', *Biol Psychol*, 54: 241-57.
- Casey, B. J., R. M. Jones, and T. A. Hare. 2008. 'The adolescent brain', *Ann N Y Acad Sci*, 1124: 111-26.
- Castro-Fornieles, J., N. Bargalló, A. Calvo, C. Arango, I. Baeza, A. Gonzalez-Pinto, M. Parellada, M. Graell, C. Moreno, S. Otero, J. Janssen, M. Rapado-Castro, and E. de la Serna. 2018. 'Gray matter changes and cognitive predictors of 2-year follow-up abnormalities in early-onset first-episode psychosis', *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 27: 113-26.
- Castro-Fornieles, J., M. Parellada, A. Gonzalez-Pinto, D. Moreno, M. Graell, I. Baeza, S. Otero, C. A. Soutullo, B. Crespo-Facorro, A. Ruiz-Sancho, M. Desco, O. Rojas-Corrales, A. Patiño, E. Carrasco-Marin, and C. Arango. 2007. 'The child and adolescent first-episode psychosis study (CAFEPS): design and baseline results', *Schizophr Res*, 91: 226-37.
- Cecerska-Heryć, Elżbieta, Aleksandra Polikowska, Natalia Serwin, Anna Michalczyk, Patrycja Stodolak, Małgorzata Goszka, Martyn Zoń, Marta Budkowska, Ernest Tyburski, and Piotr %J Schizophrenia Research Podwalski. 2024. 'The importance of oxidative biomarkers in diagnosis, treatment, and monitoring schizophrenia patients', 270: 44-56.
- Chamod, A. S., and M. Petrides. 2007. 'Dissociable roles of the posterior parietal and the prefrontal cortex in manipulation and monitoring processes', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104: 14837-42.
- Charlson, F. J., A. J. Ferrari, D. F. Santomauro, S. Diminic, E. Stockings, J. G. Scott, J. J. McGrath, and H. A. Whiteford. 2018. 'Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016', *Schizophr Bull*, 44: 1195-203.
- Chayer, C., and M. Freedman. 2001. 'Frontal lobe functions', *Curr Neurol Neurosci Rep*, 1: 547-52.
- Cocchi, L., M. Walterfang, R. Testa, S. J. Wood, M. L. Seal, J. Suckling, T. Takahashi, T. M. Proffitt, W. J. Brewer, C. Adamson, B. Soulsby, D. Velakoulis, P. D. McGorry, and C. Pantelis. 2009. 'Grey and white matter abnormalities are associated with impaired spatial working memory ability in first-episode schizophrenia', *Schizophr Res*, 115: 163-72.
- Cockburn, J. 1995. 'Task interruption in prospective memory: a frontal lobe function?', *Cortex*, 31: 87-97.
- Cohen, Robert M, William E Semple, Michael Gross, Henry H Holcomb, M Susan Dowling, Thomas E %J Cognitive Nordahl, and Behavioral Neurology. 1988. 'Functional localization of sustained attention: Comparison to sensory stimulation in the absence of instruction', 1: 3-20.

- Conners, C Keith. 2000. *Conners' continuous performance test* (Multi-health systems North Tonawanda NY).
- Conway, Andrew RA, Michael J Kane, and Randall W %J Trends in cognitive sciences Engle. 2003. 'Working memory capacity and its relation to general intelligence', 7: 547-52.
- Coulon, N., O. Godin, E. Bulzacka, C. Dubertret, J. Mallet, G. Fond, L. Brunel, M. Andrianarisoa, G. Anderson, I. Chereau, H. Denizot, R. Rey, J. M. Dorey, C. Lançon, C. Faget, P. Roux, C. Passerieux, J. Dubreucq, S. Leignier, D. Capdevielle, M. André, B. Aouizerate, D. Misdrahi, F. Berna, P. Vidailhet, M. Leboyer, and F. Schürhoff. 2020. 'Early and very early-onset schizophrenia compared with adult-onset schizophrenia: French FACE-SZ database', *Brain Behav*, 10: e01495.
- Cowan, Nelson %J Perspectives on Psychological Science. 2016. 'Working memory maturation: Can we get at the essence of cognitive growth?', 11: 239-64.
- Coyle, J. T., W. B. Ruzicka, and D. T. Balu. 2020. 'Fifty Years of Research on Schizophrenia: The Ascendancy of the Glutamatergic Synapse', *Am J Psychiatry*, 177: 1119-28.
- Crespo-Facorro, Benedicto, R Roiz-Santíañez, R Pérez-Iglesias, JM Rodriguez-Sanchez, I Mata, D Tordesillas-Gutierrez, E Sanchez, Rafael Tabarés-Seisdedos, N Andreasen, and V %J Psychological medicine Magnotta. 2011. 'Global and regional cortical thinning in first-episode psychosis patients: relationships with clinical and cognitive features', 41: 1449-60.
- Cui, Ke, Xiaoling Luo, Keyi Xu, MR Ven %J Progress in Neuro-Psychopharmacology Murthy, and Biological Psychiatry. 2004. 'Role of oxidative stress in neurodegeneration: recent developments in assay methods for oxidative stress and nutraceutical antioxidants', 28: 771-99.
- Cummings, J. L. 1993. 'Frontal-subcortical circuits and human behavior', *Arch Neurol*, 50: 873-80.
- Czepielewski, L. S., L. Wang, C. S. Gama, and D. M. Barch. 2017. 'The Relationship of Intellectual Functioning and Cognitive Performance to Brain Structure in Schizophrenia', *Schizophr Bull*, 43: 355-64.
- D'Esposito, M., B. R. Postle, and B. Rypma. 2000. 'Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies', *Exp Brain Res*, 133: 3-11.
- De la Torre, M., Suo, C., Janssen, J., Castro-Fornieles, J., de la Serna, E., Parellada, M., Moreno, D., Graell, M., Baeza, I., Desco, M., Meyer-Lindenberg, A., Yucel, M., Arango, C., & Rapado-Castro, M. 2018. "Brain N-Acetyl-Aspartate in children and adolescents with a first episode of psychosis: A longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study over 5 years follow up." In *ECNP*. ECNP.

- De Luca, C. R., S. J. Wood, V. Anderson, J. A. Buchanan, T. M. Proffitt, K. Mahony, and C. Pantelis. 2003. 'Normative data from the CANTAB. I: development of executive function over the lifespan', *J Clin Exp Neuropsychol*, 25: 242-54.
- Dean, O. M., M. van den Buuse, A. I. Bush, D. L. Copolov, F. Ng, S. Dodd, and M. Berk. 2009. 'A role for glutathione in the pathophysiology of bipolar disorder and schizophrenia? Animal models and relevance to clinical practice', *Curr Med Chem*, 16: 2965-76.
- DeLisi, L. E., W. Tew, S. Xie, A. L. Hoff, M. Sakuma, M. Kushner, G. Lee, K. Shedlack, A. M. Smith, and R. Grimson. 1995. 'A prospective follow-up study of brain morphology and cognition in first-episode schizophrenic patients: preliminary findings', *Biol Psychiatry*, 38: 349-60.
- Dempster, K., R. Norman, J. Théberge, M. Densmore, B. Schaefer, and P. Williamson. 2017. 'Cognitive performance is associated with gray matter decline in first-episode psychosis', *Psychiatry Res Neuroimaging*, 264: 46-51.
- Desco, M.; Pascua, J.; Reig, S.; Gispert, JD.; Santos, A.; Benito, C.; Molina, V.; Garcia-Barreno, P.: 2001. "Multimodality image quantification using Talairach grid." In *Proceedings from the international society for optical engineering*, edited by Hason KM (eds) Sonka M, 18-22. San Diego CA.
- Dhossche, D., R. Ferdinand, J. Van der Ende, M. B. Hofstra, and F. Verhulst. 2002. 'Diagnostic outcome of self-reported hallucinations in a community sample of adolescents', *Psychol Med*, 32: 619-27.
- Dines, M., M. Kes, D. Ailán, M. Cetkovich-Bakmas, C. Born, and H. Grunze. 2024. 'Bipolar disorders and schizophrenia: discrete disorders?', *Front Psychiatry*, 15: 1352250.
- Do, K. Q., J. H. Cabungcal, A. Frank, P. Steullet, and M. Cuenod. 2009. 'Redox dysregulation, neurodevelopment, and schizophrenia', *Curr Opin Neurobiol*, 19: 220-30.
- Do, KQ, AH Trabesinger, Monika Kirsten-Krüger, CJ Lauer, Ulrike Dydak, Daniel Hell, F Holsboer, Peter Boesiger, and Michel %J European Journal of Neuroscience Cuénod. 2000. 'Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo', 12: 3721-28.
- Douaud, G., C. Mackay, J. Andersson, S. James, D. Quested, M. K. Ray, J. Connell, N. Roberts, T. J. Crow, P. M. Matthews, S. Smith, and A. James. 2009. 'Schizophrenia delays and alters maturation of the brain in adolescence', *Brain*, 132: 2437-48.
- Dringen, R., J. M. Gutterer, and J. Hirrlinger. 2000. 'Glutathione metabolism in brain metabolic interaction between astrocytes and neurons in the defense against reactive oxygen species', *Eur J Biochem*, 267: 4912-6.

- Driver, D. I., S. Thomas, N. Gogtay, and J. L. Rapoport. 2020. 'Childhood-Onset Schizophrenia and Early-onset Schizophrenia Spectrum Disorders: An Update', *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 29: 71-90.
- Duncan, J., and A. M. Owen. 2000. 'Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands', *Trends Neurosci*, 23: 475-83.
- Edin, Fredrik, Torkel Klingberg, Pär Johansson, Fiona McNab, Jesper Tegnér, and Albert %J Proceedings of the National Academy of Sciences Compte. 2009. 'Mechanism for top-down control of working memory capacity', 106: 6802-07.
- Ehrlich, Stefan, Stefan Brauns, Anastasia Yendiki, Beng-Choon Ho, Vince Calhoun, S Charles Schulz, Randy L Gollub, and Scott R %J Schizophrenia bulletin Sponheim. 2012. 'Associations of cortical thickness and cognition in patients with schizophrenia and healthy controls', 38: 1050-62.
- Fagerlund, B., C. Pantelis, J. R. M. Jepsen, J. M. Raghava, E. Rostrup, M. B. Thomas, MØ Nielsen, K. Bojesen, K. G. Jensen, M. Stentebjerg-Decara, D. G. Klauber, D. Rudå, B. H. Ebdrup, K. Jessen, A. Sigvard, K. Tangmose, P. Jeppesen, C. U. Correll, A. Fink-Jensen, A. K. Pagsberg, and B. Y. Glenthøj. 2021. 'Differential effects of age at illness onset on verbal memory functions in antipsychotic-naïve schizophrenia patients aged 12-43 years', *Psychol Med*, 51: 1570-80.
- Feinberg, I. 1982. 'Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence?', *J Psychiatr Res*, 17: 319-34.
- Feise, Ronald J %J BMC medical research methodology. 2002. 'Do multiple outcome measures require p-value adjustment?', 2: 8.
- Fis, N Perdahli, and F Gumustas. 2018. 'Early-onset psychosis: What is the diagnostic outcome?', *The European Journal of Psychiatry*, 32: 159-65.
- Forman, H. J., H. Zhang, and A. Rinna. 2009. 'Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis', *Mol Aspects Med*, 30: 1-12.
- Fortea, L., M. Ortuño, M. De Prisco, V. Oliva, A. Albajes-Eizagirre, A. Fortea, S. Madero, A. Solanes, E. Vilajosana, Y. Yao, L. Del Fabro, E. Solé, N. Verdolini, A. Farré-Colomés, M. Serra-Blasco, M. Picó-Pérez, S. Lukito, T. Wise, C. Carlisi, D. Arnone, M. J. Kempton, A. O. Hauson, S. Wollman, C. Soriano-Mas, K. Rubia, L. Norman, P. Fusar-Poli, D. Mataix-Cols, M. Valentí, E. Via, N. Cardoner, M. Solmi, J. Zhang, P. Pan, J. I. Shin, M. A. Fullana, E. Vieta, and J. Radua. 2025. 'Atlas of Gray Matter Volume Differences Across Psychiatric Conditions: A Systematic Review With a Novel Meta-Analysis That Considers Co-Occurring Disorders', *Biol Psychiatry*, 98: 76-90.
- Fraguas, D., M. J. de Castro, O. Medina, M. Parellada, D. Moreno, M. Graell, J. Merchán-Naranjo, and C. Arango. 2008. 'Does diagnostic classification of early-onset psychosis change over follow-up?', *Child Psychiatry Hum Dev*, 39: 137-45.

- Fraguas, D., C. M. Díaz-Caneja, M. Ayora, F. Hernández-Álvarez, A. Rodríguez-Quiroga, S. Recio, J. C. Leza, and C. Arango. 2019. 'Oxidative Stress and Inflammation in First-Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis', *Schizophr Bull*, 45: 742-51.
- Fraguas, D., C. M. Díaz-Caneja, L. Pina-Camacho, J. Janssen, and C. Arango. 2016. 'Progressive brain changes in children and adolescents with early-onset psychosis: A meta-analysis of longitudinal MRI studies', *Schizophr Res*, 173: 132-39.
- Fraguas, D., A. Gonzalez-Pinto, J. A. Micó, S. Reig, M. Parellada, M. Martínez-Cengotitabengoa, J. Castro-Fornieles, M. Rapado-Castro, I. Baeza, J. Janssen, M. Desco, J. C. Leza, and C. Arango. 2012. 'Decreased glutathione levels predict loss of brain volume in children and adolescents with first-episode psychosis in a two-year longitudinal study', *Schizophr Res*, 137: 58-65.
- Freedman, M., S. Black, P. Ebert, and M. Binns. 1998. 'Orbitofrontal function, object alternation and perseveration', *Cereb Cortex*, 8: 18-27.
- Friedman, N. P., and T. W. Robbins. 2022. 'The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function', *Neuropsychopharmacology*, 47: 72-89.
- Fuhrmann, D., L. J. Knoll, and S. J. Blakemore. 2015. 'Adolescence as a Sensitive Period of Brain Development', *Trends Cogn Sci*, 19: 558-66.
- Fusar-Poli, P. 2017. 'The Clinical High-Risk State for Psychosis (CHR-P), Version II', *Schizophr Bull*, 43: 44-47.
- Gathercole, Susan E, EMILY Lamont, and Tracy Packiam Alloway. 2006. 'Working memory in the classroom.' in, *Working memory and education* (Elsevier).
- Geller, Barbara, Betsy Zimmerman, Marlene Williams, Kristine Bolhofner, James L Craney, Melissa P DelBello, Cesar %J Journal of the American Academy of Child Soutullo, and Adolescent Psychiatry. 2001. 'Reliability of the Washington University in St. Louis Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (WASH-U-KSADS) mania and rapid cycling sections', 40: 450-55.
- Genovesio, A., S. P. Wise, and R. E. Passingham. 2014. 'Prefrontal-parietal function: from foraging to foresight', *Trends Cogn Sci*, 18: 72-81.
- Giedd, J. N. 2004. 'Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain', *Ann N Y Acad Sci*, 1021: 77-85.
- Giedd, J. N., J. Blumenthal, N. O. Jeffries, F. X. Castellanos, H. Liu, A. Zijdenbos, T. Paus, A. C. Evans, and J. L. Rapoport. 1999. 'Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study', *Nat Neurosci*, 2: 861-3.

- Giordano, G. M., P. Bucci, A. Mucci, P. Pezzella, and S. Galderisi. 2021. 'Gender Differences in Clinical and Psychosocial Features Among Persons With Schizophrenia: A Mini Review', *Front Psychiatry*, 12: 789179.
- Glahn, D. C., J. D. Ragland, A. Abramoff, J. Barrett, A. R. Laird, C. E. Bearden, and D. I. Velligan. 2005. 'Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia', *Hum Brain Mapp*, 25: 60-9.
- Godefroy, O., and M. Rousseaux. 1997. 'Novel decision making in patients with prefrontal or posterior brain damage', *Neurology*, 49: 695-701.
- Goff, Donald C, Botao Zeng, Babak A Ardekani, Erica D Diminich, Yingying Tang, Xiaoduo Fan, Isaac Galatzer-Levy, Chenxiang Li, Andrea B Troxel, and Jijun %J JAMA psychiatry Wang. 2018. 'Association of hippocampal atrophy with duration of untreated psychosis and molecular biomarkers during initial antipsychotic treatment of first-episode psychosis', 75: 370-78.
- Gogtay, N. 2008. 'Cortical brain development in schizophrenia: insights from neuroimaging studies in childhood-onset schizophrenia', *Schizophr Bull*, 34: 30-6.
- Gogtay, N., J. N. Giedd, L. Lusk, K. M. Hayashi, D. Greenstein, A. C. Vaituzis, T. F. Nugent, 3rd, D. H. Herman, L. S. Clasen, A. W. Toga, J. L. Rapoport, and P. M. Thompson. 2004. 'Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101: 8174-9.
- Gold, James M, Constance Carpenter, Christopher Randolph, Terry E Goldberg, and Daniel R %J Archives of general psychiatry Weinberger. 1997. 'Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia', 54: 159-65.
- Golden, Charles, Shawna M Freshwater, and Zarabeth Golden. 1978. 'Stroop color and word test'.
- González-Ortega, I., V. de Los Mozos, E. Echeburúa, M. Mezo, A. Besga, S. Ruiz de Azúa, A. González-Pinto, M. Gutierrez, I. Zorrilla, and A. González-Pinto. 2013. 'Working memory as a predictor of negative symptoms and functional outcome in first episode psychosis', *Psychiatry Res*, 206: 8-16.
- Gravina, P., I. Spoletini, S. Masini, A. Valentini, D. Vanni, E. Paladini, P. Bossù, C. Caltagirone, G. Federici, G. Spalletta, and S. Bernardini. 2011. 'Genetic polymorphisms of glutathione S-transferases GSTM1, GSTT1, GSTP1 and GSTA1 as risk factors for schizophrenia', *Psychiatry Res*, 187: 454-6.
- Green, M. F., R. S. Kern, D. L. Braff, and J. Mintz. 2000. 'Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"?', *Schizophr Bull*, 26: 119-36.

- Grover, S., S. Sahoo, and R. Nehra. 2019. 'A comparative study of childhood/adolescent and adult onset schizophrenia: does the neurocognitive and psychosocial outcome differ?', *Asian J Psychiatr*, 43: 160-69.
- Guo, X., J. Li, J. Wang, X. Fan, M. Hu, Y. Shen, H. Chen, and J. Zhao. 2014. 'Hippocampal and orbital inferior frontal gray matter volume abnormalities and cognitive deficit in treatment-naïve, first-episode patients with schizophrenia', *Schizophr Res*, 152: 339-43.
- Gur, R. E., P. E. Cowell, A. Latshaw, B. I. Turetsky, R. I. Grossman, S. E. Arnold, W. B. Bilker, and R. C. Gur. 2000. 'Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia', *Arch Gen Psychiatry*, 57: 761-8.
- Gur, R. E., P. Cowell, B. I. Turetsky, F. Gallacher, T. Cannon, W. Bilker, and R. C. Gur. 1998. 'A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures', *Arch Gen Psychiatry*, 55: 145-52.
- Gutiérrez-Galve, Leticia, Claudia AM Wheeler-Kingshott, Daniel R Altmann, Gary Price, Elvina M Chu, Verity C Leeson, Antonio Lobo, Gareth J Barker, Thomas RE Barnes, and Eileen M %J Biological psychiatry Joyce. 2010. 'Changes in the frontotemporal cortex and cognitive correlates in first-episode psychosis', 68: 51-60.
- Gutiérrez, Raquel Martín, and Beatriz Payá González. 2016a. 'Las Psicosis de inicio temprano: una revisión', *Revista de psiquiatría infanto-juvenil*, 33: 458-68.
- Gutiérrez, Raquel Martín, and Beatriz Payá %J Revista de psiquiatría infanto-juvenil González. 2016b. 'Las Psicosis de inicio temprano: una revisión', 33: 458-68.
- Gysin, R., R. Kraftsik, O. Boulat, P. Bovet, P. Conus, E. Comte-Krieger, A. Polari, P. Steullet, M. Preisig, T. Teichmann, M. Cuénod, and K. Q. Do. 2011. 'Genetic dysregulation of glutathione synthesis predicts alteration of plasma thiol redox status in schizophrenia', *Antioxid Redox Signal*, 15: 2003-10.
- Gysin, R., R. Kraftsik, J. Sandell, P. Bovet, C. Chappuis, P. Conus, P. Deppen, M. Preisig, V. Ruiz, P. Steullet, M. Tosic, T. Werge, M. Cuénod, and K. Q. Do. 2007. 'Impaired glutathione synthesis in schizophrenia: convergent genetic and functional evidence', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104: 16621-6.
- Hampshire, A., R. R. Highfield, B. L. Parkin, and A. M. Owen. 2012. 'Fractionating human intelligence', *Neuron*, 76: 1225-37.
- Hany, M., and A. Rizvi. 2025. 'Schizophrenia.' in, *StatPearls* (StatPearls Publishing
- Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Abid Rizvi declares no relevant financial relationships with ineligible companies.).

- Haring, Liina, Andreas Mürsepp, René Möttus, Pilvi Ilves, Kadri Koch, Kärt Uppin, Jelena Tarnovskaja, Eduard Maron, Alexander Zharkovsky, and Eero %J Psychological medicine Vasar. 2016. 'Cortical thickness and surface area correlates with cognitive dysfunction among first-episode psychosis patients', 46: 2145-55.
- Hatton, Sean N, Jim Lagopoulos, Daniel F Hermens, Elizabeth Scott, Ian B Hickie, and Maxwell R %J International journal of bipolar disorders Bennett. 2013. 'Cortical thinning in young psychosis and bipolar patients correlate with common neurocognitive deficits', 1: 3.
- Heaton, Robert K %J Psychological assessment resources. 1981. 'Wisconsin card sorting test'.
- Heaton, Robert K, Gordon J Chelune, Jack L Talley, Gary G Kay, and Glenn Curtiss. 2001. *WCST: Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin* (TEA Madrid, Spain:).
- Heinrichs, R. W., and K. K. Zakzanis. 1998. 'Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence', *Neuropsychology*, 12: 426-45.
- Ho, B. C., N. C. Andreasen, P. Nopoulos, S. Arndt, V. Magnotta, and M. Flaum. 2003. 'Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia', *Arch Gen Psychiatry*, 60: 585-94.
- Hoff, A. L., M. Sakuma, M. Wieneke, R. Horon, M. Kushner, and L. E. DeLisi. 1999. 'Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia', *Am J Psychiatry*, 156: 1336-41.
- Hollingshead, A. B., and F. C. Redlich. 1954. 'Schizophrenia and social structure', *Am J Psychiatry*, 110: 695-701.
- Hollis, C. 2000. 'Adult outcomes of child- and adolescent-onset schizophrenia: diagnostic stability and predictive validity', *Am J Psychiatry*, 157: 1652-9.
- Holthausen, E. A., D. Wiersma, W. Cahn, R. S. Kahn, P. M. Dingemans, A. H. Schene, and R. J. van den Bosch. 2007. 'Predictive value of cognition for different domains of outcome in recent-onset schizophrenia', *Psychiatry Res*, 149: 71-80.
- Honey, G. D., and P. C. Fletcher. 2006. 'Investigating principles of human brain function underlying working memory: what insights from schizophrenia?', *Neuroscience*, 139: 59-71.
- Hönigl, D. 2005. '[Theories on etiopathogenesis of psychoses in childhood and adolescence]', *Fortschr Neurol Psychiatr*, 73 Suppl 1: S92-5.
- Hubel, D. H., and T. N. Wiesel. 1962. 'Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex', *J Physiol*, 160: 106-54.

- Huttenlocher, P. R. 1979. 'Synaptic density in human frontal cortex - developmental changes and effects of aging', *Brain Res*, 163: 195-205.
- Huttenlocher, P. R., and A. S. Dabholkar. 1997. 'Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex', *J Comp Neurol*, 387: 167-78.
- Huttenlocher, P. R., C. De Courten, L. J. Garey, and H. Van der Loos. 1982. 'Synaptic development in human cerebral cortex', *Int J Neurol*, 16-17: 144-54.
- Hutton, S. B., F. C. Murphy, E. M. Joyce, R. D. Rogers, I. Cuthbert, T. R. Barnes, P. J. McKenna, B. J. Sahakian, and T. W. Robbins. 2002. 'Decision making deficits in patients with first-episode and chronic schizophrenia', *Schizophr Res*, 55: 249-57.
- Immonen, J., E. Jääskeläinen, H. Korpela, and J. Miettunen. 2017. 'Age at onset and the outcomes of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis', *Early Interv Psychiatry*, 11: 453-60.
- Insel, Thomas R %J Nature. 2010. 'Rethinking schizophrenia', 468: 187-93.
- Iveli, María Florencia, María Juliana Brandi, and María Josefina %J Ludovica pediátr Molinari. 2023. 'Esquizofrenia Infantil. Clínica y Tratamiento': 51-59.
- Jääskeläinen, E., T. Juola, H. Korpela, H. Lehtiniemi, M. Nietola, J. Korkeila, and J. Miettunen. 2018. 'Epidemiology of psychotic depression - systematic review and meta-analysis', *Psychol Med*, 48: 905-18.
- Jablensky, A. 2012. 'Prototypes, syndromes and dimensions of psychopathology: an open agenda for research', *World Psychiatry*, 11: 22-3.
- Jacobson, S., I. Kelleher, M. Harley, A. Murtagh, M. Clarke, M. Blanchard, C. Connolly, E. O'Hanlon, H. Garavan, and M. Cannon. 2010. 'Structural and functional brain correlates of subclinical psychotic symptoms in 11-13 year old schoolchildren', *Neuroimage*, 49: 1875-85.
- James, A. C., S. James, D. M. Smith, and A. Javaloyes. 2004. 'Cerebellar, prefrontal cortex, and thalamic volumes over two time points in adolescent-onset schizophrenia', *Am J Psychiatry*, 161: 1023-9.
- James, A. C., A. Javaloyes, S. James, and D. M. Smith. 2002. 'Evidence for non-progressive changes in adolescent-onset schizophrenia: follow-up magnetic resonance imaging study', *Br J Psychiatry*, 180: 339-44.
- Joa, I., J. O. Johannessen, J. Langeveld, S. Friis, I. Melle, S. Opjordsmoen, E. Simonsen, P. Vaglum, T. McGlashan, and T. K. Larsen. 2009. 'Baseline profiles of adolescent vs. adult-onset first-episode psychosis in an early detection program', *Acta Psychiatr Scand*, 119: 494-500.

- Johannsen, P., J. Jakobsen, P. Bruhn, S. B. Hansen, A. Gee, H. Stodkilde-Jorgensen, and A. Gjedde. 1997. 'Cortical sites of sustained and divided attention in normal elderly humans', *Neuroimage*, 6: 145-55.
- Jongsma, H. E., C. Gayer-Anderson, A. Lasalvia, D. Quattrone, A. Mulè, A. Szöke, J. P. Selten, C. Turner, C. Arango, I. Tarricone, D. Berardi, A. Tortelli, P. M. Llorca, L. de Haan, J. Bobes, M. Bernardo, J. Sanjuán, J. L. Santos, M. Arrojo, C. M. Del-Ben, P. R. Menezes, E. Velthorst, R. M. Murray, B. P. Rutten, P. B. Jones, J. van Os, C. Morgan, and J. B. Kirkbride. 2018. 'Treated Incidence of Psychotic Disorders in the Multinational EU-GEI Study', *JAMA Psychiatry*, 75: 36-46.
- Joyce, E. M., S. B. Hutton, S. H. Mutsatsa, and T. R. Barnes. 2005. 'Cognitive heterogeneity in first-episode schizophrenia', *Br J Psychiatry*, 187: 516-22.
- Kahn, R. S. 2020. 'On the Origins of Schizophrenia', *Am J Psychiatry*, 177: 291-97.
- Kahn, R. S., I. E. Sommer, R. M. Murray, A. Meyer-Lindenberg, D. R. Weinberger, T. D. Cannon, M. O'Donovan, C. U. Correll, J. M. Kane, J. van Os, and T. R. Insel. 2015. 'Schizophrenia', *Nat Rev Dis Primers*, 1: 15067.
- Kail, Robert %J Psychological bulletin. 1991. 'Developmental change in speed of processing during childhood and adolescence', 109: 490.
- Kareken, David A, Ruben C Gur, P David Mozley, Lyn H Mozley, Andrew J Saykin, Derri L Shtasel, and Raquel E %J Neuropsychology Gur. 1995. 'Cognitive functioning and neuroanatomic volume measures in schizophrenia', 9: 211.
- Karlsgodt, K. H., D. Sun, A. M. Jimenez, E. S. Lutkenhoff, R. Willhite, T. G. van Erp, and T. D. Cannon. 2008. 'Developmental disruptions in neural connectivity in the pathophysiology of schizophrenia', *Dev Psychopathol*, 20: 1297-327.
- Kates, W. R., I. S. Warsofsky, A. Patwardhan, M. T. Abrams, A. M. Liu, S. Naidu, W. E. Kaufmann, and A. L. Reiss. 1999. 'Automated Talairach atlas-based parcellation and measurement of cerebral lobes in children', *Psychiatry Res*, 91: 11-30.
- Kay, S. R., A. Fiszbein, and L. A. Opler. 1987. 'The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia', *Schizophr Bull*, 13: 261-76.
- Kebir, O., B. Chaumette, F. Rivollier, F. Miozzo, L. P. Lemieux Perreault, A. Barhdadi, S. Provost, M. Plaze, J. Bourgin, R. Gaillard, V. Mezger, M. P. Dubé, and M. O. Krebs. 2017. 'Methylomic changes during conversion to psychosis', *Mol Psychiatry*, 22: 512-18.
- Kelleher, I., D. Connor, M. C. Clarke, N. Devlin, M. Harley, and M. Cannon. 2012. 'Prevalence of psychotic symptoms in childhood and adolescence: a systematic review and meta-analysis of population-based studies', *Psychol Med*, 42: 1857-63.

- Kelleher, Ian, and Mary%J Psychological medicine Cannon. 2011. 'Psychotic-like experiences in the general population: characterizing a high-risk group for psychosis', 41: 1-6.
- Keller, A., F. X. Castellanos, A. C. Vaituzis, N. O. Jeffries, J. N. Giedd, and J. L. Rapoport. 2003. 'Progressive loss of cerebellar volume in childhood-onset schizophrenia', *Am J Psychiatry*, 160: 128-33.
- Kendler, K. S., H. Ohlsson, B. Mezuk, K. Sundquist, and J. Sundquist. 2016. 'A Swedish National Prospective and Co-relative Study of School Achievement at Age 16, and Risk for Schizophrenia, Other Nonaffective Psychosis, and Bipolar Illness', *Schizophr Bull*, 42: 77-86.
- Koenigs, M., A. K. Barbey, B. R. Postle, and J. Grafman. 2009. 'Superior parietal cortex is critical for the manipulation of information in working memory', *J Neurosci*, 29: 14980-6.
- Koga, M., A. V. Serritella, A. Sawa, and T. W. Sedlak. 2016. 'Implications for reactive oxygen species in schizophrenia pathogenesis', *Schizophr Res*, 176: 52-71.
- Kotyusov, A. I., D. Kasanov, A. I. Kosachenko, A. S. Gashkova, Y. G. Pavlov, and S. Malykh. 2023. 'Working Memory Capacity Depends on Attention Control, but Not Selective Attention', *Behav Sci (Basel)*, 13.
- Kubota, M., N. E. van Haren, S. V. Haijma, H. G. Schnack, W. Cahn, H. E. Hulshoff Pol, and R. S. Kahn. 2015. 'Association of IQ Changes and Progressive Brain Changes in Patients With Schizophrenia', *JAMA Psychiatry*, 72: 803-12.
- Langbein, K., J. Hesse, A. Gussew, B. Milleit, S. Lavoie, G. P. Amminger, C. Gaser, G. Wagner, J. R. Reichenbach, U. C. Hipler, D. Winter, and S. Smesny. 2018. 'Disturbed glutathione antioxidative defense is associated with structural brain changes in neuroleptic-naïve first-episode psychosis patients', *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 136: 103-10.
- Lavoie, S., M. Berger, M. Schlögelhofer, M. R. Schäfer, S. Rice, S. W. Kim, J. Hesse, P. D. McGorry, S. Smesny, and G. P. Amminger. 2017. 'Erythrocyte glutathione levels as long-term predictor of transition to psychosis', *Transl Psychiatry*, 7: e1064.
- Le Bouc, Raphaël, Béatrice Garcin, Marika Urbanski, Emmanuelle Volle, B Dubois, and Richard Levy. 2022. 'Anatomy and disorders of frontal lobe functions: Higher-order functions'.
- Lepage, M., O. Ghaffar, L. Nyberg, and E. Tulving. 2000. 'Prefrontal cortex and episodic memory retrieval mode', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97: 506-11.
- Lezak, M. D.; Howieson, D. B.; Bigler, E. D.; Tranel, D.: 2012. *Neuropsychological Assessment* (OXFORD UNIVERSITY: Oxford).

- Lezak, Muriel Deutsch. 2004. *Neuropsychological assessment* (Oxford University Press, USA).
- Linscott, R. J., and J. van Os. 2010. 'Systematic reviews of categorical versus continuum models in psychosis: evidence for discontinuous subpopulations underlying a psychometric continuum. Implications for DSM-V, DSM-VI, and DSM-VII', *Annu Rev Clin Psychol*, 6: 391-419.
- Loewy, R. L., S. Corey, F. Amirfathi, S. Dabit, D. Fulford, R. Pearson, J. P. Y. Hua, D. Schlosser, B. K. Stuart, D. H. Mathalon, and S. Vinogradov. 2019. 'Childhood trauma and clinical high risk for psychosis', *Schizophr Res*, 205: 10-14.
- Lohr, David, Boris %J Child Birmaher, and Adolescent Psychiatric Clinics. 1995. 'Psychotic disorders', 4: 237-54.
- Luria, Aleksandr Romanovich. 1976. 'The working brain: An introduction to neuropsychology'.
- Luria, AR %J Martínez Roca. 1984. 'El cerebro en acción, Barcelona, España'.
- Maas, Dorien A, Astrid Vallès, and Gerard JM %J Translational psychiatry Martens. 2017. 'Oxidative stress, prefrontal cortex hypomyelination and cognitive symptoms in schizophrenia', 7: e1171-e71.
- MacCabe, J. H., S. Wicks, S. Löfving, A. S. David, Å Berndtsson, J. E. Gustafsson, P. Allebeck, and C. Dalman. 2013. 'Decline in cognitive performance between ages 13 and 18 years and the risk for psychosis in adulthood: a Swedish longitudinal cohort study in males', *JAMA Psychiatry*, 70: 261-70.
- Maher, P. 2005. 'The effects of stress and aging on glutathione metabolism', *Ageing Res Rev*, 4: 288-314.
- Marder, S. R., and T. D. Cannon. 2019. 'Schizophrenia', *N Engl J Med*, 381: 1753-61.
- Martínez-Arán, A., R. Penadés, E. Vieta, F. Colom, M. Reinares, A. Benabarre, M. Salamero, and C. Gastó. 2002. 'Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome', *Psychother Psychosom*, 71: 39-46.
- Martínez-Cengotitabengoa, M., K. S. Mac-Dowell, J. C. Leza, J. A. Micó, M. Fernandez, E. Echevarría, J. Sanjuan, J. Elorza, and A. González-Pinto. 2012. 'Cognitive impairment is related to oxidative stress and chemokine levels in first psychotic episodes', *Schizophr Res*, 137: 66-72.
- Martínez-Cengotitabengoa, M., J. A. Micó, C. Arango, J. Castro-Fornieles, M. Graell, B. Payá, J. C. Leza, I. Zorrilla, M. Parellada, M. P. López, I. Baeza, C. Moreno, M. Rapado-Castro, and A. González-Pinto. 2014. 'Basal low antioxidant capacity correlates with cognitive deficits in early onset psychosis. A 2-year follow-up study', *Schizophr Res*, 156: 23-9.

- McCabe, D. P., H. L. Roediger, M. A. McDaniel, D. A. Balota, and D. Z. Hambrick. 2010. 'The relationship between working memory capacity and executive functioning: evidence for a common executive attention construct', *Neuropsychology*, 24: 222-43.
- McClellan, J. 2018a. 'Psychosis in Children and Adolescents', *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 57: 308-12.
- McClellan, J., and S. Stock. 2013. 'Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia', *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 52: 976-90.
- McClellan, Jon. 2018b. 'Psychosis in children and adolescents', *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 57: 308-12.
- McCutcheon, R. A., R. S. E. Keefe, and P. K. McGuire. 2023. 'Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment', *Mol Psychiatry*, 28: 1902-18.
- McCutcheon, R. A., T. Reis Marques, and O. D. Howes. 2020. 'Schizophrenia-An Overview', *JAMA Psychiatry*, 77: 201-10.
- McGlashan, T. H. 2006. 'Is active psychosis neurotoxic?', *Schizophr Bull*, 32: 609-13.
- McGrath, J. J. 2006. 'Variations in the incidence of schizophrenia: data versus dogma', *Schizophr Bull*, 32: 195-7.
- Menezes, N. M., and E. Milovan. 2000. 'First-episode psychosis: a comparative review of diagnostic evolution and predictive variables in adolescents versus adults', *Can J Psychiatry*, 45: 710-6.
- Menon, V. 2011. 'Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model', *Trends Cogn Sci*, 15: 483-506.
- Metrics, Institute of Health, and MH Evaluation. 2021. "Global health data exchange (GHDx)." In.: Institute of Health Metrics and Evaluation Seattle, WA, USA.
- Micó, J. A., M. O. Rojas-Corrales, J. Gibert-Rahola, M. Parellada, D. Moreno, D. Fraguas, M. Graell, J. Gil, J. Irazusta, J. Castro-Fornieles, C. Soutullo, C. Arango, S. Otero, A. Navarro, I. Baeza, M. Martínez-Cengotitabengoa, and A. González-Pinto. 2011. 'Reduced antioxidant defense in early onset first-episode psychosis: a case-control study', *BMC Psychiatry*, 11: 26.
- Minatogawa-Chang, T. M., M. S. Schaufelberger, A. M. Ayres, F. L. Duran, E. K. Gutt, R. M. Murray, T. M. Rushe, P. K. McGuire, P. R. Menezes, M. Scazufca, and G. F. Busatto. 2009. 'Cognitive performance is related to cortical grey matter volumes in early stages of schizophrenia: a population-based study of first-episode psychosis', *Schizophr Res*, 113: 200-9.

- Miotto, E. C., and R. G. Morris. 1998. 'Virtual planning in patients with frontal lobe lesions', *Cortex*, 34: 639-57.
- Mollon, J., and A. Reichenberg. 2018. 'Cognitive development prior to onset of psychosis', *Psychol Med*, 48: 392-403.
- Moreno, C., G. Laje, C. Blanco, H. Jiang, A. B. Schmidt, and M. Olfson. 2007. 'National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth', *Arch Gen Psychiatry*, 64: 1032-9.
- Mueser, K. T., R. F. Sussman, N. R. DeTore, E. S. Eberlin, and S. R. McGurk. 2023. 'The impact of early intervention for first episode psychosis on cognitive functioning', *Schizophr Res*, 260: 132-39.
- Napal, O., N. Ojeda, P. Sánchez, E. Elizagárate, J. Peña, J. Ezcurra, and M. Gutiérrez. 2012. 'The course of the schizophrenia and its impact on cognition: a review of literature', *Actas Esp Psiquiatr*, 40: 198-220.
- Narbona, J. 1987. 'Exploración neuropsicológica en neuropediatría', *En Peña-Casanova, J. Manual de Logopedia. Barcelona: Masson.*
- Narbona J., Crespo, N. . 2000. 'Evaluación neuropsicológica del niño. ', *En Peña-Casanova, J. Manual de Logopedia. Barcelona.*
- Narbona, J., Crespo, N. 2000. 'Evaluación neuropsicológica del niño', *En Peña-Casanova, J. Manual de Logopedia. Barcelona: Masson.*
- Nuechterlein, K. H., M. E. Dawson, J. Ventura, M. Gitlin, K. L. Subotnik, K. S. Snyder, J. Mintz, and G. Bartzokis. 1994. 'The vulnerability/stress model of schizophrenic relapse: a longitudinal study', *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 382: 58-64.
- O'Neill, A. G., M. Pax, J. H. Parent, J. Sepulcre, J. A. Camprodon, S. Noble, J. L. Roffman, and H. Eryilmaz. 2025. 'Predicting cognitive functioning in early psychosis: factors supporting and limiting generalizability of connectome-based models', *NPP Digit Psychiatry Neurosci*, 3: 11.
- Ojeda, N., P. Sánchez, J. Peña, E. Elizagárate, A. B. Yoller, J. Larumbe, M. Gutiérrez, L. Casais, and J. Ezcurra. 2010. 'Verbal fluency in schizophrenia: does cognitive performance reflect the same underlying mechanisms in patients and healthy controls?', *J Nerv Ment Dis*, 198: 286-91.
- Palmer, Barton W, Robert K Heaton, Jane S Paulsen, Julie Kuck, David Braff, M Jackuelyn Harris, Sidney Zisook, and Dilip V %J Neuropsychology Jeste. 1997. 'Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal?', 11: 437.

- Pantelis, C., D. Velakoulis, P. D. McGorry, S. J. Wood, J. Suckling, L. J. Phillips, A. R. Yung, E. T. Bullmore, W. Brewer, B. Soulsby, P. Desmond, and P. K. McGuire. 2003. 'Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison', *Lancet*, 361: 281-8.
- Pantelis, C., M. Yücel, E. Bora, A. Fornito, R. Testa, W. J. Brewer, D. Velakoulis, and S. J. Wood. 2009. 'Neurobiological markers of illness onset in psychosis and schizophrenia: The search for a moving target', *Neuropsychol Rev*, 19: 385-98.
- Pantelis, C., M. Yücel, S. J. Wood, D. Velakoulis, D. Sun, G. Berger, G. W. Stuart, A. Yung, L. Phillips, and P. D. McGorry. 2005. 'Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia', *Schizophr Bull*, 31: 672-96.
- Pantelis, Christos, George N Papadimitriou, Sergi Papiol, Elena Parkhomenko, Michele T Pato, Tiina Paunio, Milica Pejovic-Milovancevic, Diana O Perkins, and Olli %J Nature Pietiläinen. 2014. 'Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci', 511: 421-27.
- Parellada, M., J. Castro-Fornieles, A. Gonzalez-Pinto, L. Pina-Camacho, D. Moreno, M. Rapado-Castro, S. Otero, E. de la Serna, C. Moreno, I. Baeza, M. Graell, and C. Arango. 2015. 'Predictors of functional and clinical outcome in early-onset first-episode psychosis: the child and adolescent first episode of psychosis (CAFEPS) study', *J Clin Psychiatry*, 76: e1441-8.
- Parry, P., S. Allison, and T. Bastiampillai. 2021. "Pediatric Bipolar Disorder' rates are still lower than claimed: a re-examination of eight epidemiological surveys used by an updated meta-analysis', *Int J Bipolar Disord*, 9: 21.
- Passingham, Richard E, and Steven P Wise. 2012. *The neurobiology of the prefrontal cortex: anatomy, evolution, and the origin of insight* (Oxford University Press (UK)).
- Paus, T., M. Keshavan, and J. N. Giedd. 2008. 'Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence?', *Nat Rev Neurosci*, 9: 947-57.
- Pavuluri, Mani N, Ellen S Herbener, and John A %J Journal of affective disorders Sweeney. 2004. 'Psychotic symptoms in pediatric bipolar disorder', 80: 19-28.
- Peña, J., N. Ojeda, R. Segarra, J. I. Eguiluz, J. García, and M. Gutiérrez. 2011. 'Executive functioning correctly classified diagnoses in patients with first-episode psychosis: evidence from a 2-year longitudinal study', *Schizophr Res*, 126: 77-80.
- Perkins, D. O., H. Gu, K. Boteva, and J. A. Lieberman. 2005. 'Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis', *Am J Psychiatry*, 162: 1785-804.

- Perneger, Thomas V %J *Bmj*. 1998. 'What's wrong with Bonferroni adjustments', 316: 1236-38.
- PI, YAKOVLEV %J *Regional development of the brain in early life*. 1967. 'The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain'.
- Piatokina, A. S., T. V. Zhilyaeva, O. V. Kostina, E. S. Zhukova, T. G. Shcherbatyuk, and G. E. Mazo. 2023. 'Gender-related Characteristics of Oxidative Stress Severity and Cognitive Impairment in Patients With Schizophrenia', *J Mol Neurosci*, 73: 628-34.
- Pina-Camacho, Laura, Ángel Del Rey-Mejías, Joost Janssen, Miquel Bioque, Ana González-Pinto, Celso Arango, Antonio Lobo, Salvador Sarró, Manuel Desco, and Julio %J *Schizophrenia bulletin Sanjuan*. 2016. 'Age at first episode modulates diagnosis-related structural brain abnormalities in psychosis', 42: 344-57.
- Polanczyk, G., T. E. Moffitt, L. Arseneault, M. Cannon, A. Ambler, R. S. Keefe, R. Houts, C. L. Odgers, and A. Caspi. 2010. 'Etiological and clinical features of childhood psychotic symptoms: results from a birth cohort', *Arch Gen Psychiatry*, 67: 328-38.
- Pontillo, M., R. Aversa, M. C. Tata, F. Chieppa, M. L. Pucciarini, and S. Vicari. 2021. 'Neurodevelopmental Trajectories and Clinical Profiles in a Sample of Children and Adolescents With Early- and Very-Early-Onset Schizophrenia', *Front Psychiatry*, 12: 662093.
- Postle, B. R., F. Ferrarelli, M. Hamidi, E. Feredoes, M. Massimini, M. Peterson, A. Alexander, and G. Tononi. 2006. 'Repetitive transcranial magnetic stimulation dissociates working memory manipulation from retention functions in the prefrontal, but not posterior parietal, cortex', *J Cogn Neurosci*, 18: 1712-22.
- Poulton, Richie, Avshalom Caspi, Terrie E Moffitt, Mary Cannon, Robin Murray, and HonaLee %J *Archives of general psychiatry Harrington*. 2000. 'Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study', 57: 1053-58.
- Prabakaran, Swatton, JE Swatton, MM Ryan, SJ Huffaker, JT-J Huang, JL Griffin, M Wayland, T Freeman, F Dudbridge, and KS %J *Molecular psychiatry Lilley*. 2004. 'Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress', 9: 684-97.
- Preacher, Kristopher J, and Andrew F %J *Behavior research methods Hayes*. 2008. 'Asymptotic and resampling strategies for assessing and comparing indirect effects in multiple mediator models', 40: 879-91.
- Rae, C. D., and S. R. Williams. 2017. 'Glutathione in the human brain: Review of its roles and measurement by magnetic resonance spectroscopy', *Anal Biochem*, 529: 127-43.

- Raffa, Monia, Fatma Atig, Ahmed Mhalla, Abdelhamid Kerkeni, and Anwar %J BMC psychiatry Mechri. 2011. 'Decreased glutathione levels and impaired antioxidant enzyme activities in drug-naïve first-episode schizophrenic patients', 11: 124.
- Rajji, T. K., Z. Ismail, and B. H. Mulsant. 2009. 'Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis', *Br J Psychiatry*, 195: 286-93.
- Rambaud, V., A. Marzo, and B. Chaumette. 2022. 'Oxidative Stress and Emergence of Psychosis', *Antioxidants (Basel)*, 11.
- Ramsden, S., F. M. Richardson, G. Josse, M. S. Thomas, C. Ellis, C. Shakeshaft, M. L. Seghier, and C. J. Price. 2011. 'Verbal and non-verbal intelligence changes in the teenage brain', *Nature*, 479: 113-6.
- Rapado-Castro, M., C. F. Bartholomeusz, J. Castro-Fornieles, A. González-Pinto, S. Otero, I. Baeza, C. Moreno, M. Graell, J. Janssen, N. Bargalló, C. Pantelis, M. Desco, and C. Arango. 2015. 'Gender effects on brain changes in early-onset psychosis', *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 24: 1193-205.
- Rapado Castro, Marta. 2009. 'Estructura dimensional de los síntomas y rendimiento cognitivo en niños y adolescentes con un primer episodio psicótico', Universidad de Navarra.
- Rapoport, J. L., and N. Gogtay. 2011. 'Childhood onset schizophrenia: support for a progressive neurodevelopmental disorder', *Int J Dev Neurosci*, 29: 251-8.
- Reddy, R. D., and J. K. Yao. 1996. 'Free radical pathology in schizophrenia: a review', *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 55: 33-43.
- Reichenberg, A., M. Weiser, J. Rabinowitz, A. Caspi, J. Schmeidler, M. Mark, Z. Kaplan, and M. Davidson. 2002. 'A population-based cohort study of premorbid intellectual, language, and behavioral functioning in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and nonpsychotic bipolar disorder', *Am J Psychiatry*, 159: 2027-35.
- Reig, S., C. Moreno, D. Moreno, M. Burdalo, J. Janssen, M. Parellada, A. Zabala, M. Desco, and C. Arango. 2009. 'Progression of brain volume changes in adolescent-onset psychosis', *Schizophr Bull*, 35: 233-43.
- Reig, S., M. Parellada, J. Castro-Fornieles, J. Janssen, D. Moreno, I. Baeza, N. Bargalló, A. González-Pinto, M. Graell, F. Ortuño, S. Otero, C. Arango, and M. Desco. 2011. 'Multicenter study of brain volume abnormalities in children and adolescent-onset psychosis', *Schizophr Bull*, 37: 1270-80.
- Reig, S., J. Sánchez-González, C. Arango, J. Castro, A. González-Pinto, F. Ortuño, B. Crespo-Facorro, N. Bargalló, and M. Desco. 2009. 'Assessment of the increase in variability when combining volumetric data from different scanners', *Hum Brain Mapp*, 30: 355-68.

- Reimherr, J. P., and J. M. McClellan. 2004. 'Diagnostic challenges in children and adolescents with psychotic disorders', *J Clin Psychiatry*, 65 Suppl 6: 5-11.
- Reitan, Ralph M, and Deborah %J Wolfson. 1985. 'The Halstead-Reitan neuropsychological test battery: Theory and clinical interpretation'.
- Remschmidt, Helmut. 2001. *Schizophrenia in children and adolescents* (Cambridge University Press).
- REY, MARIE-JOSÉPHE, PIERRE SCHULZ, CLAUDINE COSTA, PIERRE DICK, and RENÉ %J International Clinical Psychopharmacology TISSOT. 1989. 'Guideline for the dosage of neuroleptics. I: chlorpromazine equivalents of orally administered neuroleptics', 4: 95-104.
- Rodríguez-Santiago, B., A. Brunet, B. Sobrino, C. Serra-Juhé, R. Flores, L. Armengol, E. Vilella, E. Gabau, M. Guitart, R. Guillamat, L. Martorell, J. Valero, A. Gutiérrez-Zotes, A. Labad, A. Carracedo, X. Estivill, and L. A. Pérez-Jurado. 2010. 'Association of common copy number variants at the glutathione S-transferase genes and rare novel genomic changes with schizophrenia', *Mol Psychiatry*, 15: 1023-33.
- Rössler, W., M. P. Hengartner, V. Ajdacic-Gross, H. Haker, A. Gamma, and J. Angst. 2011. 'Sub-clinical psychosis symptoms in young adults are risk factors for subsequent common mental disorders', *Schizophr Res*, 131: 18-23.
- Rothman, K, S Greenland, and TL Lash. 2012. "Modern epidemiology third, mid-cycle revision edition." In.: Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins.
- Rothman, Kenneth J %J Epidemiology. 1990. 'No adjustments are needed for multiple comparisons', 1: 43-46.
- Roux, P., S. Frileux, N. Vidal, V. Aubin, R. Belzeaux, P. Courtet, C. Dubertret, B. Etain, E. Haffen, M. Leboyer, A. Lefrere, P. M. Llorca, K. M'Bailara, E. Marlinge, E. Olié, M. Polosan, R. Schwan, E. Brunet-Gouet, and C. Passerieux. 2024. 'Relationships between cognition, functioning, and quality of life of euthymic patients with bipolar disorder: Structural equation modeling with the FACE-BD cohort', *Eur Psychiatry*, 67: e78.
- Rueckert, L., and J. Grafman. 1996. 'Sustained attention deficits in patients with right frontal lesions', *Neuropsychologia*, 34: 953-63.
- Rüsch, N., I. Spoletini, M. Wilke, P. Bria, M. Di Paola, F. Di Iulio, G. Martinotti, C. Caltagirone, and G. Spalletta. 2007. 'Prefrontal-thalamic-cerebellar gray matter networks and executive functioning in schizophrenia', *Schizophr Res*, 93: 79-89.
- Sakurai, T., and N. J. Gamo. 2019. 'Cognitive functions associated with developing prefrontal cortex during adolescence and developmental neuropsychiatric disorders', *Neurobiol Dis*, 131: 104322.

- Salgado-Pineda, P., I. Baeza, M. Pérez-Gómez, P. Vendrell, C. Junqué, N. Bargalló, and M. Bernardo. 2003. 'Sustained attention impairment correlates to gray matter decreases in first episode neuroleptic-naïve schizophrenic patients', *Neuroimage*, 19: 365-75.
- Sandson, J., and M. L. Albert. 1987. 'Perseveration in behavioral neurology', *Neurology*, 37: 1736-41.
- Sanfilipo, M., T. Lafargue, H. Rusinek, L. Arena, C. Loneragan, A. Lautin, J. Rotrosen, and A. Wolkin. 2002. 'Cognitive performance in schizophrenia: relationship to regional brain volumes and psychiatric symptoms', *Psychiatry Res*, 116: 1-23.
- Sarandol, A., E. Sarandol, H. E. Acikgoz, S. S. Eker, C. Akkaya, and M. Dirican. 2015. 'First-episode psychosis is associated with oxidative stress: Effects of short-term antipsychotic treatment', *Psychiatry Clin Neurosci*, 69: 699-707.
- Saykin, A. J., R. C. Gur, R. E. Gur, P. D. Mozley, L. H. Mozley, S. M. Resnick, D. B. Kester, and P. Stafiniak. 1991. 'Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning', *Arch Gen Psychiatry*, 48: 618-24.
- Scharoun, S. M., and P. J. Bryden. 2014. 'Hand preference, performance abilities, and hand selection in children', *Front Psychol*, 5: 82.
- Schmitt, A., P. Falkai, and S. Papiol. 2023. 'Neurodevelopmental disturbances in schizophrenia: evidence from genetic and environmental factors', *J Neural Transm (Vienna)*, 130: 195-205.
- Schulz, J. B., J. Lindenau, J. Seyfried, and J. Dichgans. 2000. 'Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration', *Eur J Biochem*, 267: 4904-11.
- Seidman, L. J., D. Yurgelun-Todd, W. S. Kremen, B. T. Woods, J. M. Goldstein, S. V. Faraone, and M. T. Tsuang. 1994. 'Relationship of prefrontal and temporal lobe MRI measures to neuropsychological performance in chronic schizophrenia', *Biol Psychiatry*, 35: 235-46.
- Shaw, P., N. J. Kabani, J. P. Lerch, K. Eckstrand, R. Lenroot, N. Gogtay, D. Greenstein, L. Clasen, A. Evans, J. L. Rapoport, J. N. Giedd, and S. P. Wise. 2008. 'Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex', *J Neurosci*, 28: 3586-94.
- Smythies, J. 1999. 'Redox mechanisms at the glutamate synapse and their significance: a review', *Eur J Pharmacol*, 370: 1-7.
- Sohlberg, M. M., and C. A. Mateer. 1987. 'Effectiveness of an attention-training program', *J Clin Exp Neuropsychol*, 9: 117-30.
- . 1989. 'Training use of compensatory memory books: a three stage behavioral approach', *J Clin Exp Neuropsychol*, 11: 871-91.

- Solé-Padullés, Cristina, Josefina Castro-Fornieles, Elena de la Serna, Rosa Calvo, Inmaculada Baeza, Jaime Moya, Luisa Lázaro, Mireia Rosa, Nuria Bargalló, and Gisela %J Developmental cognitive neuroscience Sugranyes. 2016. 'Intrinsic connectivity networks from childhood to late adolescence: Effects of age and sex', 17: 35-44.
- Solmi, M., J. Radua, M. Olivola, E. Croce, L. Soardo, G. Salazar de Pablo, J. Il Shin, J. B. Kirkbride, P. Jones, J. H. Kim, J. Y. Kim, A. F. Carvalho, M. V. Seeman, C. U. Correll, and P. Fusar-Poli. 2022. 'Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies', *Mol Psychiatry*, 27: 281-95.
- Soutullo, C %J C:/Users/edi00/AppData/Local/Temp/KSADSEsp. pdf. 1999. 'Traducción al Español de la Entrevista Diagnóstica: Kiddie-Schedule for Affective Disorders & Schizophrenia, Present & Lifetime Version (K-SADS-PL, 1996)'.
- Soutullo, C. 2003. 'Psicosis en niños y adolescentes: Identificación en atención primaria; *Psiquiatría y Atención Primaria*, 4: 16-20.
- Soutullo, César A, Kiki D Chang, Azucena Díez-Suárez, Ana Figueroa-Quintana, Inmaculada Escamilla-Canales, Marta Rapado-Castro, and Felipe %J Bipolar disorders Ortuño. 2005. 'Bipolar disorder in children and adolescents: international perspective on epidemiology and phenomenology', 7: 497-506.
- Spencer, John P %J Current directions in psychological science. 2020. 'The development of working memory', 29: 545-53.
- Sporn, A. L., D. K. Greenstein, N. Gogtay, N. O. Jeffries, M. Lenane, P. Gochman, L. S. Clasen, J. Blumenthal, J. N. Giedd, and J. L. Rapoport. 2003. 'Progressive brain volume loss during adolescence in childhood-onset schizophrenia', *Am J Psychiatry*, 160: 2181-9.
- Starling, Jean, and Isabelle %J Paj Feijo. 2018. 'Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos de inicio temprano', 2.
- Stiles, J. 2000. 'Neural plasticity and cognitive development', *Dev Neuropsychol*, 18: 237-72.
- Stilo, S. A., and R. M. Murray. 2019. 'Non-Genetic Factors in Schizophrenia', *Curr Psychiatry Rep*, 21: 100.
- Strålin, P., and J. Hetta. 2021. 'First episode psychosis: register-based study of comorbid psychiatric disorders and medications before and after', *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 271: 303-13.
- Strauss, Esther, Elisabeth Sherman, and Otfried %J Spreen. 2002. 'A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary'.

- Strauss, John S, and William T %J Archives of general psychiatry Carpenter. 1974. 'The prediction of outcome in schizophrenia: II. Relationships between predictor and outcome variables: A report from the WHO International Pilot Study of Schizophrenia', 31: 37-42.
- Stuss, D. T., E. F. Kaplan, D. F. Benson, W. S. Weir, S. Chiulli, and F. F. Sarazin. 1982. 'Evidence for the involvement of orbitofrontal cortex in memory functions: an interference effect', *J Comp Physiol Psychol*, 96: 913-25.
- Stuss, Donald T, Michael P Alexander, Carole L Palumbo, Leslie Buckle, Lisa Sayer, and Janice %J Neuropsychology Pogue. 1994. 'Organizational strategies with unilateral or bilateral frontal lobe injury in word learning tasks', 8: 355.
- Suen, Y. N., S. M. Y. Wong, C. L. M. Hui, S. K. W. Chan, E. H. M. Lee, W. C. Chang, and E. Y. H. Chen. 2019. 'Late-onset psychosis and very-late-onset-schizophrenia-like-psychosis: an updated systematic review', *Int Rev Psychiatry*, 31: 523-42.
- Sullivan, E. V., P. K. Shear, K. O. Lim, R. B. Zipursky, and A. Pfefferbaum. 1996. 'Cognitive and motor impairments are related to gray matter volume deficits in schizophrenia', *Biol Psychiatry*, 39: 234-40.
- Sun, D., L. Phillips, D. Velakoulis, A. Yung, P. D. McGorry, S. J. Wood, T. G. van Erp, P. M. Thompson, A. W. Toga, T. D. Cannon, and C. Pantelis. 2009. 'Progressive brain structural changes mapped as psychosis develops in 'at risk' individuals', *Schizophr Res*, 108: 85-92.
- Sun, Daqiang, Geoffrey William Stuart, Mark Jenkinson, Stephanie J Wood, Patrick D McGorry, Dennis Velakoulis, Theo GM van Erp, Paul Murray Thompson, Arthur W Toga, and DJ %J Molecular psychiatry Smith. 2009. 'Brain surface contraction mapped in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study', 14: 976-86.
- Szeszko, P. R., R. M. Bilder, T. Lencz, M. Ashtari, R. S. Goldman, G. Reiter, H. Wu, and J. A. Lieberman. 2000. 'Reduced anterior cingulate gyrus volume correlates with executive dysfunction in men with first-episode schizophrenia', *Schizophr Res*, 43: 97-108.
- Szöke, A., A. Trandafir, M. E. Dupont, A. Méary, F. Schürhoff, and M. Leboyer. 2008. 'Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis', *Br J Psychiatry*, 192: 248-57.
- Talairach, PT Jean %J. 1988. 'Co-planar stereotaxic atlas of the human brain'.
- Tao, Q., Y. Miao, H. Li, X. Yuan, X. Huang, Y. Wang, O. A. Andreassen, X. Fan, Y. Yang, and X. Song. 2020. 'Insulin Resistance and Oxidative Stress: In Relation to Cognitive Function and Psychopathology in Drug-Naïve, First-Episode Drug-Free Schizophrenia', *Front Psychiatry*, 11: 537280.

- Thompson, P. M., C. Vidal, J. N. Giedd, P. Gochman, J. Blumenthal, R. Nicolson, A. W. Toga, and J. L. Rapoport. 2001. 'Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98: 11650-5.
- Tosic, M., J. Ott, S. Barral, P. Bovet, P. Deppen, F. Gheorghita, M. L. Matthey, J. Parnas, M. Preisig, M. Saraga, A. Solida, S. Timm, A. G. Wang, T. Werge, M. Cuénod, and K. Q. Do. 2006. 'Schizophrenia and oxidative stress: glutamate cysteine ligase modifier as a susceptibility gene', *Am J Hum Genet*, 79: 586-92.
- Toulopoulou, T., A. Grech, R. G. Morris, K. Schulze, C. McDonald, B. Chapple, S. Rabe-Hesketh, and R. M. Murray. 2004. 'The relationship between volumetric brain changes and cognitive function: a family study on schizophrenia', *Biol Psychiatry*, 56: 447-53.
- Trubetskoy, V., A. F. Pardiñas, T. Qi, G. Panagiotaropoulou, S. Awasthi, T. B. Bigdeli, J. Bryois, C. Y. Chen, C. A. Dennison, L. S. Hall, M. Lam, K. Watanabe, O. Frei, T. Ge, J. C. Harwood, F. Koopmans, S. Magnusson, A. L. Richards, J. Sidorenko, Y. Wu, J. Zeng, J. Grove, M. Kim, Z. Li, G. Voloudakis, W. Zhang, M. Adams, I. Agartz, E. G. Atkinson, E. Agerbo, M. Al Eissa, M. Albus, M. Alexander, B. Z. Alizadeh, K. Alptekin, T. D. Als, F. Amin, V. Arolt, M. Arrojo, L. Athanasiu, M. H. Azevedo, S. A. Bacanu, N. J. Bass, M. Begemann, R. A. Belliveau, J. Bene, B. Benyamin, S. E. Bergen, G. Blasi, J. Bobes, S. Bonassi, A. Braun, R. A. Bressan, E. J. Bromet, R. Bruggeman, P. F. Buckley, R. L. Buckner, J. Bybjerg-Grauholm, W. Cahn, M. J. Cairns, M. E. Calkins, V. J. Carr, D. Castle, S. V. Catts, K. D. Chambert, R. C. K. Chan, B. Chaumette, W. Cheng, E. F. C. Cheung, S. A. Chong, D. Cohen, A. Consoli, Q. Cordeiro, J. Costas, C. Curtis, M. Davidson, K. L. Davis, L. de Haan, F. Degenhardt, L. E. DeLisi, D. Demontis, F. Dickerson, D. Dikeos, T. Dinan, S. Djurovic, J. Duan, G. Ducci, F. Dudbridge, J. G. Eriksson, L. Fañanás, S. V. Faraone, A. Fiorentino, A. Forstner, J. Frank, N. B. Freimer, M. Fromer, A. Frustaci, A. Gadelha, G. Genovese, E. S. Gershon, M. Giannitelli, I. Giegling, P. Giusti-Rodríguez, S. Godard, J. I. Goldstein, J. González Peñas, A. González-Pinto, S. Gopal, J. Gratten, M. F. Green, T. A. Greenwood, O. Guillin, S. Gülöksüz, R. E. Gur, R. C. Gur, B. Gutiérrez, E. Hahn, H. Hakonarson, V. Haroutunian, A. M. Hartmann, C. Harvey, C. Hayward, F. A. Henskens, S. Herms, P. Hoffmann, D. P. Howrigan, M. Ikeda, C. Iyegbe, I. Joa, A. Julià, A. K. Kähler, T. Kam-Thong, Y. Kamatani, S. Karachanak-Yankova, O. Kebir, M. C. Keller, B. J. Kelly, A. Khrunin, S. W. Kim, J. Klovins, N. Kondratiev, B. Konte, J. Kraft, M. Kubo, V. Kučinskis, Z. A. Kučinskiene, A. Kusumawardhani, H. Kuzelova-Ptackova, S. Landi, L. C. Lazzeroni, P. H. Lee, S. E. Legge, D. S. Lehrer, R. Lencer, B. Lerer, M. Li, J. Lieberman, G. A. Light, S. Limborska, C. M. Liu, J. Lönngqvist, C. M. Loughland, J. Lubinski, J. J. Luykx, A. Lynham, M. Macek, Jr., A. Mackinnon, P. K. E. Magnusson, B. S. Maher, W. Maier, D. Malaspina, J. Mallet, S. R. Marder, S. Marsal, A. R. Martin, L. Martorell, M. Mattheisen, R. W. McCarley, C. McDonald, J. J. McGrath, H. Medeiros, S. Meier, B. Meleg, I. Melle, R. I. Meshulam-Gately, A. Metspalu, P. T. Michie, L. Milani, V. Milanova, M. Mitjans, E. Molden, E. Molina, M. D. Molto, V. Mondelli, C. Moreno, C. P. Morley, G. Muntané, K. C. Murphy, I. Myin-Germeys, I. Nenadić, G. Nestadt, L. Nikitina-Zake, C. Noto, K. H. Nuechterlein, N. L. O'Brien, F. A. O'Neill, S. Y. Oh, A. Olincy, V. K. Ota, C. Pantelis, G. N. Papadimitriou, M. Parellada, T. Paunio, R. Pellegrino, S. Periyasamy, D. O. Perkins, B. Pfohlmann, O. Pietiläinen, J. Pimm, D. Porteous, J. Powell, D. Quattrone,

- D. Quested, A. D. Radant, A. Rampino, M. H. Rapaport, A. Rautanen, A. Reichenberg, C. Roe, J. L. Roffman, J. Roth, M. Rothermundt, B. P. F. Rutten, S. Saker-Delye, V. Salomaa, J. Sanjuan, M. L. Santoro, A. Savitz, U. Schall, R. J. Scott, L. J. Seidman, S. I. Sharp, J. Shi, L. J. Siever, E. Sigurdsson, K. Sim, N. Skarabis, P. Slominsky, H. C. So, J. L. Sobell, E. Söderman, H. J. Stain, N. E. Steen, A. A. Steixner-Kumar, E. Stögmänn, W. S. Stone, R. E. Straub, F. Streit, E. Strengman, T. S. Stroup, M. Subramaniam, C. A. Sugar, J. Suvisaari, D. M. Svrakic, N. R. Swerdlow, J. P. Szatkiewicz, T. M. T. Ta, A. Takahashi, C. Terao, F. Thibaut, D. Toncheva, P. A. Tooney, S. Torretta, S. Tosato, G. B. Tura, B. I. Turetsky, A. Üçok, A. Vaaler, T. van Amelsvoort, R. van Winkel, J. Veijola, J. Waddington, H. Walter, A. Waterreus, B. T. Webb, M. Weiser, N. M. Williams, S. H. Witt, B. K. Wormley, J. Q. Wu, Z. Xu, R. Yolken, C. C. Zai, W. Zhou, F. Zhu, F. Zimprich, E. C. Atbaşoğlu, M. Ayub, C. Benner, A. Bertolino, D. W. Black, N. J. Bray, G. Breen, N. G. Buccola, W. F. Byerley, W. J. Chen, C. R. Cloninger, B. Crespo-Facorro, G. Donohoe, R. Freedman, C. Galletly, M. J. Gandal, M. Gennarelli, D. M. Hougaard, H. G. Hwu, A. V. Jablensky, S. A. McCarroll, J. L. Moran, O. Mors, P. B. Mortensen, B. Müller-Myhsok, A. L. Neil, M. Nordentoft, M. T. Pato, T. L. Petryshen, M. Pirinen, A. E. Pulver, T. G. Schulze, J. M. Silverman, J. W. Smoller, E. A. Stahl, D. W. Tsuang, E. Vilella, S. H. Wang, S. Xu, R. Adolfsson, C. Arango, B. T. Baune, S. I. Belangero, A. D. Børglum, D. Braff, E. Bramon, J. D. Buxbaum, D. Campion, J. A. Cervilla, S. Cichon, D. A. Collier, A. Corvin, D. Curtis, M. D. Forti, E. Domenici, H. Ehrenreich, V. Escott-Price, T. Esko, A. H. Fanous, A. Gareeva, M. Gawlik, P. V. Gejman, M. Gill, S. J. Glatt, V. Golimbet, K. S. Hong, C. M. Hultman, S. E. Hyman, N. Iwata, E. G. Jönsson, R. S. Kahn, J. L. Kennedy, E. Khusnutdinova, G. Kirov, J. A. Knowles, M. O. Krebs, C. Laurent-Levinson, J. Lee, T. Lencz, D. F. Levinson, Q. S. Li, J. Liu, A. K. Malhotra, D. Malhotra, A. McIntosh, A. McQuillin, P. R. Menezes, V. A. Morgan, D. W. Morris, B. J. Mowry, R. M. Murray, V. Nimgaonkar, M. M. Nöthen, R. A. Ophoff, S. A. Paciga, A. Palotie, C. N. Pato, S. Qin, M. Rietschel, B. P. Riley, M. Rivera, D. Rujescu, M. C. Saka, A. R. Sanders, S. G. Schwab, A. Serretti, P. C. Sham, Y. Shi, D. St Clair, H. Stefánsson, K. Stefansson, M. T. Tsuang, J. van Os, M. P. Vawter, D. R. Weinberger, T. Werge, D. B. Wildenauer, X. Yu, W. Yue, P. A. Holmans, A. J. Pocklington, P. Roussos, E. Vassos, M. Verhage, P. M. Visscher, J. Yang, D. Posthuma, O. A. Andreassen, K. S. Kendler, M. J. Owen, N. R. Wray, M. J. Daly, H. Huang, B. M. Neale, P. F. Sullivan, S. Ripke, J. T. R. Walters, and M. C. O'Donovan. 2022. 'Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia', *Nature*, 604: 502-08.
- Ulloa, Rosa Elena, Boris Birmaher, David Axelson, Douglas E Williamson, David A Brent, Neal D Ryan, Jeffrey Bridge, Marianne %J Journal of the American Academy of Child Baugher, and Adolescent Psychiatry. 2000. 'Psychosis in a pediatric mood and anxiety disorders clinic: phenomenology and correlates', 39: 337-45.
- van Haren, N. E., H. E. Hulshoff Pol, H. G. Schnack, W. Cahn, R. Brans, I. Carati, M. Rais, and R. S. Kahn. 2008. 'Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: evidence of maturational abnormalities in early adulthood', *Biol Psychiatry*, 63: 106-13.
- Van Meter, A., A. L. R. Moreira, and E. Youngstrom. 2019. 'Updated Meta-Analysis of Epidemiologic Studies of Pediatric Bipolar Disorder', *J Clin Psychiatry*, 80.

- van Oel, C. J., M. M. Sitskoorn, M. P. Cremer, and R. S. Kahn. 2002. 'School performance as a premorbid marker for schizophrenia: a twin study', *Schizophr Bull*, 28: 401-14.
- van Os, J., and S. Kapur. 2009. 'Schizophrenia', *Lancet*, 374: 635-45.
- Van Os, Jim, Gunter Kenis, and Bart PF %J Nature Rutten. 2010. 'The environment and schizophrenia', 468: 203-12.
- Velligan, D. I., and S. Rao. 2023. 'The Epidemiology and Global Burden of Schizophrenia', *J Clin Psychiatry*, 84.
- Ventriglio, A., A. Bellomo, F. Donato, B. Iris, V. Giovanna, D. S. Dario, C. Edwige, Ilaria Di Gioia, M. Pettorruso, G. Perna, A. Valchera, and D. De Berardis. 2021. 'Oxidative Stress in the Early Stage of Psychosis', *Curr Top Med Chem*, 21: 1457-70.
- Veru, F., G. Jordan, R. Joober, A. Malla, and S. Iyer. 2016. 'Adolescent vs. adult onset of a first episode psychosis: Impact on remission of positive and negative symptoms', *Schizophr Res*, 174: 183-88.
- Vidal, C. N., J. L. Rapoport, K. M. Hayashi, J. A. Geaga, Y. Sui, L. E. McLemore, Y. Alaghband, J. N. Giedd, P. Gochman, J. Blumenthal, N. Gogtay, R. Nicolson, A. W. Toga, and P. M. Thompson. 2006. 'Dynamically spreading frontal and cingulate deficits mapped in adolescents with schizophrenia', *Arch Gen Psychiatry*, 63: 25-34.
- Vinogradov, Sophia, Melissa Fisher, and Etienne %J Neuropsychopharmacology de Villers-Sidani. 2012. 'Cognitive training for impaired neural systems in neuropsychiatric illness', 37: 43-76.
- Vlasceanu, Ana-Maria, Daniela Gradinaru, Miriana Stan, Viorela G Nitescu, and Daniela Luiza %J Antioxidants Baconi. 2023. 'Relationships between serum biomarkers of oxidative stress and tobacco smoke exposure in patients with mental disorders', 12: 1299.
- Volkmar, Fred R %J Journal of the American Academy of Child, and Adolescent Psychiatry. 1996. 'Childhood and adolescent psychosis: a review of the past 10 years', 35: 843-51.
- Wang, F., J. Yang, J. Yang, P. Cheng, W. Tan, D. Huang, M. Zhong, X. Liu, W. Huang, Z. Liu, and L. Palaniyappan. 2025. 'Brain state dynamics and working memory in patients with schizophrenia and unaffected siblings', *BMC Med*, 23: 376.
- Wang, J. F., L. Shao, X. Sun, and L. T. Young. 2009. 'Increased oxidative stress in the anterior cingulate cortex of subjects with bipolar disorder and schizophrenia', *Bipolar Disord*, 11: 523-9.
- Waslick, Bruce, Laurence L Greenhill, and Evelyn Berger. 2000. 'Biological Factors in Bipolar Disorders in Children and Adolescents.' in, *Bipolar Disord* (CRC Press).

- Wechsler, David. 1949. 'Wechsler intelligence scale for children'.
- Wechsler, David %J. 1997. 'Wechsler adult intelligence scale-III'.
- Weiss, A., S. Chaudhry, A. Marhefka, and V. Khunkhun. 2024. 'Early Intervention in the Treatment of Psychosis', *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 33: 645-58.
- Welham, Joy, Matti Isohanni, Peter Jones, and John %J Schizophrenia bulletin McGrath. 2009. 'The antecedents of schizophrenia: a review of birth cohort studies', 35: 603-23.
- Werry, J. S. 1992. 'Child and adolescent (early onset) schizophrenia: a review in light of DSM-III-R', *J Autism Dev Disord*, 22: 601-24.
- Werry, J. S., J. M. McClellan, and L. Chard. 1991. 'Childhood and adolescent schizophrenic, bipolar, and schizoaffective disorders: a clinical and outcome study', *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 30: 457-65.
- Więdołcha, M., N. Zborowska, P. Marcinowicz, W. Dębowska, M. Dębowska, A. Zalewska, M. Maciejczyk, N. Waszkiewicz, and A. Szulc. 2023. 'Oxidative Stress Biomarkers among Schizophrenia Inpatients', *Brain Sci*, 13.
- Wojtalik, J. A., S. M. Eack, B. G. Pollock, and M. S. Keshavan. 2012. 'Prefrontal gray matter morphology mediates the association between serum anticholinergic activity and cognitive functioning in early course schizophrenia', *Psychiatry Res*, 204: 61-7.
- Woo, T. U., M. L. Pucak, C. H. Kye, C. V. Matus, and D. A. Lewis. 1997. 'Peripubertal refinement of the intrinsic and associational circuitry in monkey prefrontal cortex', *Neuroscience*, 80: 1149-58.
- Wood, S. J., G. E. Berger, R. M. Wellard, T. M. Proffitt, M. McConchie, M. Berk, P. D. McGorry, and C. Pantelis. 2009. 'Medial temporal lobe glutathione concentration in first episode psychosis: a 1H-MRS investigation', *Neurobiol Dis*, 33: 354-7.
- Woods, S. W. 2003. 'Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics', *J Clin Psychiatry*, 64: 663-7.
- Xenaki, L. A., S. Dimitrakopoulos, M. Selakovic, and N. Stefanis. 2024. 'Stress, Environment and Early Psychosis', *Curr Neuropsychopharmacol*, 22: 437-60.
- Xie, T., Q. Li, X. Luo, L. Tian, Z. Wang, S. Tan, S. Chen, G. Yang, H. An, F. Yang, and Y. Tan. 2019. 'Plasma total antioxidant status and cognitive impairments in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia', *Cogn Neurodyn*, 13: 357-65.
- Xin, L., R. Mekle, M. Fournier, P. S. Baumann, C. Ferrari, L. Alameda, R. Jenni, H. Lu, B. Schaller, M. Cuenod, P. Conus, R. Gruetter, and K. Q. Do. 2016. 'Genetic Polymorphism Associated Prefrontal Glutathione and Its Coupling With Brain Glutamate and Peripheral Redox Status in Early Psychosis', *Schizophr Bull*, 42: 1185-96.

- Yang, K., L. Longo, Z. Narita, N. Cascella, F. C. Nucifora, Jr., J. M. Coughlin, G. Nestadt, T. W. Sedlak, M. Mihaljevic, M. Wang, A. Kenkare, A. Nagpal, M. Sethi, A. Kelly, P. Di Carlo, V. Kamath, A. Faria, P. Barker, and A. Sawa. 2022. 'A multimodal study of a first episode psychosis cohort: potential markers of antipsychotic treatment resistance', *Mol Psychiatry*, 27: 1184-91.
- Yang, Y. S., R. J. Maddock, J. Lee, H. Zhang, G. Hellemann, K. L. Narr, S. R. Marder, and M. F. Green. 2019. 'Brain glutathione levels and age at onset of illness in chronic schizophrenia', *Acta Neuropsychiatr*, 31: 343-47.
- Yang, Yvonne S, Richard J Maddock, Huailin Zhang, Junghee Lee, Gerhard Hellemann, Stephen R Marder, and Michael F %J Psychiatry Research: Neuroimaging Green. 2022. 'N-Acetylcysteine effects on glutathione and glutamate in schizophrenia: A preliminary MRS study', 325: 111515.
- Yao, J. K., and M. S. Keshavan. 2011. 'Antioxidants, redox signaling, and pathophysiology in schizophrenia: an integrative view', *Antioxid Redox Signal*, 15: 2011-35.
- Yao, J. K., R. Reddy, and D. P. van Kammen. 1998. 'Reduced level of plasma antioxidant uric acid in schizophrenia', *Psychiatry Res*, 80: 29-39.
- Yildiz, M., S. J. Borgwardt, and G. E. Berger. 2011. 'Parietal lobes in schizophrenia: do they matter?', *Schizophr Res Treatment*, 2011: 581686.
- Yin, Y., S. Li, J. Tong, J. Huang, B. Tian, S. Chen, Y. Cui, S. Tan, Z. Wang, F. Yang, Y. Tong, L. E. Hong, and Y. Tan. 2023. 'The age of onset and cognitive impairment at the early stage of schizophrenia', *Cogn Neurodyn*, 17: 183-90.
- Zabala, A., M. Rapado, C. Arango, O. Robles, E. de la Serna, C. González, J. M. Rodríguez-Sánchez, P. Andrés, M. Mayoral, and I. Bombín. 2010. 'Neuropsychological functioning in early-onset first-episode psychosis: comparison of diagnostic subgroups', *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 260: 225-33.
- Zecevic, N., and P. Rakic. 2001. 'Development of layer I neurons in the primate cerebral cortex', *J Neurosci*, 21: 5607-19.
- Zhang, H., Y. Wang, Y. Hu, Y. Zhu, T. Zhang, J. Wang, K. Ma, C. Shi, X. Yu, and C. Li. 2019. 'Meta-analysis of cognitive function in Chinese first-episode schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) profile of impairment', *Gen Psychiatr*, 32: e100043.
- Zhang, T., Y. Wei, X. Tang, L. Xu, H. Cui, Y. Hu, H. Liu, Z. Wang, T. Chen, C. Li, and J. Wang. 2024. 'Cognitive impairment in adolescent and adult-onset psychosis: a comparative study', *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*, 18: 122.

- Zhang, X. Y., D. C. Chen, M. H. Xiu, W. Tang, F. Zhang, L. Liu, Y. Chen, J. Liu, J. K. Yao, T. A. Kosten, and T. R. Kosten. 2012. 'Plasma total antioxidant status and cognitive impairments in schizophrenia', *Schizophr Res*, 139: 66-72.
- Zhang, X., J. Yao, Y. Lv, X. Zhao, Y. Li, Y. Sui, and D. Zhiping. 2018. 'An Association Study on the Cognitive Function and the Cerebral Grey Matter Volume of Patients with First-Episode Schizophrenia', *Shanghai Arch Psychiatry*, 30: 154-67.
- Zimmerman, M. E., A. M. Brickman, R. H. Paul, S. M. Grieve, D. F. Tate, J. Gunstad, R. A. Cohen, M. S. Aloia, L. M. Williams, C. R. Clark, T. J. Whitford, and E. Gordon. 2006. 'The relationship between frontal gray matter volume and cognition varies across the healthy adult lifespan', *Am J Geriatr Psychiatry*, 14: 823-33.
- Zipursky, R. B., E. K. Lambe, S. Kapur, and D. J. Mikulis. 1998. 'Cerebral gray matter volume deficits in first episode psychosis', *Arch Gen Psychiatry*, 55: 540-6.
- Zubin, Joseph, and Bonnie %J Journal of abnormal psychology Spring. 1977. 'Vulnerability: A new view of schizophrenia', 86: 103.



## 9. ANEXOS





**TABLA 1.** Suplementaria. Comparación de las características clínicas y funcionales entre aquellos pacientes que completaron y no completaron en el momento basal.

|                                     | Completa<br>N=31 |       | No completa*<br>N=1 |    | Test**         | Valor-p |
|-------------------------------------|------------------|-------|---------------------|----|----------------|---------|
|                                     | Media            | DE    | Media               | DE |                |         |
| <b>Edad (Años)</b>                  | 16,00            | 1,210 | 15,00               | -  | t=0,813        | 0,423   |
| <b>Género (Femenino/ Masculino)</b> |                  |       |                     |    |                |         |
| Femenino                            | 12               |       | 1                   | -  | $\chi^2=1,509$ | 0,219   |
| Masculino                           | 19               |       | 0                   | -  |                |         |
| <b>Raza (Caucásica/ Otra)</b>       |                  |       |                     |    |                |         |
| Caucásica                           | 30               |       | 1                   | -  | $\chi^2=0,033$ | 0,855   |
| Otra                                | 1                |       | 0                   | -  |                |         |
| <b>Años de educación</b>            | 9,00             | 1,63  | 9,00                | -  | t=0,000        | 1,000   |
| <b>CI Estimado</b>                  | 80,94            | 16,25 | 104,00              | -  | t=1,397        | 0,173   |
| <b>Panss Positiva</b>               | 25,39            | 5,93  | 17,00               | -  | t=1,393        | 0,174   |
| <b>Panss Negativa</b>               | 18,35            | 8,83  | 33,00               | -  | t=1,305        | 0,202   |
| <b>GAF</b>                          | 34,61            | 16,01 | 30,00               | -  | t=0,284        | 0,779   |

Abreviaturas: GAF, *Children's Global Assessment of Functioning* - Escala global de funcionamiento en niños; PANSS, *Positive and Negative Syndrome Scale*. CI=Cociente Intelectual.

\* No-completan los participantes que en el momento basal y a los dos años de seguimiento no tenían datos válidos para las pruebas neurocognitivas, neuroanatómicas o biológicas para realizar los análisis.

\*\* T de Student o Chi-cuadrado se usaron para comparar las muestras de aquellos participantes que completaron y aquellos que no-completaron.

**TABLA 2.** Suplementaria: Características clínicas y sociodemográficas de adolescentes con un primer episodio y controles en el momento basal.

|                                                          | <b>PIT<br/>N=31</b>      | <b>Controles sanos<br/>N=39</b> | <b>Valor-p</b>   |
|----------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|------------------|
|                                                          | (DE) [Rango]             | (DE) [Rango]                    |                  |
| <b>Edad (años)</b>                                       | 16,00 (1,21) [13-17]     | 15,69 (1,00) [14-17]            | 0,249            |
| <b>Género, N (%)</b>                                     |                          |                                 |                  |
| Masculino                                                | 19 (61,29)               | 24 (61,5)                       | 0,983            |
| Femenino                                                 | 12 (38,71)               | 15 (38,46)                      |                  |
| <b>Escolaridad (años)</b>                                | 9,00 (1,63) [6-12]       | 9,21 (1,01) [7-12]              | 0,520            |
| <b>Nivel socioeconómico parental<sup>f</sup>, N (%)</b>  |                          |                                 |                  |
| Alto                                                     | 4 (12,90)                | 12 (30,77)                      | 0,057            |
| Medio-alto                                               | 5 (16,13)                | 2 (5,13)                        |                  |
| Medio                                                    | 6 (19,35)                | 11 (28,21)                      |                  |
| Medio-bajo                                               | 9 (29,03)                | 12 (30,77)                      |                  |
| Bajo                                                     | 7 (22,58)                | 2 (5,13)                        |                  |
| <b>Raza/Etnia, N (%)</b>                                 |                          |                                 |                  |
| Caucásica                                                | 30 (96,77)               | 37 (94,87)                      | 0,696            |
| No caucásica                                             | 1 (3,23)                 | 2 (5,13)                        |                  |
| <b>Diagnóstico en el seguimiento<sup>b</sup>, N (%)</b>  |                          |                                 |                  |
| Esquizofrenia                                            | 11 (35,48)               | -                               | -                |
| Bipolar                                                  | 11 (35,48)               | -                               |                  |
| Otros                                                    | 9 (29,03)                | -                               |                  |
| <b>Lateralidad manual, N (%)</b>                         |                          |                                 |                  |
| Diestro                                                  | 26 (83,87)               | 35 (89,74)                      | 0,379            |
| Zurdo                                                    | 5 (16,13)                | 3 (7,69)                        |                  |
| Ambos                                                    | 0                        | 1 (2,56)                        |                  |
| <b>Desarrollo psicomotor, N (%)</b>                      |                          |                                 |                  |
| Sin alteraciones                                         | 29 (93,55)               | 36 (92,31)                      | 0,841            |
| Con alteraciones                                         | 2 (6,45)                 | 3 (7,69)                        |                  |
| <b>Desarrollo del lenguaje, N (%)</b>                    |                          |                                 |                  |
| Sin alteraciones                                         | 25 (80,65)               | 35 (89,74)                      | 0,280            |
| Con alteraciones                                         | 6 (19,35)                | 4 (10,26)                       |                  |
| <b>Desarrollo de lectura y escritura, N (%)</b>          |                          |                                 |                  |
| Sin alteraciones                                         | 27 (87,10)               | 37 (94,87)                      | 0,248            |
| Con alteraciones                                         | 4 (12,90)                | 2 (5,13)                        |                  |
| <b>CI estimado</b>                                       | 80,94 (16,25) [41-114]   | 104,17 (14,19) [73-137]         | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>PANSS Negativo</b>                                    | 25,39 (5,93) [7-35]      | -                               | -                |
| <b>PANSS Positivo</b>                                    | 18,35 (8,83) [7-37]      | -                               | -                |
| <b>GAF</b>                                               | 34,61 (16,01) [5-71]     | -                               | -                |
| <b>Duración de la enfermedad no tratada (días)</b>       | 54,83 (53,86) [2-165]    | -                               | -                |
| <b>Intervalo entre RMN (meses)</b>                       | 24,45 (2,13) [18-28]     | 25,67 (2,70) [22-35]            | <b>0,044</b>     |
| <b>Duración del tratamiento antipsicótico (meses)</b>    | 19,90 (6,39) [4-24]      | -                               | -                |
| <b>Dosis acumulada de antipsicótico<sup>c</sup> (mg)</b> | 146,93 (106,80) [19-403] | -                               | -                |
| <b>Tratamiento antipsicótico<sup>d</sup>, N (%)</b>      |                          |                                 |                  |
| Olanzapina                                               | 8 (25,81)                | -                               | -                |
| Risperidona                                              | 17 (54,84)               | -                               |                  |
| Quetiapina                                               | 8 (25,81)                | -                               |                  |
| Ziprasidona                                              | 2 (6,45)                 | -                               |                  |
| <b>Tratamiento antidepresivo, N (%)</b>                  |                          |                                 |                  |
| Paroxetina                                               | 1 (3,23)                 | -                               | -                |
| Venlafaxina                                              | 2 (6,45)                 | -                               |                  |
| Fluoxetina                                               | 2 (6,45)                 | -                               |                  |
| <b>Estabilizadores del estado de ánimo, N (%)</b>        |                          |                                 |                  |
| Litio                                                    | 3 (9,68)                 | -                               | -                |
| Oxcarbazepina                                            | 1 (3,23)                 | -                               |                  |
| Valproato                                                | 1 (3,23)                 | -                               |                  |

Abreviaturas: GAF, Escala global de funcionamiento en niños (*Children's Global Assessment of Functioning*); RMN, resonancia magnética nuclear; PANSS, *Positive and Negative Syndrome Scale*. CI=Cociente intelectual.

[a] El estatus socioeconómico parental se ha medido a través de Hollingshead Scale (rango de 1 a 5) (Hollingshead and Redlich 1954) correspondiendo el 5 al más alto nivel socioeconómico y 1 el más bajo.

[b] Diagnostico: SZ esquizofrenia; BP: trastorno bipolar; Otros (trastorno esquizoafectivo, depresión con síntomas psicóticos y otras psicosis no especificadas (ver sección de "Métodos").

[c] La Clorpromazina se usó para equiparar las dosis de tratamiento antipsicótico en basal y a los dos años de seguimiento. Además, se usó para calcular las dosis acumuladas de los periodos entre RMN.

[d] Pacientes fueron polimedicados, incrementando el tamaño la muestra de los pacientes con medicación. En basal, cuatro pacientes tenían dos antipsicóticos.



# FINANCIACIÓN

## **Instituto de Salud Carlos III Ministerio de Ciencia e Innovación y Universidades de España (ISCIII)**

A través de las Redes Temáticas-ISCIII G03-032, RETICS (Red REM-TAP, RD06/0011) y CIBERSAM, con cofinanciación de los Fondos Europeos de Desarrollo Regional (FEDER) de la Comisión Europea "Una manera de hacer Europa" (PI18/00753 PI21/00701, PI24/01298), con ayuda de financiación de la Unión Europea – NextGenerationEU (PMP21/00051).

## **La Comunidad de Madrid (S2022/BMD-7216 AGES 3-CM)**

## **Instituciones privadas Familia Alonso La Fundación Alicia Koplowitz**

Y financiación parcial por parte de los organismos:

## **Agencia Estatal de Investigación del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades de España Ramón y Cajal (RYC-2017-23144), AEI Consolidator Grant CNS2023-144038**

## **Brain & Behavior Research Foundation NARSAD Independent Investigator (n.º 24628)**



# PUBLICACIONES Y PRESENTACIONES en congresos derivadas de la realización de este trabajo

## A. OBRAS ORIGINALES

2025

**Mara Villar-Arenzana;** Belén Taulero; Karina S. MacDowell; David Fraguas; Igor Bombín; Josefina Castro-Fornieles; Carmen Moreno; Inmaculada Baeza; Elena de la Serna; Ana González Pinto; Mara Parellada; Beatriz Paya; Montse Graell; Christos Pantelis; Marta Rapado-Castro. "From micro molecular to functional levels through macro structures: mediation of structural brain changes on the relationship between oxidative stress and cognition in early onset psychosis" Original article. En revision revista: "Schizophrenia Bulletin".

2021

Marta Rapado-Castro, PhD; **Mara Villar-Arenzana MsC**; Joost Janssen, PhD; David Fraguas, M.D., PhD; Josefina Castro-Fornieles M.D. PhD; Ana González Pinto, M.D. PhD; Montse Graell M.D, PhD; Soraya Otero M.D, PhD; Manuel Desco, M.D., PhD; Christos Pantelis, M.D. PhD; Celso Arango, M.D. Ph.D; "*Fronto-parietal gray matter volume loss is associated with decreased working memory*". Original Article Journal of clinical Medicine – MDPI <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34501377/>

## B. POSTERS Y COMUNICACIONES

2025

**Mara Villar-Arenzana;** Belén Taulero; Karina S. MacDowell; David Fraguas; Igor Bombín; Josefina Castro-Fornieles; Carmen Moreno; Inmaculada Baeza; Elena de la Serna; Ana González Pinto; Mara Parellada; Beatriz Paya; Montse Graell; Christos Pantelis; Marta Rapado-Castro. "*Del nivel micromolecular al funcional a través de las macroestructuras: mediación de los cambios cerebrales estructurales en la relación entre el estrés oxidativo y la cognición en psicosis de inicio temprano*". 12ª Jornada de Investigación e Innovación del Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón.

2023

**Mara Villar-Arenzana MsC**; Joost Janssen, PhD; David Fraguas, M.D., PhD, Josefina Castro-Fornieles M.D. PhD; Ana González Pinto, M.D. PhD; Montse Graell M.D, PhD; Soraya Otero M.D, PhD; Manuel Desco, M.D., PhD; Christos Pantelis, M.D. PhD; Celso Arango, M.D. PhD.; Marta Rapado-Castro, PhD. "El estrés oxidativo como mediador en la relación entre los cambios de sustancia gris cerebral y el rendimiento cognitivo en adolescentes con un primer episodio psicótico". XXVI Congreso Nacional de Psiquiatría.

2022

**Mara Villar-Arenzana MsC**; Joost Janssen, PhD; David Fraguas, M.D., PhD, Josefina Castro-Fornieles M.D. PhD; Ana González Pinto, M.D. PhD; Montse Graell M.D, PhD; Soraya Otero M.D, PhD; Manuel Desco, M.D., PhD; Christos Pantelis, M.D. PhD; Celso Arango, M.D. Ph.D.; Marta Rapado-Castro, PhD. *"Does oxidative stress mediate the association between structural brain changes and working memory impairment in adolescents with a first-episode-psychosis?"* Schizophrenia international research society SIRS - Florence.

Mariana Jaber-Arango, Carmen Moreno, M.D., PhD, **Mara Villar-Arenzana MsC**; Josefina Castro-Fornieles M.D. PhD; Mara Parellada, MD, PhD; Dolores Moreno, M.D. PhD; Inmaculada Baeza, M.D., PhD.; Juan Carlos Leza, PhD; Celso Arango, M.D. PhD. Marta Rapado-Castro, PhD. "Proinflammatory biomarkers present during adolescent first episode psychosis: predictors for cognitive impairment?". Schizophrenia international research society SIRS - Florence.

2016

**Mara Villar-Arenzana MsC**; Joost Janssen, PhD; David Fraguas, M.D., PhD, Josefina Castro-Fornieles M.D. PhD; Ana González Pinto, M.D. PhD; Montse Graell M.D, PhD; Soraya Otero M.D, PhD; Manuel Desco, M.D., PhD; Christos Pantelis, M.D. PhD; Celso Arango, M.D. Ph.D.; Marta Rapado-Castro, PhD *"Brain changes in gm volume and cognitive impairments in adolescents with a first episode of psychosis"*. Schizophrenia international research society SIRS – Florence.

2015

**Mara Villar-Arenzana MsC**; Joost Janssen, PhD; David Fraguas, M.D., PhD, Josefina Castro-Fornieles M.D. PhD; Ana González Pinto, M.D. PhD; Montse Graell M.D, PhD; Soraya Otero M.D, PhD; Manuel Desco, M.D., PhD; Christos Pantelis, M.D. PhD; Celso Arango, M.D. Ph.D.; Marta Rapado-Castro, PhD. *"Pérdida progresiva de sustancia gris en el lóbulo frontal y disfunción cognitiva en la memoria de trabajo en adolescentes con un primer episodio psicótico"*. XVIII Congreso Nacional de Psiquiatría (Presentado, Referencia PO.378).

**Mara Villar-Arenzana MsC;** Joost Janssen, PhD; David Fraguas, M.D., PhD, Josefina Castro-Fornieles M.D. PhD; Ana González Pinto, M.D. PhD; Montse Graell M.D, PhD; Soraya Otero M.D, PhD; Manuel Desco, M.D., PhD; Christos Pantelis, M.D. PhD; Celso Arango, M.D. Ph.D; Marta Rapado-Castro, PhD. *"Cognitive development and grey matter loss in adolescents with a first episode of psychosis: a two years follow-up study". American Academy of Child and Adolescent Psychiatry AACAP's 62nd Annual Meeting (Presentado, Referencia de Poster: #24796).*

**Mara Villar-Arenzana MsC;** Joost Janssen, PhD; David Fraguas, M.D., PhD, Josefina Castro-Fornieles M.D. PhD; Ana González Pinto, M.D. PhD; Montse Graell M.D, PhD; Soraya Otero M.D, PhD; Manuel Desco, M.D., PhD; Christos Pantelis, M.D. PhD; Celso Arango, M.D. Ph.D.; Marta Rapado-Castro, PhD. *"Progressive loss of gray matter volume in the frontal lobe is associated with decreased working memory performance over time in adolescent psychosis". 28th European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) (Presentado, Referencia de Poster: #24796).*



## Article

# Fronto-Parietal Gray Matter Volume Loss Is Associated with Decreased Working Memory Performance in Adolescents with a First Episode of Psychosis

Marta Rapado-Castro <sup>1,2,\*</sup>, Mara Villar-Arenzana <sup>3</sup>, Joost Janssen <sup>1</sup>, David Fraguas <sup>4</sup>, Igor Bombin <sup>5,6</sup> , Josefina Castro-Fornieles <sup>7</sup>, Maria Mayoral <sup>1</sup> , Ana González-Pinto <sup>8</sup>, Elena de la Serna <sup>7</sup>, Mara Parellada <sup>1</sup> , Dolores Moreno <sup>1,9</sup>, Beatriz Paya <sup>10</sup>, Montserrat Graell <sup>11</sup>, Inmaculada Baeza <sup>7</sup>, Christos Pantelis <sup>2</sup> and Celso Arango <sup>1</sup>



**Citation:** Rapado-Castro, M.; Villar-Arenzana, M.; Janssen, J.; Fraguas, D.; Bombin, I.; Castro-Fornieles, J.; Mayoral, M.; González-Pinto, A.; de la Serna, E.; Parellada, M.; et al. Fronto-Parietal Gray Matter Volume Loss Is Associated with Decreased Working Memory Performance in Adolescents with a First Episode of Psychosis. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 3929. <https://doi.org/10.3390/jcm10173929>

Academic Editor: Timm B. Poepl

Received: 30 June 2021

Accepted: 28 August 2021

Published: 31 August 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- <sup>1</sup> Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry and Mental Health, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, School of Medicine, Universidad Complutense, IISGM, CIBERSAM, 28040 Madrid, Spain; joost.janssen@iisgm.com (J.J.); maria.mayoral@iisgm.com (M.M.); parellada@hggm.es (M.P.); lolamoren@hggm.es (D.M.); carango@hggm.es (C.A.)
- <sup>2</sup> Melbourne Neuropsychiatry Centre, Department of Psychiatry, The University of Melbourne and Melbourne Health, 161 Barry Street, Carlton South, VIC 3053, Australia; cpant@unimelb.edu.au
- <sup>3</sup> Department of Psychiatry, School of Medicine, Universidad Complutense, 28040 Madrid, Spain; maravi01@ucm.es
- <sup>4</sup> Institute of Psychiatry and Mental Health, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, CIBERSAM, School of Medicine, Universidad Complutense, 28040 Madrid, Spain; david.fraguas@iisgm.com
- <sup>5</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), 33011 Oviedo, Spain; ibombin@reintegra-dca.es
- <sup>6</sup> Reintegra Foundation, 33011 Oviedo, Spain
- <sup>7</sup> Child Psychiatry and Psychology Department, 2017SGR881, Neurosciences Institute, Hospital Clinic de Barcelona, IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer), CIBERSAM (Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental), Department of Medicine University of Barcelona, 28036 Barcelona, Spain; jcastro@clinic.cat (J.C.-F.); ESERNA@clinic.cat (E.d.l.S.); IBAEZA@clinic.cat (I.B.)
- <sup>8</sup> Hospital Universitario de Álava, BIOARABA, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Kronikune, EHU-UPV, 01009 Vitoria, Spain; anapinto@telefonica.net
- <sup>9</sup> Department of Psychiatry, Hospital Universitario del Sureste, 28500 Madrid, Spain
- <sup>10</sup> Child Psychiatry Unit, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, 39008 Santander, Spain; bpaya@humv.es
- <sup>11</sup> Psychiatry and Psychology Department, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, 28009 Madrid, Spain; montserratgraell1@gmail.com
- \* Correspondence: mrapado@iisgm.com; Tel.: +34-91-426-50-05; Fax: +34-91-426-50-04

**Abstract:** Cognitive maturation during adolescence is modulated by brain maturation. However, it is unknown how these processes intertwine in early onset psychosis (EOP). Studies examining longitudinal brain changes and cognitive performance in psychosis lend support for an altered development of high-order cognitive functions, which parallels progressive gray matter (GM) loss over time, particularly in fronto-parietal brain regions. We aimed to assess this relationship in a subsample of 33 adolescents with first-episode EOP and 47 matched controls over 2 years. Backwards stepwise regression analyses were conducted to determine the association and predictive value of longitudinal brain changes over cognitive performance within each group. Fronto-parietal GM volume loss was positively associated with decreased working memory in adolescents with psychosis (frontal left ( $B = 0.096$ ,  $p = 0.008$ ); right ( $B = 0.089$ ,  $p = 0.015$ ); parietal left ( $B = 0.119$ ,  $p = 0.007$ ), right ( $B = 0.125$ ,  $p = 0.015$ )) as a function of age. A particular decrease in frontal left GM volume best predicted a significant amount (22.28%) of the variance of decreased working memory performance over time, accounting for variance in age (14.9%). No such association was found in controls. Our results suggest that during adolescence, EOP individuals seem to follow an abnormal neurodevelopmental trajectory, in which fronto-parietal GM volume reduction is associated with the differential age-related working memory dysfunction in this group.

**Keywords:** working memory; attention; executive function; early onset psychosis; brain volume; adolescence; gray matter; magnetic resonance imaging; MRI

## 1. Introduction

The development of cognitive function plays a vital role in the ability of an individual to relate to the world. Altered cognitive functioning, particularly in high-order cognitive processes (i.e., sustained attention, working memory and executive function) has consistently been shown in early psychosis [1,2], leading to significant social, functional and vocational impairments and poor quality of life [3–6]. Cognitive maturation is largely influenced by the maturation of brain cortical structures. In particular, high-order cognitive processes have generally been associated with fronto-parietal brain regions, which appear to be the last regions to mature. Of particular importance is the prefrontal cortex, in which the connections with the parietal lobes are involved with cognitive abilities required for planning, decision making and complex problem solving, such as set-shifting, selective and sustained attention and working memory [7–11]. Reduced brain gray matter (GM) volume over time is characteristic in psychosis [12,13]. Our own clinical studies lend support for an altered development of higher brain cognitive functions [14], which parallels progressive GM loss in early onset psychosis (EOP) over time, particularly in fronto-parietal brain regions [15–19]. However, the relationship between these processes is not well understood.

Adolescence is a time of substantial brain and cognitive development. Gray matter changes/loss in the frontal, parietal, temporal and occipital lobes have been described as part of normal development [20], and these changes have shown to be accelerated in adolescent psychosis, particularly in early stages, for review see [21]. In this regard, the maturation of cognitive functions may coincide with synaptogenesis in the frontal and parietal cortex (i.e., synaptic pruning [22]) in adolescence and young adulthood, so that a disruption of those maturational processes may lead to the cognitive dysfunction observed in these individuals. However, little research has been done in this early onset psychosis (EOP) population. Our own previous studies in EOP have shown that cognitive impairment is present at the time of the first episode [23], and that cognitive development seems to be arrested at the 2 year follow-up, at least for some high-order functions, such as sustained attention or working memory [14]. Research has identified the development of high-order cognition to begin as early as 12 months of age [24,25], and exhibits a rapid development during childhood and adolescence [26]. Additionally, different aspects of higher cognitive functions are found to display different developmental trajectories [24]: Sustained attention, a basic underlying cognitive process required to complete any activity, is the first one to develop. While working memory and sequencing ability may be developed by the age of 15 to 19, strategic planning, problem solving and goal-directed behavior may have been achieved between the ages of 20 and 25 [24]. Thus, the development of high-order cognitive abilities is a continued process up until the late 20s, when brain development is considered to be complete [27]. However, the onset of psychosis may interfere with the developmental process [28]. In this regard, early neurodevelopmental abnormalities may underlie the differential acquisition of cognitive abilities in individuals with psychosis.

Previous studies investigating associations of GM volume and cognition in schizophrenia have been conducted mostly at a single point and in adult or young adult populations with inconsistent findings. Cognitive performance in these participants have been associated with whole-brain GM volumes [29–34], total brain volume [35], volumes of the frontal [36–48], parietal [41], temporal [40,46,49], cingulate [42], temporo-occipital [50], temporolimbic [51,52] or hippocampal [43,47] brain areas. Variability across cognitive and neuroimaging measurement strategies, antipsychotic treatment, patient heterogeneity, age of onset, duration of psychosis and duration of untreated psychosis may have contributed to inconsistent results in these studies. Two studies in particular have investigated the GM volume–cognition relationship in young adults with FEP [53,54]. A cross-sectional study

investigating the relationship between brain volume and a combined measure of cognitive function (including measures of attention, working memory and verbal fluency such as the forward and backward digit span test from the Wechsler Memory Scale and the Controlled Oral Word Association Test, COWAT) suggest an association between GM volume in the frontal, parietal and temporal cortices, specifically inferior regions of the dorsolateral prefrontal cortex and cognitive performance in 122 FEP individuals (with mean age 28.9 (8.6) years) [53]. A longitudinal study investigating the association of GM volume and cognitive function (working memory, executive functioning and processing speed) over the early course of FEP found an association between GM volume decline over 80 months in the left parietal lobe, and worse executive function performance at baseline [54]. In the same study, an association between GM loss in the globus pallidus and left inferior parietal lobule, and a lower processing speed at baseline was found in a sample of 16 drug-naïve non-affective FEP participants (mean age 24.08 (7.21)) [54]. Finally, in a cross-sectional investigation in a mixed sample of 41 individuals with chronic schizophrenia and 4 FEP subjects, (mean age 40.49 (11.67)) significant correlations were found between generalized cognitive deficits (lower premorbid IQ, verbal memory, attention and processing speed) and GM reductions within left fronto-temporal regions [55]. Only a previous attempt in our group examined cognitive baseline predictors of 2 year GM volume reductions in first episodes of adolescent EOP, reporting a specific relationship between low IQ at baseline and reduced GM in bilateral frontal cortices in the subgroup of 34 participants with early onset schizophrenia (mean age 15.2 (1.7)) [19]. In addition, low performance in working memory at baseline was associated with decreased GM volume in the frontal lobe (bilaterally) in this same subsample [19]. To the best of our knowledge, no previous studies have explored this brain–cognition relationship longitudinally, neither in first-episode EOP nor in the context of a particularly sensitive developmental window such as adolescence.

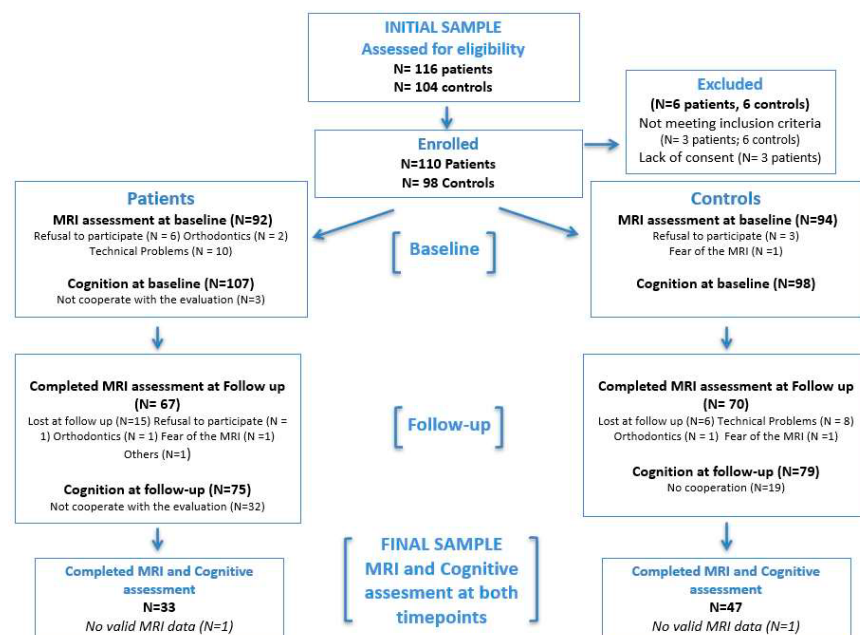
The aim of this study is to explore the relationship between brain changes in frontal and parietal GM volume, and changes in high-order cognitive functions (particularly sustained attention, working memory and executive function performance) in adolescents with a first episode of EOP and controls over a 2 year period, using data from the longitudinal child and adolescent first-episode psychosis study (CAFEPs) [56]. Progressive brain changes in specific frontal and parietal volumes in the CAFEPs sample have previously been described, with individuals with EOP presenting with greater loss of GM volume than controls, over the two years after the onset of psychotic symptoms [13,17,18]. Moreover, a significant cognitive impairment in sustained attention, working memory and executive function over time was found in EOP individuals in the CAFEPs sample over the same period of time [14]. Therefore, we aimed to investigate the relationship between these two events in those participants with EOP and controls who underwent baseline and follow-up brain and cognitive assessments in the context of the CAFEPs study. Therefore, we aimed to take these results a step further, to investigate the relationship between these two events in those participants with EOP and controls who underwent baseline and follow-up brain and cognitive assessments using the same previously validated methodology. The study of EOP participants whose brain and cognitive development is still in progress at the time of the first episode provides a unique opportunity to compare their brain and cognitive maturation with that of controls, in search of specific patterns resulting from plausible neurodevelopmental processes occurring at this particular stage. We hypothesized that a progressive loss of frontal and parietal GM volume over the 2 year follow-up will be associated with poorer cognitive development in high-order cognitive functions that have traditionally been associated to fronto-parietal areas, such as sustained attention, working memory and executive function, in adolescents with a first episode of EOP.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Participants

The detailed description of participants, recruitment and complete methodology of the multicenter longitudinal follow-up CAFEPs study in Spain has been reported

previously [56]. A total of 110 individuals with a first episode of psychosis and their corresponding 98 matched controls were consecutively recruited in child and adolescent outpatient and inpatient units in 6 hospitals in Spain. The recruitment took place between March 2003 and November 2005, according to the following inclusion and exclusion criteria. Participants were included if they/their legal guardians provided written informed consent and were aged between 7 and 17 years old and presented with a first episode of EOP of less than 6-months duration. Concomitant Axis I disorder, DSM-IV mental retardation, presence of any neurologic or pervasive developmental disorder, substance abuse, pregnancy or history of head trauma with loss of consciousness were exclusion criteria. Substance use was not an exclusion criterion if symptoms persisted 14 days after a negative routine urine drug test at first admission to the clinical centers. Controls were recruited from the same sociodemographic areas through dissemination by the hospital staff, word-of-mouth and advertisements. The study was approved by all the corresponding Institutional Review Boards at each of the participating clinical centers. All participants met MRS safety criteria. For this study purpose, only those participants that completed both baseline and longitudinal cognitive and magnetic resonance imaging (MRI) assessments were included in the analyses. Thus, a subsample of 33 first-episode EOP subjects (mean age 15.82; range [11–17]) and 47 matched controls (mean age 15.26; range [13–17]) (mean inter-scan interval (SD) = 25.11 [2.48] months) were considered from the original CAFEPS sample (see Figure 1). There were no differences in age, sex or clinical or functional characteristics between those participants with EOP who completed and the ones who did not complete the correspondent baseline and 2 year follow-up MRI and cognitive assessments (i.e., had either no valid baseline and/or follow-up MRI and/or cognitive data—see Supplementary Table S1).



**Figure 1.** Flowchart for completers and non-completers. Non-completers are participants for whom we do not have a baseline or follow-up cognitive or magnetic resonance imaging data, or from whom the data were not good enough to be used for the study.

## 2.2. Clinical Assessment

Diagnosis or its absence was established at baseline according to DSM-IV criteria, using the Spanish version of the semi-structured diagnostic interview; the Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Present and Lifetime version (K-SADS-PL) [57,58]; with which accuracy of diagnosis of psychosis was reviewed at the 2 year follow-up. The diagnosis established at follow-up was used for descriptive purposes only, and was grouped into three main diagnostic categories: schizophrenia (N = 13) bipolar disorder (N = 11) and other psychoses (N = 9; including schizoaffective disorder N = 2, depression with psychotic features N = 1, psychosis not otherwise specified N = 6).

The same trained psychiatrist conducted clinical and functional assessments for each EOP participant at both baseline and 2 year visits. Severity of symptoms was assessed using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) [59,60]. Prior to recruitment, inter-rater reliability for the PANSS was determined in an independent sample of 10 individuals with psychosis, using the interclass correlation coefficient (ICC), which was always superior to 0.80. Level of general occupational, social and psychosocial functioning was determined using the Children Global Assessment of Functioning (C-GAF) scale [61]. Duration of untreated psychosis was calculated by asking EOP subjects/parents at the first interview about the approximate date of first appearance of positive psychotic symptoms within the first psychotic episode and by reviewing clinical case notes [62]. Neurodevelopmental history (normal or pathological acquisition of psychomotor, language and reading and writing milestones) was also explored by asking the parents at baseline. Chlorpromazine equivalents were used to derive the dosage of antipsychotic treatment at baseline and follow-up, and to calculate the cumulative doses taken during the scan interval [63,64].

## 2.3. Cognitive Assessment

Cognitive function was assessed at baseline and at two year follow-up using a comprehensive neuropsychological battery, including those cognitive functions consistently described as being affected in psychosis [1,2] (i.e., sustained attention, working memory, learning and memory and executive function). Participants completed this cognitive evaluation when considered to be psychopathologically stable (i.e., within 4 weeks after recruitment to the study). Of those, only high-order cognitive measures considered to be related to the frontal [42,47,65–70] and parietal regions [71,72] were selected, comprising the following cognitive test and their correspondent derived neuropsychological variables of sustained attention (digits forwards subtest of the Wechsler Adult Intelligence scale, WAIS-III (Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS-III; 1997), time to complete Trail Making Test part A, TMT-A [73], total number of correct items from Words and Colors Stroop Test [74], total number of correct responses and average reaction time from the Continuous Performance Test, CPT [75]); working memory (digits backwards and letter-number sequencing subtests, WAIS-III [76]); and executive function (TMT B/A [73], number of errors, number of perseverative errors and number of categories of the Wisconsin Card Sorting Test, WCST [77], Stroop interference score and total number of correct words from the Verbal Fluency Test, FAS (Benton y Hamsher, 1989) and total number of correct words from the Controlled Oral Word Association Test, COWAT [78]) (See Table 1).

Psychologists that were trained in the use of the cognitive battery conducted all neuropsychological assessments. Inter-rater reliability for administration and scoring of the cognitive scales was determined using the ICC in an independent sample of 10 subjects prior to the baseline assessments ( $>0.85$  for all instruments). Raw test scores were converted to z-scores (mean = 0, standard deviation, SD =  $\pm 1$ ) based on the cognitive performance of the control group at baseline. The sample was divided into three age groups to minimize the effect of age and education on cognitive performance (aged 11–14, aged 15–16 and aged 17 in accordance with our previous research in the CAFEPS sample [14,23]. A summary score for each cognitive domain at both baseline and 2 year assessment times, and a measure of change at follow-up (2 year follow-up minus baseline) was calculated based on z-scores. The z-score sign was changed from plus to minus and vice versa for the higher

scores, to always reflect better performance as required (i.e., time to complete the TMT-A and TMT-B, WCST errors). Z-scores were also truncated at  $\pm 4$ , to avoid outlying variables.

**Table 1.** Neuropsychological test and variables used to evaluate cognitive function performance at baseline and at two year follow-up.

| Cognitive Domain    | Neuropsychological Variable                          |
|---------------------|------------------------------------------------------|
| Sustained Attention | WAIS-III Digits Forward                              |
|                     | Time to complete TMT-A                               |
|                     | Number of correct items Stroop 1 words and 2 colours |
|                     | Number of correct responses CPT                      |
|                     | Average reaction time CPT                            |
| Working Memory      | WAIS-III Digits Backward                             |
|                     | WAIS-III Number–Letter Sequencing                    |
|                     | TMT Derived Score TMTB–TMTA                          |
| Executive Function  | Number of words FAS                                  |
|                     | Number of words COWAT                                |
|                     | Stroop Interference score                            |
|                     | WCST number of perseverative errors                  |
|                     | WCST number of errors                                |
|                     | WCST number of categories                            |

WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd Edition; TMT-A, Trail Making Test, Part A; TMT-B, Trail Making Test, Part B; CPT, Conners' Continuous Performance Test; TAVEC, Spanish version of the California Verbal Learning Test; FAS, Verbal fluency test; COWAT, Control Oral Word Association Test (Category Test); WCST, Wisconsin Card Sorting Test.

## 2.4. Brain Imaging

### 2.4.1. MRI Acquisition and Processing

Participants underwent anatomical brain MRI at baseline and at the 2 year follow-up visit in five different 1.5-T scanners: two Siemens Symphony, two General Electric Signa and one Philips ACS Gyroscan. Each individual was scanned with the same scanner at both baseline and follow-up. Data were collected from each center and processed at one site. MRI scans were acquired in axial orientation for each subject, a T1-weighted 3D gradient echo (voxel size  $1 \times 1 \times 1.5$  mm) and a T2-weighted Turbo-Spin-Echo sequence (voxel size  $1 \times 1 \times 3.5$  mm). Full details about the acquisition parameters at each site, comparability between machines for this study and the limitations involved in the analysis of multicenter data are provided elsewhere [79]. In keeping with our previous studies using this sample [17,18,80], lobar volumes of GM were obtained by using an automated method based on the Talairach proportional grid system [79,81–84]. Processed images were visually inspected and manually corrected by a single blind operator. Brain images from a sample of five randomly selected participants were used to test the consistency of the rater prior to conducting the whole segmentation procedure in the images of the study sample. The intra-class correlation coefficients ranged from 0.96 to 0.99 for lobar GM measurements [79].

### 2.4.2. Segmentation and Regions of Interest (ROI) Definition

MRI images were processed using locally developed software, incorporating a variety of image processing and quantification tools [79,84]. To obtain lobar volume measurements, we used a method for semi-automated segmentation of the brain based on the Talairach proportional grid system, which includes a grid template in which all sectors are assigned to particular regions [81,82]. A two-step procedure was followed [84]: (1) An initial segmentation of cerebral tissues into GM, white matter (WM) and CSF was obtained using

Statistical Parametric Mapping 2 (SPM2) routines for multimodal (T1 & T2) segmentation. The SPM algorithm for tissue segmentation includes a multi-modal method to eliminate the effect of radiofrequency field inhomogeneities [83], which was proven to be more robust than single-modality in a multicenter setup [79]. (2) The Talairach grid was built on each edited brain MRI by manually selecting the position of the anterior and posterior commissures (AC, PC), and establishing a third point position in the mid-sagittal plane. The AC-PC line was set in the axial horizontal plane, and the inter-hemispheric plane in the vertical orientation [85]. Our software application automatically finds the outer brain limits in Talairach orientation, and 3D grids are then built for each brain. The Talairach grid, a piecewise linear transformation and a tessellation of the brain into a 3D grid of 1056 cells, represents homologous brain regions across subjects [85]. The ROI measurements were obtained by superimposing the 3D tissue masks corresponding to GM, WM and CSF onto each subject's Talairach grid, where the regions of interest were defined as sets of Talairach grid cells [79,82,83]. Volumes for each tissue type in Talairach space were measured on the MRI registered to the Talairach space, by summing up the data from the Talairach grid cells associated with each ROI [84].

The validity of this procedure has already been proven suitable for volumetric studies [81,82,84] in our own longitudinal [17,18] and other multicenter studies [79,80,86].

Based on our own previous findings on brain volume changes and cognitive development in this sample [14,17], the ROIs selected and included in the analysis were the frontal and parietal lobes. These fronto-parietal regions were among the brain regions most likely to present volume changes over time in adolescent first-episode subjects [17,18,87,88], and have been associated with high-order cognitive processes, such as sustained attention, working memory and executive function [89–99]. Volumes were obtained in both left and right hemispheres. Intracranial volume (ICV) was derived as the sum of the total GM, WM and CSF volumes, including the cerebellum [17,18]. This data was exported to SPSS, version 25.0 (Chicago, Illinois) for statistical analyses.

The longitudinal change in volume was measured as the difference between follow-up (vol2) and initial volume at baseline (vol1) of the ROI, and described as a percentage calculated as follows [17,18]:

$$\text{Longitudinal Change} = ((\text{vol2} - \text{vol1}) / \text{vol1}) \times 100$$

## 2.5. Statistical Analyses

Normal distribution of variables was examined with the Kolmogorov–Smirnov test. Means and standard deviations (SD) were used to describe continuous variables. Frequencies were used to describe discrete variables. Differences between EOP individuals and controls in demographic, neuropsychological and clinical data were assessed by means of Student's t-test, Fisher's test and chi-square tests, according to the type of variable.

In order to examine the relationships between change in frontal and parietal GM volumes and change in cognitive performance in the sustained attention, working memory and executive function domains (composite z-scores), a series of backwards stepwise regression analyses were conducted. These models were built using relative within-subject longitudinal volume change (described above as a percentage) in bilateral frontal and parietal GM volumes, respectively, as independent variables, and changes at follow-up (2 year follow-up minus baseline) in cognitive outcomes as dependent variables. In congruence with our previous studies using this sample, the models included age, months of inter-scan interval and inter-scan ICV change as covariates of no interest. These three covariates were included in the model because of their potential effect on volume data. Assuming that ICV would be constant, inter-scan ICV change was included to remove a potential effect of spurious method variance associated with change from ICV1 to ICV2 [17,18]. In order to increase predictive power and avoid overfitting the model, a backwards stepwise regression model was built for each dependent variable, including one ROI at a time as a predictive variable together with the variables of no interest. These models were built for EOP participants and controls separately.

A final model was built in order to further analyze the predictive value of those independent variables that demonstrated significant associations with the primary variables of interest, entering only those variables, which emerged as significant predictors for each cognitive outcome.

Pearson's linear correlation coefficients were used to rule out potential effects of medication on brain changes, and of medication and symptom changes on cognitive performance over time by examining their associations.

All statistical analyses were performed using IBM SPSS v25 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corporation). Statistical significance was set at  $\alpha < 0.05$ .

### 3. Results

#### 3.1. Sociodemographic and Clinical Characteristics

Individuals with EOP were not significantly different from controls, in terms of age, sex, parental socioeconomic status, years of education, developmental history, race or handedness (see Table 2). There were significant differences between groups for estimated IQ at baseline, consistent with previous reports on this sample [14,23] and for months of inter-scan interval in our sample (see Table 2). The mean duration of the illness, defined as the time between the appearance of their first positive symptoms and their baseline MRI scan, was  $3.12 \pm 2.75$  months for the EOP sample included in the current analyses. Duration of antipsychotic treatment at baseline was  $3 \pm 1.87$  weeks (mean daily dose  $277.7 \pm 150.4$  mg in chlorpromazine equivalents [63,64]).

**Table 2.** Sociodemographic and clinical characteristics of EOP individuals and controls.

|                                                              | EOP<br><i>n</i> = 33 |        | Controls<br><i>n</i> = 47 |        | Test <sup>a</sup> | <i>p</i> -Value                      |
|--------------------------------------------------------------|----------------------|--------|---------------------------|--------|-------------------|--------------------------------------|
|                                                              | Mean                 | DS     | Mean                      | DS     |                   |                                      |
| Age (Years) [range]                                          | 15.82 [11–17]        | 1.467  | 15.26 [13–17]             | 1.343  | <i>t</i> = 1.776  | <i>p</i> = 0.080                     |
| Sex (Female/Male)                                            | 14/19                |        | 17/30                     |        | $\chi^2$ = 0.319  | <i>p</i> = 0.572                     |
| Education (Years)                                            | 8.885                | 1.805  | 8.77                      | 1.371  | <i>t</i> = 0.232  | <i>p</i> = 0.817                     |
| Parental Socioeconomic Status <sup>b</sup><br>(1/2/3/4/5)    | 7/10/7/5/4/          |        | 3/14/13/3/14              |        | $\chi^2$ = 7.915  | <i>p</i> = 0.095                     |
| Race/Ethnicity<br>(Caucasian/Other)                          | 32/1                 |        | 44/3                      |        | $\chi^2$ = 0.459  | <i>p</i> = 0.639 Fisher's exact test |
| Diagnosis at follow-up <sup>c</sup><br>(SZ/BP/Others)        | 13/11/09             |        | -                         | -      | -                 | -                                    |
| Handedness (Right/Left/Mixed)                                | 27/6/00              |        | 42/3/2                    |        | $\chi^2$ = 3.931  | <i>p</i> = 0.140                     |
| Psychomotor Development<br>(No. Normal/Pathology)            | 31/2                 |        | 44/3                      |        | $\chi^2$ = 0.003  | <i>p</i> = 0.953 Fisher's exact test |
| Language Development<br>(No. Normal/Pathology)               | 27/6                 |        | 42/5                      |        | $\chi^2$ = 0.930  | <i>p</i> = 0.347 Fisher's exact test |
| Reading and Writing<br>Development<br>(No. Normal/Pathology) | 29/4                 |        | 44/3                      |        | $\chi^2$ = 0.800  | <i>p</i> = 0.439 Fisher's exact test |
| Estimated IQ (Baseline)                                      | 81.21                | 16.435 | 104.32                    | 14.223 | <i>t</i> = −5.998 | <i>p</i> = 0.000                     |
| PANSS Negative (Baseline)                                    | 18.82                | 8.921  | -                         | -      | -                 | -                                    |
| PANSS Positive (Baseline)                                    | 24.97                | 5.987  | -                         | -      | -                 | -                                    |
| GAF (Baseline)                                               | 34.64                | 15.56  | -                         | -      | -                 | -                                    |
| Duration of untreated psychosis<br>(Days)                    | 53.58                | 52.431 | -                         | -      | -                 | -                                    |

Table 2. Cont.

|                                                                                                               | EOP<br><i>n</i> = 33 |             | Controls<br><i>n</i> = 47 |       | Test <sup>a</sup> | <i>p</i> -Value  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------|---------------------------|-------|-------------------|------------------|
|                                                                                                               | Mean                 | DS          | Mean                      | DS    |                   |                  |
| <b>MRI Between-scan follow-up period (Months)</b>                                                             | 24.45                | 2.152       | 25.57                     | 2.483 | F = 0.33          | <i>p</i> = 0.039 |
| <b>Duration of antipsychotic treatment at baseline MRI (Weeks)</b>                                            | 3                    | 1.87        | -                         | -     | -                 | -                |
| <b>Cumulative antipsychotic dosage (mg) Chlorpromazine equivalents <sup>d</sup></b>                           | 149.369, 2           | 104.428, 42 | -                         | -     | -                 | -                |
| <b>Antipsychotic treatment at baseline (No.) (Olanzapine/Risperidone/Quetiapine/Ziprasidone) <sup>e</sup></b> | 9/18/8/2             |             | -                         | -     | -                 | -                |
| <b>Antidepressive Treatment at baseline (No.) (Paroxetine/Venlafaxine/Fluoxetine)</b>                         | 1/2/02               |             | -                         | -     | -                 | -                |
| <b>Mood Stabilizers at baseline (No.) (Lithium/Oxcarbazepine/Valproate)</b>                                   | 3/1/01               |             | -                         | -     | -                 | -                |

Abbreviations: GAF, Children's Global Assessment of Functioning; MRI, magnetic resonance imaging; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale. IQ = intellectual quotient. [<sup>a</sup>] Two sample *t*-test was used for comparisons between quantitative measures, and Fisher's exact or Pearson's chi-square test was used for comparisons between qualitative measures (*p* < 0.05). [<sup>b</sup>] Parental socioeconomic status assessed with the Hollingshead Scale (ranging from 1 to 5) (Hollingshead and Redlich 1954). A rating of 5 corresponds to the highest socioeconomic status and a rating of 1 to the lowest. [<sup>c</sup>] Diagnosis: SZ, schizophrenia; BP, bipolar disorder; Others (schizoaffective disorder, depression with psychotic features and psychosis not otherwise specified) (see Section 2 "Methods"). [<sup>d</sup>] Chlorpromazine equivalents were used to derive the dosage of antipsychotic treatment at baseline and follow-up, and to calculate the cumulative doses taken during the scan interval. [<sup>e</sup>] Patients were polymedicated, increasing the sample size for medication. At baseline four patients were taking two antipsychotics.

### 3.2. Relationship and Predictive Value of Change in Brain Volume Measures over Change in Cognitive Performance at Two Year Follow-Up

A total of four backwards regression models were built for each cognitive outcome (sustained attention, working memory, executive function) including one ROI for time together with the variables of no interest as predictors, for EOP individuals and controls separately (see Methods). For the sake of conciseness and clarity, only the main significant results are provided in Table 3. Tables showing all the regression models can be seen in Supplementary Table S2.

**Table 3.** Associations and predictive value of change in brain volume measures over change in cognitive performance at two year follow-up in EOP (final prediction models for significant backwards regression analyses are displayed—see Methods).

| DV *: CHANGE IN WORKING MEMORY OVER TIME                                                                                                                                  |       |                |                         |                                |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------|-------------------------|--------------------------------|-------|
| PREDICTORS: Change in Frontal Left GM Volume, age, months of inter-scan interval and interscan ICV change.                                                                |       |                |                         |                                |       |
| Model Summary                                                                                                                                                             | R     | R <sup>2</sup> | Adjusted R <sup>2</sup> | Standard Error of the Estimate |       |
|                                                                                                                                                                           | 0.550 | 0.303          | 0.256                   | 1.039                          |       |
| Model 4                                                                                                                                                                   | B     | Standard Error | Beta                    | t                              | p     |
| Change in Frontal Left GM Volume                                                                                                                                          | 0.096 | 0.034          | 0.441                   | 2.854                          | 0.008 |
| Age                                                                                                                                                                       | 0.027 | 0.010          | 0.412                   | 2.666                          | 0.012 |
| PREDICTORS: Change in Frontal Right GM Volume, age, months of inter-scan interval and interscan ICV change.                                                               |       |                |                         |                                |       |
| Model Summary                                                                                                                                                             | R     | R <sup>2</sup> | Adjusted R <sup>2</sup> | Standard Error of the Estimate |       |
|                                                                                                                                                                           | 0.523 | 0.274          | 0.225                   | 1.061                          |       |
| Model 4                                                                                                                                                                   | B     | Standard Error | Beta                    | t                              | p     |
| Change in Frontal Right GM Volume                                                                                                                                         | 0.089 | 0.035          | 0.400                   | 2.570                          | 0.015 |
| Age                                                                                                                                                                       | 0.023 | 0.010          | 0.347                   | 2.230                          | 0.033 |
| PREDICTORS: Change in Parietal Left GM Volume, age, months of inter-scan interval and interscan ICV change.                                                               |       |                |                         |                                |       |
| Model Summary                                                                                                                                                             | R     | R <sup>2</sup> | Adjusted R <sup>2</sup> | Standard Error of the Estimate |       |
|                                                                                                                                                                           | 0.556 | 0.309          | 0.263                   | 1.035                          |       |
| Model 4                                                                                                                                                                   | B     | Standard Error | Beta                    | t                              | p     |
| Change in Parietal Left GM Volume                                                                                                                                         | 0.119 | 0.041          | 0.451                   | 2.910                          | 0.007 |
| Age                                                                                                                                                                       | 0.028 | 0.010          | 0.426                   | 2.752                          | 0.010 |
| PREDICTORS: Change in Parietal Right GM Volume, age, months of inter-scan interval and interscan ICV change.                                                              |       |                |                         |                                |       |
| Model Summary                                                                                                                                                             | R     | R <sup>2</sup> | Adjusted R <sup>2</sup> | Standard Error of the Estimate |       |
|                                                                                                                                                                           | 0.523 | 0.274          | 0.225                   | 1.061                          |       |
| Model 4                                                                                                                                                                   | B     | Standard Error | Beta                    | t                              | p     |
| Change in Parietal Right GM Volume                                                                                                                                        | 0.125 | 0.049          | 0.403                   | 2.571                          | 0.015 |
| Age                                                                                                                                                                       | 0.025 | 0.010          | 0.389                   | 2.480                          | 0.019 |
| FINAL MODEL. PREDICTORS: Change in Frontal Left GM Volume, Change in Frontal Right GM Volume, Change in Parietal Left GM Volume, Change in Parietal Right GM Volume, age. |       |                |                         |                                |       |
| Model Summary                                                                                                                                                             | R     | R <sup>2</sup> | Adjusted R <sup>2</sup> | Standard Error of the Estimate |       |
|                                                                                                                                                                           | 0.554 | 0.318          | 0.272                   | 1.028                          |       |
| Model 4                                                                                                                                                                   | B     | Standard Error | Beta                    | t                              | p     |
| Change in Frontal Left GM Volume                                                                                                                                          | 0.107 | 0.034          | 0.490                   | 3.131                          | 0.004 |
| Age                                                                                                                                                                       | 0.362 | 0.129          | 0.441                   | 2.815                          | 0.009 |

\* Dependent variable (DV), gray matter (GM).

We found that longitudinal change (decrease) in frontal GM volume was positively associated with decreased working memory performance in individuals with EOP (left ( $B = 0.096$ ,  $p = 0.008$ ); and right ( $B = 0.089$ ,  $p = 0.015$ )) as a function of age (see Table 3). In addition, decreased parietal GM volume was positively associated with decreased working memory performance in this group ((left ( $B = 0.119$ ,  $p = 0.007$ ), right ( $B = 0.125$ ,  $p = 0.015$ )) also as a function of age (see Table 3). Specifically, for the first multiple regression model,

including change in frontal left GM volume over time as an independent variable, a decrease in frontal left GM volume over time explained a significant amount (18.9%) of the variance of change (decrease) in working memory, when variance for other variables in the final model was accounted for (age 16.4%). In the second multiple regression model, with change in frontal right GM volume over time entered as an independent variable, both change in frontal right GM volume and age variables added statistically significantly to the variance of change in working memory, after adjustment of other predictors in the model. In particular, decreased frontal right GM volume explained 16% of the variance of decrease in working memory performance over time, accounting for variance in age (12%). In the final solution of the third multiple regression model (including change in parietal left GM volume as an independent variable), both change in parietal left GM volume and age variables added statistically significantly to the variance of change in working memory, with decreased parietal left GM volume explaining 19.5% of the variance of decrease working memory performance over time. This was independent of age, which accounted for 17.5% of the variance in this model. The fourth regression model, with change in parietal right GM volume as an independent variable, explained a significant proportion of the variability of change in working memory performance over time. Specifically, a decrease in parietal right GM volume over time explained a significant amount (16%) of the variance of change (decrease) in working memory performance over time, when variance for other variables in this final solution was accounted for (age 14.9%).

A final multiple regression model was built in order to further examine the predictive value of the significant results obtained, regarding the reported relationship between variables of longitudinal change in frontal and parietal GM volume (left and right), age and working memory performance over time. In this model, a particular decrease in frontal left GM volume over the two year follow-up best predicted a significant amount (22.3%) of the variance of decreased working memory performance, together with age which accounted for 18% of the variance of longitudinal performance in this cognitive domain (Table 3).

No significant relationships were found for any of the brain GM volume measures and cognitive variables of sustained attention or executive function performance over time in individuals with EOP. There were no significant relationships between any of the longitudinal change in brain GM volume measures and cognitive variables in the control group.

These results were independent of antipsychotic exposure and symptom changes (see Supplementary Table S3).

#### 4. Discussion

This is the first study to longitudinally examine the relationship between brain GM changes and high-order cognitive function development in a sample of adolescents with EOP and a sample of controls, with the latter adding to the novelty of our findings. Our results suggest a particular association between decreased GM volume of frontal and parietal lobes and a poorer working memory performance over the first 2 years of psychosis in adolescents with a first episode of EOP as a function of age. In particular, within EOP individuals but not controls, loss of GM volume in frontal and parietal regions and younger age at the time of the FEP were associated with decreased working memory function over time. No such association was found with other high-order cognitive functions (i.e., for sustained attention or executive function) in this sample. Further, specifically frontal left GM loss together with age have shown to be the best predictors of working memory performance over time in adolescents with EOP. No associations were found between any of the measures of brain GM volume change and the cognitive variables in the control group.

These findings are congruent with our previous studies in this sample, on which a specific arrest in cognitive development was observed for working memory function in the larger sample of EOP from which our sample was derived [14]. In particular, although EOP individuals presented with significant cognitive impairment with regards to controls at baseline and at the 2 year follow-up, both controls and EOP individuals improved in

all cognitive measures over time, except for EOP working memory [14]. These changes occurred in tandem with a prominent reduction in frontal and parietal GM volume in EOP with regards to controls in this same larger sample, and a decrease was particularly evident for these fronto-parietal regions in the left hemisphere [17,18]. Our study now demonstrates the relationship between these two events as a function of age. Specifically, in the subset of individuals who completed both cognitive and brain imaging measures at baseline and 2 year follow up, our results suggest EOP is characterized by decreased working memory function over time, associated with age and accelerated brain GM volume loss in frontal and parietal structures, two neuroanatomical locations traditionally associated with working memory function [89]. Moreover, a specific reduction of GM brain volume in the frontal left structure was particularly predictive of working memory performance as a function of age.

Impairment in working memory has been previously linked to alterations in brain structure [68] and function [100] in psychosis. In accordance with our findings, previous cross-sectional volumetric studies in FEP have found reduced frontal [19,44,45,53] and temporo-parietal [53] GM volume to be associated with poor working memory function, particularly evident in the left frontal region [44]. More specifically, frontal and temporo-parietal gray matter volume has previously been associated with a cognitive index, including measures of sustained attention (forward digit span test), working memory (backward digit span, a test used in our study) and executive functioning (verbal fluency COWAT test) in adults with FEP [53]. Association between spatial working memory (assessed using the spatial working memory task from the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, CANTAB) and GM volume in the left frontal regions was also particularly evident in young adults with first-episode schizophrenia [44]. In a different study, lower GM volume in the left dorsolateral prefrontal cortex was found to be specifically related to working memory impairment (assessed using the digits span test, as in our study) in adults in the early course of schizophrenia spectrum disorders [45]. Congruent findings with these FEP volumetric studies could reflect a unique pattern of associations in the early course of psychosis. Variability across neuroimaging analysis methodology or measurement strategies for assessing working memory is another possibility. In this regard, our results are also in accordance with previous morphometric studies in FEP, in which reduced cortical thickness in the frontal [101], frontal, parietal, temporal and cingulate [102] or temporal cortices [103] has been associated with working memory function in adults with psychosis. In detail, the study from Gutiérrez-Galve et al. [101] used measures of working memory span (spatial span task) and working memory manipulation (spatial working memory task) derived from the CANTAB, and found associations for working memory span only with frontal cortical area in FEP. Haring et al. [102] also used the spatial working memory test from the CANTAB in FEP individuals, and found associations with frontal, temporal, cingulate and occipital cortical parameters in addition to associations of these brain regions with set-shifting, strategy usage and sustained attention cognitive abilities. Ehrlich et al. [103] used letter-number sequencing as a measure of working memory and found associations with cortical thickness in lateral prefrontal cortex in controls, whereas participants with established schizophrenia demonstrated associations with cortical thickness in a distinct right middle and superior temporal lobe brain region. Opposite to this later finding and consistent with previous studies, we have shown that some brain–cognitive associations tend to be specific to individuals with FEP [32,38,44,53,103–105]. However, it is important to consider the previously mentioned methodological differences and sample characteristics when trying to generalize findings across studies. In this regard, our study provides complementary findings of longitudinal/developmental brain volume and high order cognitive function associations using verbal/spatial working memory tasks in adolescents with psychosis compared to controls, which adds to the relevance of our findings.

Normative studies have consistently emphasized the role of working memory in cognitive development. Working memory function is crucial for general intellectual development [106,107] and a major predictor of high-order cognitive function development and

school achievement [108]. Working memory ability progressively increases with age, from infancy until late adolescence [109–112], a time during which the brain undergoes major morphological and functional changes [20,26,27,113,114]. In typical development, fronto-parietal GM volume generally peaks at 11–12 years, whereas gains in working memory are extended up to 15–19 years of age, paving the way for the continuous development of executive function up to the mid-twenties [24]. Sustained attention, a basic underlying cognitive process required to complete any planning activity, is the first one to develop [10,89]. These were the three high-order cognitive domains assessed in our longitudinal study in adolescence. Therefore, the age range of our participants (11 to 17 years old) might represent a particularly sensitive period for the development of GM in the brain, and of cognitive functions, such as working memory (a cognitive milestone of this particular stage), in which the onset of psychosis might precipitate accelerated fronto-parietal brain volume changes, which in turn alter age-dependent working memory performance during the first two years after the first episode. The influence of age in cognitive [28] and brain abnormalities in psychosis had already been outlined by previous studies in our group [115]. In accordance with this notion, an accelerated loss of fronto-parietal GM volume was observed in our EOP sample (particularly relevant in the left frontal region), associated with working memory dysfunction over the first two years after the first psychotic episode as a function of age, indicating poorer working memory performance over time in younger participants with EOP. Interestingly, no such relationship was found for sustained attention or executive function, highlighting the relevance of these associations for this age range. In our study, these are associations specific of EOP, as they were not observed for adolescents in the control group. In other words, results partially confirmed our hypothesis that reduced fronto-parietal GM volume is associated with high-order cognitive function in EOP. In contrast to associations with working memory function, we did not find an association between fronto-parietal GM volumes and sustained attention or executive function in our sample. Our findings suggest that fronto-parietal brain GM loss (particularly in the left frontal lobe) may involve disruption of working memory development in adolescent psychosis, and thus be considered as a potential biomarker. The neurodevelopmental hypothesis emerges as a plausible explanation of the etiopathological mechanisms that might underlie cognitive development in our EOP sample at this particular point.

Limitations of the present study include the relatively small sample size, which prevented us from examining brain and cognitive changes in specific diagnostic subgroups, and may lead to unrepresentative groups of participants in comparison to the main study from which this sample was derived [56]. On that account, no differences were observed between those individuals with EOP who completed both cognitive and MRI assessment at baseline and 2 year follow-up and those who did not complete them. Second, the short follow-up of 2 years might not be fully representative of a broader pattern of cognitive development and brain changes in this stage of adolescence. We are currently conducting 10 year follow-up assessments for the same sample of individuals with EOP and controls, in order to further explore the trajectories of cognitive and brain development and its relationships over time in these subjects. Third, even though we found no effect of symptom severity or antipsychotic medication, the absence of a medication-free comparison group prevents the assessment of the impact that antipsychotic medication may have had on our findings. Fourth, our analysis protocol is restricted to frontal and parietal brain lobes and high-order broad cognitive domains, such as sustained attention, working memory and executive function, which constrains our findings to other cognitive domains/specific cognitive processes or to subcortical structures or larger-scale brain changes. Fifth, a potential interference of practice effects in neuropsychological testing might be another limitation. This interference is an inherent methodological limitation in longitudinal neuropsychological studies. It seems to be higher in repeated measures in short periods of time, and it seems common to all neuropsychological tasks [116]. Last, this was an exploratory study. Thus, corrections for multiple comparisons were not done, which could be perceived as a limitation. However, there is no current agreement among statisticians about the need to make

p-value adjustments while analyzing data [117–121]. Since multiple testing adjustments control false positives at the potential expense of false negatives, we chose to report all comparisons and p-values and regard our findings as tentative [117,119,122]. Future studies should evaluate individual components of the high-order cognitive functions evaluated, specifically of working memory performance and adopt a whole-brain and fine-grained interdisciplinary approach that incorporates multimodal imaging, biochemical, genetic and functional measures. This is in order to better understand the neural bases of cognitive function in psychosis, particularly the complex interplay between the observed longitudinal brain changes and cognitive outcomes, in a field where there is still a lack of effective treatments.

Strengths include the short duration of the illness and of the antipsychotic treatment at baseline. The homogeneity of the sample, in terms of age and education, limits the impact of sociodemographic factors and maturational processes in our findings. The follow-up duration was established carefully to be the same for all participants, reducing the confounding factors that could be accounting for longitudinal changes. This study may also have important clinical implications for the development and implementation of both cognitive training programs and novel pharmacological treatments. Adolescence is a time of continued brain and cognitive development. It thus represents a critical time window of neural plasticity when different brain regions and superior cognitive functions are still maturing. Considering our findings, the implementation of effective cognitive and pharmacological strategies targeting brain and cognitive changes at the time of the first episode are thus of utmost importance, to mitigate the effects of psychosis on neurodevelopmental processes that might underlie persistent cognitive deficits in psychosis.

## 5. Conclusions

Our results highlight the relationship between brain volume changes in fronto-parietal regions, and the development of working memory function in adolescents with EOP as a function of age. These two events co-occur in a crucial time of adolescence that are particularly sensitive to working memory and frontal brain volume changes, which might explain the observed “disruption” in these neurodevelopmental processes in adolescents within our age range. A reduction in frontal left GM volume in particular can be considered as a potential predictive biomarker underlying the observed working memory impairment. Thus, our findings may guide the development of new therapeutic approaches based on the neurodevelopmental processes (brain and functional/cognitive changes) occurring at the time of the first episode in EOP. Boosting changes in working memory capacity might stimulate developmental changes in high-order cognitive function, which might lead to better clinical and functional outcomes in this population [123].

**Supplementary Materials:** The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm10173929/s1>, Table S1: Comparison of Clinical and functional characteristics of completers and non-completers at baseline. Table S2: Associations and predictive value of change in brain volume measures over change in sustained attention and executive function at two-year follow-up in EOP (Initial prediction models for non-significant backwards regression analyses are displayed—see Section 2). Table S3: Pearson correlations between changes in symptomatology and antipsychotic medication and changes in cognitive performance and brain volume in patients with a first episode of psychosis.

**Author Contributions:** Conceptualization, M.R.-C. and C.A.; methodology, M.R.-C., D.F. and J.J.; formal analysis, M.V.-A. and M.R.-C.; investigation, M.R.-C., M.V.-A., J.J., D.F., I.B. (Igor Bombin), J.C.-F., M.M., A.G.-P., E.d.I.S., M.P., D.M., B.P., M.G., I.B. (Inmaculada Baeza), C.P. and C.A.; resources, all authors; data curation, M.V.-A. and M.R.-C.; writing—original draft preparation, M.V.-A. and M.R.-C.; writing—review and editing, all authors; supervision, C.P. and C.A.; funding acquisition, J.C.-F., A.G.-P., B.P., M.G. and C.A. All authors have contributed to the editing. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This work was supported by the Spanish Ministry of Science and Innovation, Instituto de Salud Carlos III, Redes Temáticas-ISCIII G03-032; RETICS (REM-TAP Network) RD06/0011; CIBERSAM. MR-C is a Ramon y Cajal Research Fellow (RYC-2017-23144), Spanish Ministry of Science, Innovation and Universities and was supported by a NARSAD independent investigator grant (No. 24628) from the Brain and Behavior Research Foundation. JJ has received grant/research support from European Union Funds, Instituto de Salud Carlos III Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, and Ramon y Cajal Research Fellowship program, Spanish Ministry of Science, Innovation and Universities DF was partially supported by the Spanish Ministry of Science and Innovation. Instituto de Salud Carlos III (PI14/00397, PI17/00481, PI20/00216), co-financed by ERDF Funds from the European Commission, “A way of making Europe”. IB was supported by ISCIII (INT19/00021). AG-P was supported by the University of the Basque Country 321218ELCY IT1232-19, and the Basque Government 2017111104, the Carlos III Healthcare Institute, the Spanish Ministry of Science, Innovation and Universities, the European Regional Development Fund (ERDF/FEDER) (PI18/01055). CP was supported by a National Health and Medical Research Council (NHMRC) Senior Principal Research Fellowship (1105825), an NHMRC L3 Investigator Grant (1196508) MR-C, JJ, MM, MP, DM and CA were partially supported by the Spanish Ministry of Science and Innovation. Instituto de Salud Carlos III, (PI18/00753), co-financed by ERDF Funds from the European Commission, “A way of making Europe”, CIBERSAM. Madrid Regional Government (B2017/BMD-3740 AGES-CM-2), European Union Structural Funds. European Union Seventh Framework Program under grant agreements FP7-HEALTH-2009-2.2.1-2-241909 (Project EU-GEI), FP7-HEALTH-2009-2.2.1-3-242114 (Project OPTiMISE), FP7-HEALTH-2013-2.2.1-2-603196 (Project PSYSCAN) and FP7-HEALTH-2013-2.2.1-2-602478 (Project METSY); and European Union H2020 Program under the Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking (grant agreement No. 115916, Project PRISM, and grant agreement No. 777394, Project AIMS-2-TRIALS), Fundación Familia Alonso and Fundación Alicia Koplowitz.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by all the corresponding Institutional Review Boards at each participating clinical center (i.e., ethics committee of Hospital Gregorio Marañón, Hospital Clinic Barcelona, Hospital Valdecilla, Hospital Santiago Apostol, Clinica Universidad Navarra) (project identification code: G03032; 15 May 2003).

**Informed Consent Statement:** Written informed consent was obtained from all subjects involved in the study and/or their parents or legal guardians.

**Conflicts of Interest:** D.F. has received grants and served as consultant, advisor or CME speaker for the following entities: Angelini, Casen Recordati, Janssen, Lundbeck, Otsuka, the Spanish Ministry of Science and Innovation (Instituto de Salud Carlos III), co-financed by ERDF funds from the EU, and the Fundación Alicia Koplowitz AG-P is employed by the University of the Basque Country and has been a consultant for the Ministry of Science of Spain and the Basque Government. A.G.P. also gives conferences, acts as consultant to or receives grants from Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis, Alter, Angelini, Exeltis, Takeda. M.P. has received grants and served as consultant, advisor or speaker for Servier, Roche, Exeltis. D.M. has received honoraria from Otsuka-Lundbeck. IB has received support from Otsuka-Lundbeck, Janssen and Angelini for attending a conference or honoraria. C.P. has received a NHMRC Australian-based Senior Principal Research Fellowship (ID: 628386), NARSAD Distinguished Investigator Award (US; grant ID: 18722), and NHMRC Program Grant (ID: 566529); he has received grant support from Janssen-Cilag, Eli Lilly, Hospira (Mayne), Astra Zeneca and has provided consultancy to Janssen-Cilag, Eli Lilly, Hospira (Mayne), Astra Zeneca, Pfizer, Schering Plough, Lundbeck. He has undertaken investigator-initiated studies supported by Eli Lilly, Hospira, Janssen Cilag and Astra Zeneca. C.A. has been a consultant to or has received honoraria or grants from Acadia, Angelini, Boehringer, Gedeon Richter, Janssen Cilag, Lundbeck, Minerva, Otsuka-Lundbeck, Roche, Sage, Servier, Shire, Schering Plough, Sumitomo Dainippon Pharma, Sunovion and Takeda, unrelated to the submitted work. The rest of the authors declare no conflict of interest.

## References

1. Heinrichs, R.W.; Zakzanis, K.K. Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* **1998**, *12*, 426–445. [[CrossRef](#)]
2. Mesholam-Gately, R.I.; Giuliano, A.J.; Goff, K.P.; Faraone, S.V.; Seidman, L.J. Neurocognition in first-episode schizophrenia: A meta-analytic review. *Neuropsychology* **2009**, *23*, 315–336. [[CrossRef](#)]

3. Green, M.F. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am. J. Psychiatry* **1996**, *153*, 321–330. [\[CrossRef\]](#)
4. Holthausen, E.A.; Wiersma, D.; Cahn, W.; Kahn, R.S.; Dingemans, P.M.; Schene, A.H.; van den Bosch, R.J. Predictive value of cognition for different domains of outcome in recent-onset schizophrenia. *Psychiatry Res.* **2007**, *149*, 71–80. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Martínez-Arán, A.; Penadés, R.; Vieta, E.; Colom, F.; Reinares, M.; Benabarre, A.; Salamero, M.; Gastó, C. Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. *Psychother. Psychosom.* **2002**, *71*, 39–46. [\[CrossRef\]](#)
6. González-Ortega, I.; de Los Mozos, V.; Echeburúa, E.; Mezo, M.; Besga, A.; Ruiz de Azúa, S.; González-Pinto, A.; Gutierrez, M.; Zorrilla, I.; González-Pinto, A. Working memory as a predictor of negative symptoms and functional outcome in first episode psychosis. *Psychiatry Res.* **2013**, *206*, 8–16. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
7. Corbetta, M.; Kincade, J.M.; Shulman, G.L. Neural systems for visual orienting and their relationships to spatial working memory. *J. Cogn. Neurosci.* **2002**, *14*, 508–523. [\[CrossRef\]](#)
8. Corbetta, M.; Shulman, G.L. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* **2002**, *3*, 201–215. [\[CrossRef\]](#)
9. Curtis, C.E.; D'Esposito, M. Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends Cogn. Sci.* **2003**, *7*, 415–423. [\[CrossRef\]](#)
10. Menon, V. Large-scale brain networks and psychopathology: A unifying triple network model. *Trends Cogn. Sci.* **2011**, *15*, 483–506. [\[CrossRef\]](#)
11. Barbey, A.K.; Koenigs, M.; Grafman, J. Dorsolateral prefrontal contributions to human working memory. *Cortex* **2013**, *49*, 1195–1205. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Pantelis, C.; Velakoulis, D.; McGorry, P.D.; Wood, S.J.; Suckling, J.; Phillips, L.J.; Yung, A.R.; Bullmore, E.T.; Brewer, W.; Soulsby, B.; et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: A cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* **2003**, *361*, 281–288. [\[CrossRef\]](#)
13. Bartholomeusz, C.F.; Copley, V.L.; Wannan, C.; Di Biase, M.; McGorry, P.D.; Pantelis, C. Structural neuroimaging across early-stage psychosis: Aberrations in neurobiological trajectories and implications for the staging model. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* **2017**, *51*, 455–476. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Bombin, I.; Mayoral, M.; Castro-Fornieles, J.; Gonzalez-Pinto, A.; de la Serna, E.; Rapado-Castro, M.; Barbeito, S.; Parellada, M.; Baeza, I.; Graell, M.; et al. Neuropsychological evidence for abnormal neurodevelopment associated with early-onset psychoses. *Psychol. Med.* **2013**, *43*, 757–768. [\[CrossRef\]](#)
15. Pantelis, C.; Yücel, M.; Wood, S.J.; Velakoulis, D.; Sun, D.; Berger, G.; Stuart, G.W.; Yung, A.; Phillips, L.; McGorry, P.D. Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **2005**, *31*, 672–696. [\[CrossRef\]](#)
16. Pantelis, C.; Yücel, M.; Bora, E.; Fornito, A.; Testa, R.; Brewer, W.J.; Velakoulis, D.; Wood, S.J. Neurobiological markers of illness onset in psychosis and schizophrenia: The search for a moving target. *Neuropsychol. Rev.* **2009**, *19*, 385–398. [\[CrossRef\]](#)
17. Arango, C.; Rapado-Castro, M.; Reig, S.; Castro-Fornieles, J.; González-Pinto, A.; Otero, S.; Baeza, I.; Moreno, C.; Graell, M.; Janssen, J.; et al. Progressive brain changes in children and adolescents with first-episode psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* **2012**, *69*, 16–26. [\[CrossRef\]](#)
18. Rapado-Castro, M.; Bartholomeusz, C.F.; Castro-Fornieles, J.; González-Pinto, A.; Otero, S.; Baeza, I.; Moreno, C.; Graell, M.; Janssen, J.; Bargalló, N.; et al. Gender effects on brain changes in early-onset psychosis. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* **2015**, *24*, 1193–1205. [\[CrossRef\]](#)
19. Castro-Fornieles, J.; Bargalló, N.; Calvo, A.; Arango, C.; Baeza, I.; Gonzalez-Pinto, A.; Parellada, M.; Graell, M.; Moreno, C.; Otero, S.; et al. Gray matter changes and cognitive predictors of 2-year follow-up abnormalities in early-onset first-episode psychosis. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* **2018**, *27*, 113–126. [\[CrossRef\]](#)
20. Shaw, P.; Kabani, N.J.; Lerch, J.P.; Eckstrand, K.; Lenroot, R.; Gogtay, N.; Greenstein, D.; Clasen, L.; Evans, A.; Rapoport, J.L.; et al. Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *J. Neurosci.* **2008**, *28*, 3586–3594. [\[CrossRef\]](#)
21. Fraguas, D.; Díaz-Caneja, C.M.; Pina-Camacho, L.; Janssen, J.; Arango, C. Progressive brain changes in children and adolescents with early-onset psychosis: A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Schizophr. Res.* **2016**, *173*, 132–139. [\[CrossRef\]](#)
22. Casey, B.J.; Giedd, J.N.; Thomas, K.M. Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. *Biol. Psychol.* **2000**, *54*, 241–257. [\[CrossRef\]](#)
23. Zabala, A.; Rapado, M.; Arango, C.; Robles, O.; de la Serna, E.; González, C.; Rodríguez-Sánchez, J.M.; Andrés, P.; Mayoral, M.; Bombin, I. Neuropsychological functioning in early-onset first-episode psychosis: Comparison of diagnostic subgroups. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **2010**, *260*, 225–233. [\[CrossRef\]](#)
24. De Luca, C.R.; Wood, S.J.; Anderson, V.; Buchanan, J.A.; Proffitt, T.M.; Mahony, K.; Pantelis, C. Normative data from the CANTAB. I: Development of executive function over the lifespan. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* **2003**, *25*, 242–254. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Testa, R.R.; Pantelis, C. The role of executive functions in psychiatric disorders. In *The Neuropsychology of Mental Illness*; Allen, N.B., Wood, S.J., Pantelis, C., Eds.; Cambridge University Press: Melbourne, Australia, 2009; pp. 117–137.
26. Blakemore, S.J. Imaging brain development: The adolescent brain. *Neuroimage* **2012**, *61*, 397–406. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Arain, M.; Haque, M.; Johal, L.; Mathur, P.; Nel, W.; Rais, A.; Sandhu, R.; Sharma, S. Maturation of the adolescent brain. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **2013**, *9*, 449–461. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

28. Fagerlund, B.; Pantelis, C.; Jepsen, J.R.M.; Raghava, J.M.; Rostrup, E.; Thomas, M.B.; Nielsen, M.; Bojesen, K.; Jensen, K.G.; Stentebjerg-Decara, M.; et al. Differential effects of age at illness onset on verbal memory functions in antipsychotic-naïve schizophrenia patients aged 12–43 years. *Psychol. Med.* **2020**, *51*, 1570–1580. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
29. Gur, R.E.; Turetsky, B.I.; Bilker, W.B.; Gur, R.C. Reduced gray matter volume in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* **1999**, *56*, 905–911. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
30. Zipursky, R.B.; Lambe, E.K.; Kapur, S.; Mikulis, D.J. Cerebral gray matter volume deficits in first episode psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* **1998**, *55*, 540–546. [\[CrossRef\]](#)
31. Sullivan, E.V.; Shear, P.K.; Lim, K.O.; Zipursky, R.B.; Pfefferbaum, A. Cognitive and motor impairments are related to gray matter volume deficits in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* **1996**, *39*, 234–240. [\[CrossRef\]](#)
32. Touloupoulou, T.; Grech, A.; Morris, R.G.; Schulze, K.; McDonald, C.; Chapple, B.; Rabe-Hesketh, S.; Murray, R.M. The relationship between volumetric brain changes and cognitive function: A family study on schizophrenia. *Biol. Psychiatry* **2004**, *56*, 447–453. [\[CrossRef\]](#)
33. Gur, R.E.; Cowell, P.E.; Latshaw, A.; Turetsky, B.I.; Grossman, R.I.; Arnold, S.E.; Bilker, W.B.; Gur, R.C. Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* **2000**, *57*, 761–768. [\[CrossRef\]](#)
34. Czepielewski, L.S.; Wang, L.; Gama, C.S.; Barch, D.M. The Relationship of Intellectual Functioning and Cognitive Performance to Brain Structure in Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **2017**, *43*, 355–364. [\[CrossRef\]](#)
35. Kareken, D.A.; Gur, R.C.; Mozley, P.D.; Mozley, L.H.; Saykin, A.J.; Shtasel, D.L.; Gur, R.E. Cognitive functioning and neuroanatomic volume measures in schizophrenia. *Neuropsychology* **1995**, *9*, 211–219. [\[CrossRef\]](#)
36. Gur, R.E.; Cowell, P.; Turetsky, B.I.; Gallacher, F.; Cannon, T.; Bilker, W.; Gur, R.C. A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia: Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Arch. Gen. Psychiatry* **1998**, *55*, 145–152. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
37. Maher, B.A.; Manschreck, T.C.; Woods, B.T.; Yurgelun-Todd, D.A.; Tsuang, M.T. Frontal brain volume and context effects in short-term recall in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* **1995**, *37*, 144–150. [\[CrossRef\]](#)
38. Baaré, W.F.; Hulshoff Pol, H.E.; Hijman, R.; Mali, W.P.; Viergever, M.A.; Kahn, R.S. Volumetric analysis of frontal lobe regions in schizophrenia: Relation to cognitive function and symptomatology. *Biol. Psychiatry* **1999**, *45*, 1597–1605. [\[CrossRef\]](#)
39. Szeszko, P.R.; Bilder, R.M.; Lencz, T.; Ashtari, M.; Goldman, R.S.; Reiter, G.; Wu, H.; Lieberman, J.A. Reduced anterior cingulate gyrus volume correlates with executive dysfunction in men with first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* **2000**, *43*, 97–108. [\[CrossRef\]](#)
40. Seidman, L.J.; Yurgelun-Todd, D.; Kremen, W.S.; Woods, B.T.; Goldstein, J.M.; Faraone, S.V.; Tsuang, M.T. Relationship of prefrontal and temporal lobe MRI measures to neuropsychological performance in chronic schizophrenia. *Biol. Psychiatry* **1994**, *35*, 235–246. [\[CrossRef\]](#)
41. Salgado-Pineda, P.; Baeza, I.; Pérez-Gómez, M.; Vendrell, P.; Junqué, C.; Bargalló, N.; Bernardo, M. Sustained attention impairment correlates to gray matter decreases in first episode neuroleptic-naïve schizophrenic patients. *Neuroimage* **2003**, *19*, 365–375. [\[CrossRef\]](#)
42. Rüschi, N.; Spoletini, I.; Wilke, M.; Briä, P.; Di Paola, M.; Di Iulio, F.; Martinotti, G.; Caltagirone, C.; Spalletta, G. Prefrontal-thalamic-cerebellar gray matter networks and executive functioning in schizophrenia. *Schizophr. Res.* **2007**, *93*, 79–89. [\[CrossRef\]](#)
43. Guo, X.; Li, J.; Wang, J.; Fan, X.; Hu, M.; Shen, Y.; Chen, H.; Zhao, J. Hippocampal and orbital inferior frontal gray matter volume abnormalities and cognitive deficit in treatment-naïve, first-episode patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* **2014**, *152*, 339–343. [\[CrossRef\]](#)
44. Cocchi, L.; Walterfang, M.; Testa, R.; Wood, S.J.; Seal, M.L.; Suckling, J.; Takahashi, T.; Proffitt, T.-M.; Brewer, W.J.; Adamson, C.; et al. Grey and white matter abnormalities are associated with impaired spatial working memory ability in first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* **2009**, *115*, 163–172. [\[CrossRef\]](#)
45. Wojtalik, J.A.; Eack, S.M.; Pollock, B.G.; Keshavan, M.S. Prefrontal gray matter morphology mediates the association between serum anticholinergic activity and cognitive functioning in early course schizophrenia. *Psychiatry Res. Neuroimaging* **2012**, *204*, 61–67. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
46. Zhang, X.; Yao, J.; Lv, Y.; Zhao, X.; Li, Y.; Sui, Y.; Zhiping, D. An Association Study on the Cognitive Function and the Cerebral Grey Matter Volume of Patients with First-Episode Schizophrenia. *Shanghai Arch. Psychiatry* **2018**, *30*, 154–167. [\[CrossRef\]](#)
47. Sanfilippo, M.; Lafargue, T.; Rusinek, H.; Arena, L.; Loneragan, C.; Lautin, A.; Rotrosen, J.; Wolkin, A. Cognitive performance in schizophrenia: Relationship to regional brain volumes and psychiatric symptoms. *Psychiatry Res.* **2002**, *116*, 1–23. [\[CrossRef\]](#)
48. Goldberg, T.E.; Torrey, E.F.; Berman, K.F.; Weinberger, D.R. Relations between neuropsychological performance and brain morphological and physiological measures in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Psychiatry Res.* **1994**, *55*, 51–61. [\[CrossRef\]](#)
49. Vita, A.; Dieci, M.; Giobbio, G.M.; Caputo, A.; Ghiringhelli, L.; Comazzi, M.; Garbarini, M.; Mendini, A.P.; Morganti, C.; Tenconi, F.; et al. Language and thought disorder in schizophrenia: Brain morphological correlates. *Schizophr. Res.* **1995**, *15*, 243–251. [\[CrossRef\]](#)
50. Rigucci, S.; Rossi-Espagnet, C.; Ferracuti, S.; De Carolis, A.; Corigliano, V.; Carducci, F.; Mancinelli, I.; Ciccone, F.; Tatarelli, R.; Bozzao, A.; et al. Anatomical substrates of cognitive and clinical dimensions in first episode schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* **2013**, *128*, 261–270. [\[CrossRef\]](#)

51. Gur, R.E.; Turetsky, B.I.; Cowell, P.E.; Finkelman, C.; Maany, V.; Grossman, R.I.; Arnold, S.E.; Bilker, W.B.; Gur, R.C. Temporolimbic volume reductions in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* **2000**, *57*, 769–775. [\[CrossRef\]](#)
52. Szeszko, P.R.; Strous, R.D.; Goldman, R.S.; Ashtari, M.; Knuth, K.H.; Lieberman, J.A.; Bilder, R.M. Neuropsychological correlates of hippocampal volumes in patients experiencing a first episode of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* **2002**, *159*, 217–226. [\[CrossRef\]](#)
53. Minatogawa-Chang, T.M.; Schaufelberger, M.S.; Ayres, A.M.; Duran, F.L.S.; Gutt, E.K.; Murray, R.M.; Rushe, T.M.; McGuire, P.K.; Menezes, P.R.; Scazufca, M.; et al. Cognitive performance is related to cortical grey matter volumes in early stages of schizophrenia: A population-based study of first-episode psychosis. *Schizophr. Res.* **2009**, *113*, 200–209. [\[CrossRef\]](#)
54. Dempster, K.; Norman, R.; Théberge, J.; Densmore, M.; Schaefer, B.; Williamson, P. Cognitive performance is associated with gray matter decline in first-episode psychosis. *Psychiatry Res. Neuroimaging* **2017**, *264*, 46–51. [\[CrossRef\]](#)
55. Antonova, E.; Kumari, V.; Morris, R.; Halari, R.; Anilkumar, A.; Mehrotra, R.; Sharma, T. The relationship of structural alterations to cognitive deficits in schizophrenia: A voxel-based morphometry study. *Biol. Psychiatry* **2005**, *58*, 457–467. [\[CrossRef\]](#)
56. Castro-Fornieles, J.; Parellada, M.; Gonzalez-Pinto, A.; Moreno, D.; Graell, M.; Baeza, I.; Otero, S.; Soutullo, C.A.; Crespo-Facorro, B.; Ruiz-Sancho, A.; et al. The child and adolescent first-episode psychosis study (CAFEPS): Design and baseline results. *Schizophr. Res.* **2007**, *91*, 226–237. [\[CrossRef\]](#)
57. Geller, B.; Zimmerman, B.; Williams, M.; Bolhofner, K.; Craney, J.L.; DelBello, M.P.; Soutullo, C. Reliability of the Washington University in St. Louis Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (WASH-U-KSADS) mania and rapid cycling sections. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **2001**, *40*, 450–455. [\[CrossRef\]](#)
58. Soutullo, C. Traducción al Español de la Entrevista Diagnóstica: Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Present and Lifetime Version (K-SADS-PL, 1996). 2007. Available online: <http://www.cun.es/la-clinica/departamentos-servicios-medicos/psiquiatria-y-psicologia-medica/mas-sobre-el-departamento/unidades/psiquiatria-infantil-y-adolescente> (accessed on 30 June 2021).
59. Kay, S.R.; Fiszbein, A.; Opler, L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **1987**, *13*, 261–276. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
60. Peralta Martín, V.; Cuesta Zorita, M.J. Validation of positive and negative symptom scale (PANSS) in a sample of Spanish schizophrenic patients. *Actas Luso-Esp. Neurol. Psiquiatr. Cienc. Afines* **1994**, *22*, 171–177. [\[PubMed\]](#)
61. Shaffer, D.; Gould, M.S.; Brasic, J.; Ambrosini, P.; Fisher, P.; Bird, H.; Aluwahlia, S. A children's global assessment scale (CGAS). *Arch. Gen. Psychiatry* **1983**, *40*, 1228–1231. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
62. Fraguas, D.; Del Rey-Mejías, A.; Moreno, C.; Castro-Fornieles, J.; Graell, M.; Otero, S.; Gonzalez-Pinto, A.; Moreno, D.; Baeza, I.; Martínez-Cengotitabengoa, M.; et al. Duration of untreated psychosis predicts functional and clinical outcome in children and adolescents with first-episode psychosis: A 2-year longitudinal study. *Schizophr. Res.* **2014**, *152*, 130–138. [\[CrossRef\]](#)
63. Rey, M.J.; Schulz, P.; Costa, C.; Dick, P.; Tissot, R. Guidelines for the dosage of neuroleptics. I: Chlorpromazine equivalents of orally administered neuroleptics. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **1989**, *4*, 95–104. [\[CrossRef\]](#)
64. Woods, S.W. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry* **2003**, *64*, 663–667. [\[CrossRef\]](#)
65. Narbona, J.C.N. Evaluación neuropsicológica del niño. In *Manual de Logopedia*; Peña-Casanova, J., Ed.; Elsevier: Barcelona, Spain, 2000.
66. Zimmerman, M.E.; Brickman, A.M.; Paul, R.H.; Grieve, S.M.; Tate, D.F.; Gunstad, J.; Cohen, R.A.; Aloia, M.S.; Williams, L.M.; Clark, C.R.; et al. The relationship between frontal gray matter volume and cognition varies across the healthy adult lifespan. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **2006**, *14*, 823–833. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
67. Ramsden, S.; Richardson, F.M.; Josse, G.; Thomas, M.S.; Ellis, C.; Shakeshaft, C.; Seghier, M.L.; Price, C.J. Verbal and non-verbal intelligence changes in the teenage brain. *Nature* **2011**, *479*, 113–116. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
68. Antonova, E.; Sharma, T.; Morris, R.; Kumari, V. The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: A selective review. *Schizophr. Res.* **2004**, *70*, 117–145. [\[CrossRef\]](#)
69. Kubota, M.; van Haren, N.E.; Haijma, S.V.; Schnack, H.G.; Cahn, W.; Hulshoff Pol, H.E.; Kahn, R.S. Association of IQ Changes and Progressive Brain Changes in Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* **2015**, *72*, 803–812. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
70. Vidal, C.N.; Rapoport, J.L.; Hayashi, K.M.; Geaga, J.A.; Sui, Y.; McLemore, L.E.; Alaghband, Y.; Giedd, J.N.; Gochman, P.; Blumenthal, J.; et al. Dynamically spreading frontal and cingulate deficits mapped in adolescents with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* **2006**, *63*, 25–34. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
71. Yildiz, M.; Borgwardt, S.J.; Berger, G.E. Parietal lobes in schizophrenia: Do they matter? *Schizophr. Res. Treat.* **2011**, *2011*, 581686. [\[CrossRef\]](#)
72. Thompson, P.M.; Vidal, C.; Giedd, J.N.; Gochman, P.; Blumenthal, J.; Nicolson, R.; Toga, A.W.; Rapoport, J.L. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 11650–11655. [\[CrossRef\]](#)
73. Reitan, R.M.; Wolfson, D. *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery*; Neuropsychology Press: Tuscon, AZ, USA, 1985.
74. Golden, C.J. *STROOP: Test de Colores y Palabras*; TEA Ediciones S.A: Madrid, Spain, 2001.
75. Conners, C.K. *Conners' Continuous Performance Test—II: Computer Program for Windows Technical Guide and Software Manual 2000*; Multi-Health Systems: North Tonawanda, NY, USA, 2000.
76. Wechsler, D. *Wechsler Adult Intelligence Scale*, 3rd ed.; The Psychological Corporation: San Antonio, TX, USA, 1997.
77. Heaton, R.K.; Chelune, G.J.; Talley, J.L.; Kay, G.G.; Custiss, G.C. *Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin*; TEA Ediciones S.A: Madrid, Spain, 2001.

78. Benton, A.L.; deS. Hamsher, K.; Sivan, A.B. *Multilingual Aphasia Examination*; AJA Associates: Iowa City, IA, USA, 1989.
79. Reig, S.; Sánchez-González, J.; Arango, C.; Castro, J.; González-Pinto, A.; Ortuño, F.; Crespo-Facorro, B.; Bargalló, N.; Desco, M. Assessment of the increase in variability when combining volumetric data from different scanners. *Hum. Brain Mapp.* **2009**, *30*, 355–368. [\[CrossRef\]](#)
80. Reig, S.; Moreno, C.; Moreno, D.; Burdalo, M.; Janssen, J.; Parellada, M.; Zabala, A.; Desco, M.; Arango, C. Progression of brain volume changes in adolescent-onset psychosis. *Schizophr. Bull.* **2009**, *35*, 233–243. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
81. Andreasen, N.C.; Rajarethinam, R.; Cizadlo, T.; Arndt, S.; Swayze, V.W., 2nd; Flashman, L.A.; O’Leary, D.S.; Ehrhardt, J.C.; Yuh, W.T. Automatic atlas-based volume estimation of human brain regions from MR images. *J. Comput. Assist. Tomogr.* **1996**, *20*, 98–106. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
82. Kates, W.R.; Warsofsky, I.S.; Patwardhan, A.; Abrams, M.T.; Liu, A.M.; Naidu, S.; Kaufmann, W.E.; Reiss, A.L. Automated Talairach atlas-based parcellation and measurement of cerebral lobes in children. *Psychiatry Res.* **1999**, *91*, 11–30. [\[CrossRef\]](#)
83. Ashburner, J.; Friston, K. Multimodal image coregistration and partitioning—A unified framework. *Neuroimage* **1997**, *6*, 209–217. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
84. Desco, M.; Pascual, J.; Reig, S.; Gispert, J.D.; Santos, A.; Benito, C.; Molina, V.; Garcia-Barreno, P. Multimodality image quantification using Talairach grid. In Proceedings of the SPIE—The International Society for Optical Engineering; Hanson, K.M., Sonka, M., Eds.; Society of Photo-optical Instrumentation Engineers: San Diego, CA, USA, 2001; pp. 18–22. [\[CrossRef\]](#)
85. Talairach, J.; Tournoux, P. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging*; Thieme Medical Publishers: New York, NY, USA, 1988.
86. Reig, S.; Parellada, M.; Castro-Fornieles, J.; Janssen, J.; Moreno, D.; Baeza, I.; Bargalló, N.; González-Pinto, A.; Graell, M.; Ortuño, F.; et al. Multicenter study of brain volume abnormalities in children and adolescent-onset psychosis. *Schizophr. Bull.* **2011**, *37*, 1270–1280. [\[CrossRef\]](#)
87. James, A.C.; Javaloyes, A.; James, S.; Smith, D.M. Evidence for non-progressive changes in adolescent-onset schizophrenia: Follow-up magnetic resonance imaging study. *Br. J. Psychiatry* **2002**, *180*, 339–344. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
88. James, A.C.; James, S.; Smith, D.M.; Javaloyes, A. Cerebellar, prefrontal cortex, and thalamic volumes over two time points in adolescent-onset schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* **2004**, *161*, 1023–1029. [\[CrossRef\]](#)
89. Bledowski, C.; Rahm, B.; Rowe, J.B. What “works” in working memory? Separate systems for selection and updating of critical information. *J. Neurosci.* **2009**, *29*, 13735–13741. [\[CrossRef\]](#)
90. Culham, J.C.; Kanwisher, N.G. Neuroimaging of cognitive functions in human parietal cortex. *Curr. Opin. Neurobiol.* **2001**, *11*, 157–163. [\[CrossRef\]](#)
91. Shomstein, S. Cognitive functions of the posterior parietal cortex: Top-down and bottom-up attentional control. *Front. Integr. Neurosci.* **2012**, *6*, 38. [\[CrossRef\]](#)
92. Jódar-Vicente, M. Cognitive functions of the frontal lobe. *Rev. Neurol.* **2004**, *39*, 178–182. [\[PubMed\]](#)
93. Fuster, J.M. Frontal lobe and cognitive development. *J. Neurocytol.* **2002**, *31*, 373–385. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
94. Clarke, J.M. Neuroanatomy: Brain Structure and Function. In *Neuropsychology*, 2nd ed.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2013.
95. Lezak, M.D.; Howieson, D.B.; Bigler, E.D.; Tranel, D. *Neuropsychological Assessment*, 5th ed.; Oxford University: Oxford, UK, 2012; p. 1161.
96. SStuss, D.T.; Knight, R.T. Principles of Frontal Lobe Function. In *Oxford Medicine*; Oxford University Press: New York, NY, USA, 2013.
97. Stuss, D.T.; Alexander, M.P. Executive functions and the frontal lobes: A conceptual view. *Psychol. Res.* **2000**, *63*, 289–298. [\[CrossRef\]](#)
98. Stuss, D.T.; Gallup, G.G., Jr.; Alexander, M.P. The frontal lobes are necessary for ‘theory of mind’. *Brain* **2001**, *124*, 279–286. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
99. Stuss, D.T.; Murphy, K.J.; Binns, M.A.; Alexander, M.P. Staying on the job: The frontal lobes control individual performance variability. *Brain* **2003**, *126*, 2363–2380. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
100. Honey, G.D.; Fletcher, P.C. Investigating principles of human brain function underlying working memory: What insights from schizophrenia? *Neuroscience* **2006**, *139*, 59–71. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
101. Gutiérrez-Galve, L.; Wheeler-Kingshott, C.A.; Altmann, D.R.; Price, G.; Chu, E.M.; Leeson, V.C.; Lobo, A.; Barker, G.J.; Barnes, T.R.; Joyce, E.M.; et al. Changes in the Frontotemporal Cortex and Cognitive Correlates in First-Episode Psychosis. *Biol. Psychiatry* **2010**, *68*, 51–60. [\[CrossRef\]](#)
102. Haring, L.; Mürsepp, A.; Möttus, R.; Ilves, P.; Koch, K.; Uppin, K.; Tarnovskaja, J.; Maron, E.; Zharkovsky, A.; Vasar, E. Cortical thickness and surface area correlates with cognitive dysfunction among first-episode psychosis patients. *Psychol. Med.* **2016**, *46*, 2145–2155. [\[CrossRef\]](#)
103. Ehrlich, S.; Brauns, S.; Yendiki, A.; Ho, B.-C.; Calhoun, V.; Schulz, S.C.; Gollub, R.L.; Sponheim, S.R. Associations of cortical thickness and cognition in patients with schizophrenia and healthy controls. *Schizophr. Bull.* **2012**, *38*, 1050–1062. [\[CrossRef\]](#)
104. Crespo-Facorro, B.; Roiz-Santiañez, R.; Pérez-Iglesias, R.; Rodríguez-Sánchez, J.; Mata, I.; Tordesillas-Gutiérrez, D.; Sánchez, E.; Tabarés-Seisdedos, R.; Andreasen, N.; Magnotta, V. Global and regional cortical thinning in first-episode psychosis patients: Relationships with clinical and cognitive features. *Psychol. Med.* **2011**, *41*, 1449. [\[CrossRef\]](#)
105. Hatton, S.N.; Lagopoulos, J.; Hermens, D.F.; Scott, E.; Hickie, I.B.; Bennett, M.R. Cortical thinning in young psychosis and bipolar patients correlate with common neurocognitive deficits. *Int. J. Bipolar Disord.* **2013**, *1*, 1–13. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
106. Case, R. *Intellectual Development: Birth to Adulthood*; Academic Press: London, UK, 1985; p. 480.

107. Conway, A.R.; Kane, M.J.; Engle, R.W. Working memory capacity and its relation to general intelligence. *Trends Cogn. Sci.* **2003**, *7*, 547–552. [[CrossRef](#)]
108. Gathercole, S.E.; Lamont, E.; Alloway, T.P. Working memory in the classroom. In *Working Memory and Education*; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2006; pp. 219–240.
109. Spencer, J.P. The development of working memory. *Curr. Dir. Psychol. Sci.* **2020**, *29*, 545–553. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
110. Cowan, N. Working Memory Maturation: Can We Get at the Essence of Cognitive Growth? *Perspect. Psychol. Sci.* **2016**, *11*, 239–264. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
111. Kail, R. Developmental change in speed of processing during childhood and adolescence. *Psychol. Bull.* **1991**, *109*, 490–501. [[CrossRef](#)]
112. Edin, F.; Klingberg, T.; Johansson, P.; McNab, F.; Tegnér, J.; Compte, A. Mechanism for top-down control of working memory capacity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 6802–6807. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
113. Solé-Padullés, C.; Castro-Fornieles, J.; de la Serna, E.; Calvo, R.; Baeza, I.; Moya, J.; Lázaro, L.; Rosa, M.; Bargalló, N.; Sugranyes, G. Intrinsic connectivity networks from childhood to late adolescence: Effects of age and sex. *Dev. Cogn. Neurosci.* **2016**, *17*, 35–44. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
114. Alemán-Gómez, Y.; Janssen, J.; Schnack, H.; Balaban, E.; Pina-Camacho, L.; Alfaro-Almagro, F.; Castro-Fornieles, J.; Otero, S.; Baeza, I.; Moreno, D.; et al. The human cerebral cortex flattens during adolescence. *J. Neurosci.* **2013**, *33*, 15004–15010. [[CrossRef](#)]
115. Pina-Camacho, L.; Del Rey-Mejías, Á.; Janssen, J.; Bioque, M.; González-Pinto, A.; Arango, C.; Lobo, A.; Sarró, S.; Desco, M.; Sanjuan, J.; et al. Age at First Episode Modulates Diagnosis-Related Structural Brain Abnormalities in Psychosis. *Schizophr. Bull.* **2016**, *42*, 344–357. [[CrossRef](#)]
116. Goldberg, T.E.; Keefe, R.S.; Goldman, R.S.; Robinson, D.G.; Harvey, P.D. Circumstances under which practice does not make perfect: A review of the practice effect literature in schizophrenia and its relevance to clinical treatment studies. *Neuropsychopharmacology* **2010**, *35*, 1053–1062. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
117. Rothman, K.J. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology* **1990**, *1*, 43–46. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
118. Freise, R.J. Do multiple outcome measures require p-value adjustment? *BMC Med. Res. Methodol.* **2002**, *2*, 8.
119. Althouse, A.D. Adjust for Multiple Comparisons? It's Not That Simple. *Ann. Thorac. Surg.* **2016**, *101*, 1644–1645. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
120. Armstrong, R.A. When to use the Bonferroni correction. *Ophthalmic Physiol. Opt.* **2014**, *34*, 502–508. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
121. Perneger, T.V. What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ* **1998**, *316*, 1236. [[CrossRef](#)]
122. Rothman, K.J.; Greenland, S.; Lash, T.L. *Modern Epidemiology Third, Mid-Cycle Revision Edition*; Lippincott, Williams and Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2012.
123. Vinogradov, S.; Fisher, M.; de Villers-Sidani, E. Cognitive training for impaired neural systems in neuropsychiatric illness. *Neuropsychopharmacology* **2012**, *37*, 43–76. [[CrossRef](#)]

Schizophrenia Bulletin. For Peer Review Only



Schizophrenia Bulletin

Draft Manuscript for Review. Please review online at <http://mc.manuscriptcentral.com/oup/szbltn>

**From Micro Molecular To Functional Levels Through Macro Structures: Mediation Of Structural Brain Changes On The Relationship Between Oxidative Stress And Cognition In Early Onset Psychosis**

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Journal:                      | <i>Schizophrenia Bulletin</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Manuscript ID                 | SZBLTN-ART-25-0739                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Manuscript Type:              | Regular Article                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Date Submitted by the Author: | 26-Nov-2025                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Complete List of Authors:     | <p>Villar-Arenzana, Mara; Gregorio Marañon Health Research Institute, Department of Child and Adolescent Psychiatry; Complutense University of Madrid, School of Medicine; CIBERSAM</p> <p>Taulero-Escalera, Belén; Gregorio Marañon Health Research Institute, Child and Adolescent Psychiatry; Complutense University of Madrid, Psychology; CIBERSAM</p> <p>Mac-Dowell, Karina; Complutense University of Madrid, Pharmacology and Toxicology, School of Medicine, ImaS12, IUIN-UCM, Spanish network in stress research (REIS); CIBERSAM</p> <p>Fraguas, David; Institute of Psychiatry and Mental Health, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC; Complutense University of Madrid, School of Medicine; CIBERSAM</p> <p>Bombin, Igor; Reintegra, Neuropsychology Dept.;</p> <p>Castro, Josefina; Hospital Clínic of Barcelona. Institute of Neurociences, Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology; CIBERSAM; University of Barcelona, Medicine</p> <p>Moreno, Carmen; Gregorio Marañon Health Research Institute, Child and Adolescent Psychiatry; CIBERSAM; Complutense University of Madrid, Medicine</p> <p>Baeza, Inmaculada; Hospital Clinic de Barcelona, Child and adolescent Psychiatry and Psychology; CIBERSAM; University of Barcelona, Medicine</p> <p>de la Serna, Elena; Hospital Clinic de Barcelona, Child and Adolescent Psychiatry and Psychology, Institute of Neurosciences; CIBERSAM</p> <p>González-Pinto, Ana; Hospital Universitario de Álava. BIOARABA. Kronikgune, EHU-UPV Vitoria, Spain; CIBERSAM</p> <p>Parellada, Mara; Hospital Gregorio Marañón, Child and Adolescent Psychiatry; CIBERSAM, IISGM, School of Medicine UCM,</p> <p>Payá, Beatriz; Hospital Universitario Marques de Valdecilla, Psychiatry; CIBERSAM</p> <p>Graell, Montserrat; Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Psychiatry and Psychology Department; CIBERSAM</p> <p>Pantelis, Christos; The University of Melbourne, Department of Psychiatry; The University of Melbourne, Florey Institute of Neuroscience and Mental Health; Monash University, 12. Monash Institute of</p> |

<http://www.schizophreniabulletin.oupjournals.org>

|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | Pharmaceutical Sciences (MIPS)<br>Rapado-Castro, Marta; Gregorio Marañon Health Research Institute, Child and Adolescent Psychiatry Department; Melbourne Neuropsychiatry Centre, Department of Psychiatry, The University of Melbourne and Melbourne Health; Complutense University of Madrid, School of Medicine |
| Keywords: | Oxidative Stress, Glutathione, Brain Volume, Grey Matter, Cognition, Working Memory, First Episode of Psychosis, Adolescence, Magnetic Resonance Imaging                                                                                                                                                           |
|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

SCHOLARONE™  
Manuscripts

From Micro Molecular To Functional Levels Through Macro Structures:  
Mediation Of Structural Brain Changes On The Relationship Between  
Oxidative Stress And Cognition In Early Onset Psychosis

Original article

<sup>1</sup> Mara Villar-Arenzana; <sup>1,2</sup> Belen Taulero; <sup>3</sup> Karina S. MacDowell; <sup>4</sup> David Fraguas; <sup>5</sup> Igor Bombin; <sup>6</sup> Josefina Castro-Fornieles; <sup>1</sup> Carmen Moreno; <sup>6</sup> Inmaculada Baeza; <sup>6</sup> Elena de la Serna; <sup>7</sup> Ana González Pinto; <sup>1</sup> Mara Parellada; <sup>8</sup> Beatriz Paya; <sup>9</sup> Montse Graell; <sup>10,11,12</sup> Christos Pantelis; <sup>1,10</sup> Marta Rapado-Castro\*

1. *Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry and Mental Health, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, IISGM, CIBERSAM, ISCIII, School of Medicine, Universidad Complutense, Madrid, Spain*
2. *School of Psychology, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Madrid, Spain*
3. *Department of Pharmacology and Toxicology, School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid (UCM), CIBERSAM, Imas12, IUIN-UCM, Spanish network in stress research (REIS)Madrid, Spain*
4. *Institute of Psychiatry and Mental Health, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, CIBERSAM, School of Medicine, Universidad Complutense, Madrid, Spain.*
5. *Reintegra Foundation, Oviedo, Spain.*
6. *Child Psychiatry and Psychology Department, 2017SGR881, Neurosciences Institute, Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer). CIBERSAM (Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental), Department of Medicine University of Barcelona, Barcelona, Spain.*
7. *Hospital Universitario de Álava. BIOARABA. Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Kronikgune, EHU-UPV Vitoria, Spain*
8. *Child Psychiatry Unit, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Santander, Spain*
9. *Psychiatry and Psychology Department, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Madrid, Spain*
10. *Department of Psychiatry, The University of Melbourne, Victoria, Australia.*

11. *Florey Institute of Neuroscience and Mental Health, The University of Melbourne, Parkville, VIC, Australia*

12. *Monash Institute of Pharmaceutical Sciences (MIPS), Monash University, Royal Parade, Parkville, Melbourne, Victoria, Australia*

**\*Corresponding Author**

Marta Rapado-Castro, Ph.D.

Department of Child and Adolescent Psychiatry,

Institute of Psychiatry and Mental Health,

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

C/Ibiza 43, 28009,

Madrid, Spain

Email: [mrapado@iisgm.com](mailto:mrapado@iisgm.com)

Phone: +34 91 426 50 05

Fax: +34 91 426 50 04

**Funding Acknowledgment:** This work was supported by the Spanish Ministry of Science and Innovation, Instituto de Salud Carlos III, Redes Temáticas-ISCIII G03-032; RETICS (REM-TAP Network) RD06/0011; CIBERSAM. **MR-C** is a Ramon y Cajal Research Fellow (RYC-2017-23144), Spanish Ministry of Science, Innovation and Universities and was supported by a NARSAD independent investigator grant (no. 24628) from the Brain & Behavior Research Foundation and an AEI Consolidator Grant CNS2023-144038 from the State Research Agency Spanish Ministry of Science, Innovation and Universities. **MR-C, CM and MP** by the Spanish Ministry of Science and Innovation, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), CIBER -Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red- (CB/07/09/0023), co-financed by the European Union, ERDF Funds from the European Commission, "A way of making Europe PI20/00721, PI20/01627, PI20/01382, PI20/01342, PI21/01929, PI21/01142, PI21/00701, PI22/01621, PI22/01824, PI23/00625, PI23/01066, PI23/00747, PI24/01298), financed by the European Union - NextGenerationEU (PMP21/00051), Madrid Regional

Government (S2022/BMD-7216 AGES 3-CM), European Union Seventh Framework Program, European Union H2020 Program under the Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking: Project PRISM-2 (Grant agreement No.101034377), Project AIMS-2-TRIALS (Grant agreement No 777394), Project Collaborative Network for European Clinical Trials For Children “c4c” (Grant agreement No 777389) Horizon Europe, the National Institute of Mental Health of the National Institutes of Health under Award Number 1U01MH124639-01 (Project ProNET), Award Number 5P50MH115846-03 (Project FEP-CAUSAL) Youth-GEMs Award Number HORIZON-HLTH-2021-STAYHLTH-01 and Award Number 1R01MH128971-01A1 (Project SZ-aging), Fundación Familia Alonso, and Fundación Alicia Koplowitz. **CP** was supported by a National Health and Medical Research Council (NHMRC) L3 Investigator Grant (1196508), NARSAD Distinguished Investigator Award (US; grant ID: 18722), and NHMRC Program Grant (ID: 566529).

**Conflicts of Interest:** **B.T-E** has received a pre-doctoral grant for consolidated groups of the intramural program to promote R&D&I 2024 of the Gregorio Marañón Health Research Institute. **DF** has received grants and served as consultant, advisor or CME speaker for the following entities: Angelini, Johnson&Johnson, Lundbeck, Otsuka, the Spanish Ministry of Science and Innovation (Instituto de Salud Carlos III), co-financed by EDRF funds from the EU, and the Fundación La Caixa. **AG-P** is employed by the University of the Basque Country and has been a consultant for the Ministry of Science of Spain and the Basque Government. **AG-P** also gives conferences, acts as consultant to or receives grants from Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis, Alter, Angelini, Exeltis, Takeda. **MP** has received grants and served as consultant, advisor or speaker for Servier, Roche, Exeltis. **CM** has been a consultant to or has received honoraria from (has received honoraria as a consultant and/or advisor and/or for lectures) Angelini, British Association of Psychopharmacology (BAP), Compass, Esteve, Exeltis, Janssen, Lundbeck, Neuraxpharm, Nuvelution, Otsuka,

Pfizer, Rovi, Servier, Sunovion and Teva outside the submitted work. **IB** has received support from Otsuka-Ludbeck, Janssen and Angelini for attending a conference or honoraria. **CP** has received grant support from Janssen-Cilag, Eli Lilly, Hospira (Mayne), Astra Zeneca and has provided consultancy to Janssen-Cilag, Eli Lilly, Hospira (Mayne), Astra Zeneca, Pfizer, Schering Plough, Lundbeck. He has undertaken investigator-initiated studies supported by Eli Lilly, Hospira, Janssen Cilag and Astra Zeneca. No conflicts of interest are reported for other investigators.

**Author Contributions:** Conceptualization, MR-C, CP; methodology, MR-C and MV-A; formal analysis, MV-A, MR-C; investigation, All authors; resources, All authors; data curation, MV-A, BT-E, MR-C; writing—original draft preparation, MV-A, BT-E, MR-C; writing—review and editing, All authors; supervision, MR-C, CP; funding acquisition, JC-F, AG-P, BP, MG. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Ethical standards:** The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the relevant national and institutional committees on human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008.

#### LIST OF ABBREVIATIONS:

EOP: Early onset psychosis

FEP: First episode of psychosis

GM: Grey matter

FLGM: Frontal left grey matter

MRI: Magnetic resonance imaging

WM: Working memory

EF: Executive Function

SA: Sustained Attention

GSH: Glutathione

STOX: Oxidative stress

TAS: Total Antioxidant status

#### ABSTRACT (250 words)

**Background:** Previous findings showed decreased frontal left grey matter (FLGM) volume predicted poorer working memory (WM) performance over 2-years after first-episode psychosis (FEP) in adolescents, as a function of age. However, the interplay between brain changes and cognitive development in this group is not well understood. Oxidative stress (STOX), specifically lower baseline glutathione (GSH) levels, has been linked to greater FLGM volume loss and cognitive impairments in this same sample of adolescents with FEP. The present study further investigated the relationship between baseline GSH levels, longitudinal brain changes and cognitive impairments in adolescent psychosis compared to healthy controls. We hypothesized lower baseline GSH levels, and accelerated FLGM volume loss underlie WM deficits over time in adolescents with FEP.

**Study Design:** Mediation analyses were conducted using regression and bootstrapping techniques.

**Study Results:** The study confirmed the association between lower GSH levels at the time of FEP and FLGM volume loss, and between decreased FLGM volume and decreased WM performance over the first 2-years after onset. Oxidative stress had an indirect effect on impaired WM function in adolescent psychosis, where decreased FLGM volume was a mediator. No such association was found in controls.

**Conclusions:** Results suggest lower baseline GSH levels negatively impacted frontal lobe volume development, contributing to decreased WM function in adolescent psychosis. Biomolecular and macrostructural brain alterations (lower GSH, FLGM atrophy) may underlie functional cognitive outcomes like WM deficits longitudinally. These findings may elucidate how STOX relates to neuroanatomical changes that disrupt cognitive trajectories during adolescent brain maturation in FEP.

**Keywords:** Oxidative Stress, Glutathione, Brain Volume, Grey Matter, Cognition, working memory, First Episode of Psychosis, Adolescence, Magnetic Resonance Imaging.

## INTRODUCTION

There is broad consensus that cognitive impairments constitute a core symptomatic dimension of psychotic disorders. Previous research has described that the development of high-order cognitive functions starts in late childhood and progresses substantially throughout adolescence [1-3]. Early onset psychosis (EOP), defined by the appearance of the first psychotic symptoms before age 18, emerges in this crucial neurodevelopmental period. The earlier cognitive symptoms appear, the poorer the prognosis and quality of life for affected youths [4-7]. Further, current pharmacological treatments do not adequately address these cognitive deficits, largely because underlying biological mechanisms of such cognitive symptoms are still unknown, highlighting the need for research in this area.

Our clinical studies have demonstrated altered development of higher-order cognition, particularly working memory (WM) [8], associated with progressive grey matter (GM) volume loss in adolescents with EOP over the first 2-years following psychosis onset [9-14]. Previous findings revealed that frontal and parietal lobe GM volume loss was associated with poorer cognitive performance in adolescents with a first episode of psychosis (FEP). Moreover, frontal left GM (FLGM) volume loss was the best predictor of age-related WM impairment [14]. WM comprises a set of superior cognitive abilities that reach their optimal maturation between 15-19 years [1]. but this developmental trajectory is disrupted in EOP [15]. However, there is still limited understanding of how FLGM loss and cognitive development interact.

Oxidative stress (STOX) resulting from an imbalance between oxidant molecules and antioxidant defense, has been proposed as a biological mechanism contributing to neurodevelopmental conditions including psychosis spectrum disorders [16-27]. Multifactorial causes may increase oxidative burden in both adult-onset psychosis [28] and EOP [29-31]. Among the key antioxidant molecules in the brain, GSH plays a crucial role as the primary free radical scavenger [25]. Previous studies have reported reduced GSH levels at the time

of FEP in adolescents with EOP compared to healthy controls contributing to a defective brain antioxidant protection associated with both brain volume loss and cognitive impairment in subjects with psychosis [29].

Studies in young adults examining the relationship between GSH levels in peripheral blood and brain volume have found interactions between a reduction of GM volume in the frontal left inferior, bilateral temporal and parietal cortices and lower GSH levels between individuals with a FEP and control subjects [21]. In adolescents with EOP, our group has demonstrated that baseline GSH levels correlate with decreased GM volume in frontal, parietal, and temporal lobes, as well as in total brain volume. Moreover, greater decrease in FLGM volume was associated with lower baseline GSH levels [32]. These findings paralleled those of significant brain changes in this region, which predicted WM functionality in the same sample [14].

The relationship of STOX with brain changes and cognitive symptoms in psychosis, it has been found that STOX-induced neuronal death in prefrontal and anterior frontal regions is associated with regional volume reductions, resulting in impairments in executive and cognitive functioning in schizophrenia [33]. Previous research has shown that the presence of STOX correlates with poorer cognition, affecting WM, processing speed, attention, visual learning, reasoning, problem-solving, and social cognition in schizophrenia [34, 35]. Our research in adolescents with EOP similarly demonstrated a relationship between cognitive performance and antioxidant status [26, 36]. Specifically, total antioxidant status (TAS) was positively associated with attention, memory, WM, executive function and global cognition at baseline and at 2-years follow-up [26, 27, 36-38].

Therefore, decreased GSH levels at FEP could be a plausible underlying biological mechanism that may lead to brain volume loss, which may in turn be mediating the relationship between GSH and cognitive performance in adolescents with EOP. Thus, this study investigates whether FLGM volume loss over the first 2-years after psychosis onset mediates the relationship between lower baseline GSH level and decreased WM performance over time in

adolescents with a FEP and matched controls. We hypothesized that lower baseline GSH levels and FLGM volume loss may underlie WM deficits over time in adolescents with FEP.

## MATERIALS AND METHODS

A detailed and comprehensive description of the naturalistic, prospective, case-control, multicenter longitudinal Child and Adolescent First Episode of Psychosis Study (CAFEPS) in Spain from which the study sample is derived has been provided elsewhere [39].

### *Participants*

An initial sample of 110 young adolescents (before the age of 18) with a FEP and matched 98 controls by age, sex and education, were consecutively recruited in the out- and inpatient units of 6 hospitals in Spain. The recruitment took place according to the following inclusion and exclusion criteria: Participants were included if they were aged between 7 and 17 years old; and they and/or their legal guardians provided written informed consent. Concomitant Axis I disorder, DSM-IV mental retardation, presence of any neurologic or pervasive developmental disorder, substance abuse, pregnancy or history of head trauma with loss of consciousness were exclusion criteria. Absence (for controls) and/or presence (for participants with FEP) of a >6-month history of positive psychotic symptoms was an inclusion criterion. Substance use was not an exclusion criterion if positive symptoms persisted 14 days after a negative routine urine drug test at first admission to the clinical centers. Matched controls were recruited from the same sociodemographic areas through dissemination by the hospital staff, word-of-mouth and advertisements. The study was approved by all the corresponding Institutional Review Boards at each clinical center and written

informed consent was obtained from all patients and/or their legal guardians. All participants met MRI safety criteria.

Since the aim of the present study was to further expand the study of brain and cognitive changes in the EOP population by exploring the role of STOX (baseline GSH levels) only those adolescents with psychosis who completed both cognitive and neuroimaging baseline and 2 years follow-up assessments and had valid baseline GSH measures, were included in the current analyses. Therefore, a final subsample of 31 adolescents with FEP (mean age 16.00; range 13-17) and 39 controls (mean age 15.69; range 14-17) were considered from the original CAFEPS sample (see figure 1). There were no differences in age, race, gender or clinical or functional characteristics between those adolescents with FEP who completed and the ones who did not complete the correspondent assessments (i.e., had either no valid baseline GSH, and baseline and/or follow-up MRI and/or cognitive data—see Supplementary Table S1).

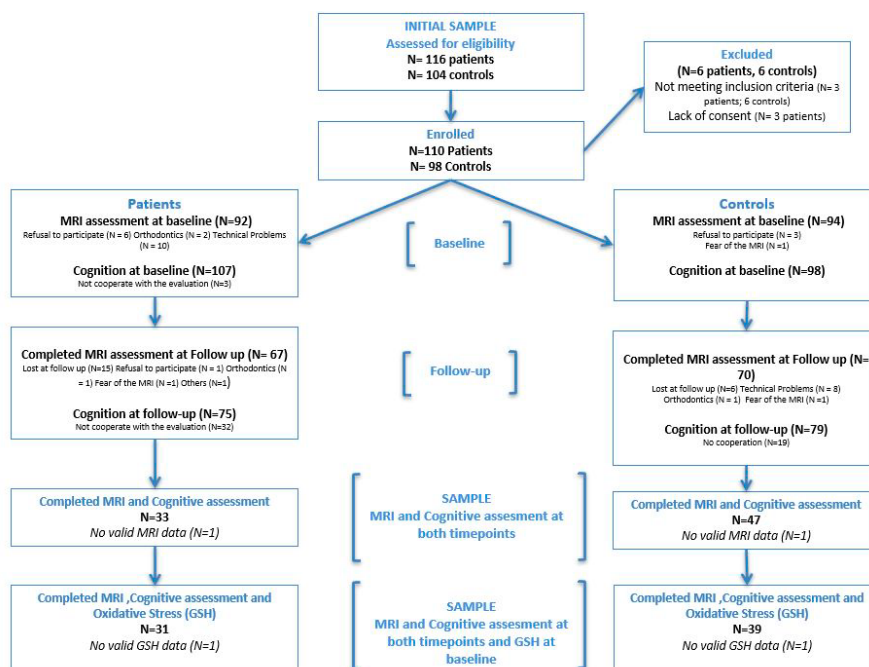


Figure 1. Flowchart of participants (EOP and control individuals) included in the current study.

### *Clinical measures*

Diagnosis or its absence was established at baseline and reviewed at the 2 years follow-up according to DSM-IV criteria using the Spanish version of the semi structured interview Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Present and Lifetime version (K-SADS-PL) [40, 41]. Parents or legal guardians and adolescents were interviewed separately by psychiatrists trained in the use of the instrument and in the assessment of children and adolescents. Consensus diagnoses were made in those cases where presence or absence of psychiatric diagnoses was in doubt. A provisional diagnosis was made at the first contact with the participants with PEP, and this was reviewed at two years follow-up to determine diagnostic accuracy. For descriptive purposes only, we used the diagnosis established at the 2-years follow-up grouped into three main diagnostic categories: schizophrenia (n=11) bipolar disorder (n=11) and other psychosis spectrum disorder (n=9) which includes schizoaffective disorder (n=2), depression with psychotic features (n=1) and psychosis not otherwise specified (n=6). Clinical symptom assessment was conducted through the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) [42, 43]. Inter-rater reliability for the PANSS was determined using the interclass correlation coefficient (ICC), which was always superior to 0.80. Level of general occupational, social and psychosocial functioning was determined using the Children Global Assessment of Functioning

(C-GAF) scale [44]. Duration of untreated psychosis was calculated by asking EOP subjects/parents at the first inter-view about the approximate date of first appearance of positive psychotic symptoms within the first psychotic episode and by reviewing clinical case notes [45]. Neurodevelopmental history (normal or pathological acquisition of psychomotor, language and reading and writing milestones) was also explored by asking the parents at the time of study entry (i.e. baseline). Chlorpromazine equivalents were used to derive the dosage of antipsychotic treatment at baseline and follow-up, and to calculate the cumulative doses taken during the scan interval [46, 47].

### ***Neuropsychological assessments***

Cognitive function was assessed by trained psychologists at baseline and at 2-years follow-up using a comprehensive neuropsychological battery [48, 49]. Based on our previous findings [14] regarding the presence of a significant association between WM impairments specifically and structural brain changes in the frontal left gray matter (FLGM) volume in adolescents with FEP, only WM function was examined in the present study. WM was assessed using the digits backwards and letter-number sequencing subtests from the Weschler Intelligence Scale (WAIS-III) [50]. Raw test scores were then converted to z scores based on the performance of the matched control group at baseline [8, 51]. A summary score for this cognitive domain at both assessment times and a measure of change at follow-up (2-years follow-up minus baseline) was

1  
2  
3  
4 calculated based on z scores. These z scores were truncated at  $\pm 4$ , to avoid  
5  
6 outlying variables.  
7

### 8 9 10 11 12 *Brain imaging*

#### 13 14 15 *MRI Acquisition and Processing*

16  
17  
18  
19 An anatomical brain MRI was obtained at baseline and at the 2-year follow-up  
20  
21 visit (mean [SD], 25.7 [2.7] months) with the same scanner for each subject, in 5  
22  
23 different recruitment centers (all provided with 1.5-T scanners; intra-class  
24  
25 correlation coefficients ranged from 0.96 to 0.99 for lobar GM measurements  
26  
27 [52]). Data were collected from each clinical center and processed only at one  
28  
29 site. Sequences acquired were a T1-weighted, 3-dimensional gradient echo  
30  
31 (voxel size, 1x1x1.5mm) and a T2-weighted turbo spin echo (voxel size, 1x1x3.5  
32  
33 mm), all in the axial plane. Full details about the acquisition parameters at each  
34  
35 site, comparability among the machines for this study, and the limitations involved  
36  
37 in the analysis of this multicenter data can be found elsewhere [52]. FLGM  
38  
39 volume was obtained using the same automated method based on the Talairach  
40  
41 atlas [53], previously used in the former reports from this particular same EOP  
42  
43 cohort [11, 12, 14, 54, 55]. Processed images were visually inspected and  
44  
45 manually corrected by a single blind operator. Brain images from a sample of five  
46  
47 randomly selected participants were used to test the consistency of the rater prior  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

to conducting the whole segmentation procedure in the images of the study sample. [52].

### *Segmentation*

In accordance with our previously published papers derived from this the CAFEPS sample and in order to be able to confirm and to further explore previous findings [11, 12, 14, 54, 55]; lobar volume measurements were obtained using a semi-automated brain segmentation method based on the Talairach proportional grid system, which includes a grid template in which all sectors are assigned to particular regions [56, 57]. A two-step procedure was followed [84]: (1) An initial segmentation of cerebral tissues into GM, white matter and CSF was obtained using Statistical Parametric Mapping 2 (SPM2) routines for multimodal (T1 & T2) segmentation. (2) The Talairach grid was built on each edited brain MRI by manually selecting the position of the anterior and posterior commissures, and establishing a third point position in the mid-sagittal plane. Volumes for each tissue type in Talairach space were measured on the MRI registered to the Talairach space, by summing up the data from the Talairach grid cells associated with each ROI [58]. The validity of this procedure has already been proven suitable for volumetric studies [56, 58] in our own longitudinal [11, 12, 14] and other multicenter studies [52, 59, 60].

In our previous studies [14] the left frontal region was the brain region that showed greater brain volume change/decrease over time and was best predictor of WM

function impairment in adolescents with a FEP [8, 11, 14]. This was also the brain region associated with lower baseline GSH levels in this same sample of adolescent individuals with psychosis [32], adding to the importance to further examine these particular relationships in this sample. Thus, based on our own previous findings the left frontal region was the only ROI selected for the current analysis. The data was exported to SPSS, version 25.0 (Chicago, Illinois) for statistical analyses.

The longitudinal change in brain volume was measured as the difference between follow-up (vol2) and initial volume at baseline (vol 1) of the ROI, and described as a percentage calculated as follows [11, 12, 14]:

$$\text{Longitudinal brain volume Change} = [(vol2 - vol1) / vol1] \times 100$$

### ***Oxidative stress evaluation***

As GSH plays a key role in mitigating oxidative stress, the antioxidant defense capacity was assessed by measuring baseline glutathione (GSH) levels in peripheral blood.

In order not to alter GSH levels, participants were asked to not do any heavy exercise or fasting during the week before study entry. Blood samples (10 mL) were taken from each patient at admission (at approximately 8:30 a.m.) by venipuncture into heparinized tubes. Following centrifugation, the erythrocytes and plasma were separated and stored frozen at  $-80^{\circ}\text{C}$  until analysis. To

1  
2  
3  
4 prepare erythrocyte haemolysates, 500  $\mu$ L of erythrocytes were washed with 2  
5  
6 mL of cold 0.9% NaCl and centrifuged at 2500  $\times$ g for 5 min at 4 °C (three times).  
7  
8 The erythrocyte pellet was re-suspended in 4 volumes of ice-cold de-ionized  
9  
10 water and kept on ice for 10min before assay. All samples were analysed at the  
11  
12 same time. Total GSH levels were determined by standardised  
13  
14 spectrophotometric assays of erythrocyte haemolysates (Bioxytech GSH-420  
15  
16 assay kit (OXIS International Inc., Portland, OR)). The assay is based on the  
17  
18 formation of a chromophoric thione, with the absorbance measured at 420 nm  
19  
20 being directly proportional to the GSH concentration using a microplate reader  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27 (Molecular Devices, Thermo Max®).  
28  
29  
30  
31  
32

### 33 *Statistical Analyses*

34  
35  
36  
37 Normal distribution of variables was examined using the Shapiro-Wilk. Means  
38  
39 and standard deviations (SD) were used to describe continuous variables.  
40  
41  
42 Frequencies were used to describe discrete variables. Differences between EOP  
43  
44 individuals and controls in sociodemographic data were assessed by means of  
45  
46 Student's t-test, Fisher's test and chi-square tests, according to the type of  
47  
48  
49 variable.  
50  
51

52  
53 Mediation analyses were performed to assess whether FLGM volume change  
54  
55 over time mediated the relationship between oxidative stress (baseline GSH) at  
56  
57 the time of the FEP/study entry and WM impairment over time in our sample [11,  
58  
59  
60

14, 32]. These analyses were performed using a macro developed by Hayes and Preacher [61].

Mediation analysis allows for the examination of indirect pathways of influence from which X (oxidative stress/baseline GSH levels) carries its effect on Y (WM performance). Mediation is indicated if the independent variable (X: oxidative stress/GSH levels at baseline) significantly predicts the mediator (M: left frontal brain volume; a path), the mediator significantly predicts the dependent variable (Y: WM performance) controlling for the independent variable (the b path), and if the cross product of a and b is significant. The  $a*b$  cross product tests the statistical significance of the difference between the total effect of the X on the Y (c path) and the direct effect (c' path), which is the impact of the X on the Y adjusting for the effect of the mediator (M). A bootstrapping method was applied to test the significance of the mediation effect [61, 62]. This method generates bias corrected and accelerated confidence intervals [62]. Significant mediation is indicated if the confidence intervals do not contain zero. For all analyses, 10000 resamples were taken and 95% confidence intervals were used [62]. Secondary mediation analyses were conducted to explore the potential effects of confounding variables. These variables were selected based on previously reported associations with longitudinal brain volume changes, WM function or oxidative stress (i.e. Age, months of inter-scan interval, interscan ICV change, gender, baseline smoking status, psychopathology, antipsychotic medication or length of illness prior to baseline assessment) [14, 32, 36]. The potential

1  
2  
3  
4 confounding variables that demonstrated significant associations with the primary  
5  
6 variables of interest were entered as covariates and mediation analyses were re-  
7  
8 run. All these variables were added to the final mediation model and we removed  
9  
10 those not significant or scientifically sound to build the final model, which included  
11  
12 age [63-65] and smoking status [66-70] as covariates.  
13  
14

15  
16  
17 All statistical analyses were performed using IBM SPSS v25 (Statistic Package  
18  
19 for social science (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corporation).  
20  
21 Statistical significance was set at  $\alpha \leq 0.05$ .  
22  
23  
24  
25  
26  
27

## 28 29 RESULTS

### 30 31 *Sociodemographic characteristics*

32  
33 A subsample of 31 individuals with a first-episode of early onset psychosis (mean  
34  
35 age 16.00; range 13-17) and of 39 matched controls (mean age 15.69; range 14-  
36  
37 17 at baseline) of the CAFEPS sample were included for this study purpose.  
38  
39 Individuals with EOP were not significantly different from controls, in terms of sex,  
40  
41 years of education, developmental history, race or handedness (see table 1).  
42  
43  
44 There were significant differences between groups for estimated IQ at baseline  
45  
46 [8, 51] and for months of inter-scan interval in our sample, consistent with  
47  
48 previous reports on this sample [14]-see table 1. For individuals with EOP the  
49  
50 mean duration of the illness, defined as the time between the appearance of their  
51  
52 first positive symptoms and their baseline for the EOP sample included in the  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

current analyses. Months of inter-scan interval in our EOP sample, were  $24.45 \pm 2.13$  and duration of antipsychotic treatment was  $19.90 \pm 6.39$  weeks (mean daily dose  $274.93 \pm 149.3$  mg in chlorpromazine equivalents at baseline –see table 1).

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of EOP individuals and matched controls at baseline

|                                                        | <b>EOP<br/>N=31</b>  | <b>Healthy control<br/>N=39</b> | <b>p-value</b> |
|--------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------|----------------|
| Age in years, mean (SD)<br>[Range]                     | 16.00 (1.21) [13-17] | 15.69 (1.00) [14-17]            | 0.249          |
| Sex, N (%)                                             | -                    | -                               |                |
| Male                                                   | 19 (61.29)           | 24 (61.5)                       | 0.983          |
| Female                                                 | 12 (38.71)           | 15 (38.46)                      |                |
| Education, mean (SD)<br>[Range]                        | 9.00 (1.63) [6-12]   | 9.21 (1.01) [7-12]              | 0.520          |
| Parental socioeconomic<br>status <sup>a</sup> , N. (%) |                      |                                 |                |
| Upper                                                  | 4 (12.90)            | 12 (30.77)                      |                |
| Upper-Middle                                           | 5 (16.13)            | 2 (5.13)                        | 0.057          |
| Middle                                                 | 6 (19.35)            | 11 (28.21)                      |                |
| Lower-Middle                                           | 9 (29.03)            | 12 (30.77)                      |                |
| Lower                                                  | 7 (22.58)            | 2 (5.13)                        |                |
| Race/Ethnicity, N (%)                                  |                      |                                 |                |
| Caucasian                                              | 30 (96.77)           | 37 (94.87)                      | 0.696          |
| No Caucasian                                           | 1 (3.23)             | 2 (5.13)                        |                |
| Diagnosis at follow-up <sup>b</sup> ,<br>N (%)         |                      | NA                              | NA             |
| Schizophrenia                                          | 11 (35.48)           |                                 |                |

|                                                                  |                               |                                |                  |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------|
| <u>Bipolar Disorder</u>                                          | <u>11 (35.48)</u>             |                                |                  |
| <u>Others</u>                                                    | <u>9 (29.03)</u>              |                                |                  |
| <u>Handedness, N (%)</u>                                         |                               |                                |                  |
| <u>Right</u>                                                     | <u>26 (83.87)</u>             | <u>35 (89.74)</u>              | <u>0.379</u>     |
| <u>Left</u>                                                      | <u>5 (16.13)</u>              | <u>3 (7.69)</u>                |                  |
| <u>Both</u>                                                      | <u>0</u>                      | <u>1 (2.56)</u>                |                  |
| <u>Psychomotor development, N (%)</u>                            |                               |                                |                  |
| <u>No pathology</u>                                              | <u>29 (93.55)</u>             | <u>36 (92.31)</u>              | <u>0.841</u>     |
| <u>Pathology</u>                                                 | <u>2 (6.45)</u>               | <u>3 (7.69)</u>                |                  |
| <u>Language development, N (%)</u>                               |                               |                                |                  |
| <u>No pathology</u>                                              | <u>25 (80.65)</u>             | <u>35 (89.74)</u>              | <u>0.280</u>     |
| <u>Pathology</u>                                                 | <u>6 (19.35)</u>              | <u>4 (10.26)</u>               |                  |
| <u>Reading and Writing development, N (%)</u>                    |                               |                                |                  |
| <u>No pathology</u>                                              | <u>27 (87.10)</u>             | <u>37 (94.87)</u>              | <u>0.248</u>     |
| <u>Pathology</u>                                                 | <u>4 (12.90)</u>              | <u>2 (5.13)</u>                |                  |
| <u>Estimated IQ <sup>c</sup>, mean (SD) [Range]</u>              | <u>80.94 (16.25) [41-114]</u> | <u>104.17 (14.19) [73-137]</u> | <u>&lt;0,001</u> |
| <u>PANSS Negative <sup>c</sup>, mean (SD) [Range]</u>            | <u>25.39 (5.93) [7-35]</u>    | <u>NA</u>                      | <u>NA</u>        |
| <u>PANSS Positive <sup>c</sup>, mean (SD) [Range]</u>            | <u>18.35 (8.83) [7-37]</u>    | <u>NA</u>                      | <u>NA</u>        |
| <u>GAF <sup>c</sup>, mean (SD) [Range]</u>                       | <u>34.61 (16.01) [5-71]</u>   | <u>NA</u>                      | <u>NA</u>        |
| <u>Duration of untreated psychosis (days), mean (SD) [Range]</u> | <u>54.83 (53.86) [2-165]</u>  | <u>NA</u>                      | <u>NA</u>        |
| <u>MRI between-scan follow-up period</u>                         | <u>24.45 (2.13) [18-28]</u>   | <u>25.67 (2.70) [22-35]</u>    | <u>0.044</u>     |

|                                                                                          |                              |    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----|----|
| (months), mean (SD)<br>[Range]                                                           |                              |    |    |
| Duration of antipsychotic<br>treatment at baseline<br>MRI (months), mean<br>(SD) [Range] | 19.90 (6.39) [4-24]          | NA | NA |
| Cumulative antipsychotic<br>dosage <sup>d</sup> (mg), mean<br>(SD) [Range]               | 146.93 (106.80)<br>[192-403] | NA | NA |
| Antipsychotic treatment <sup>c</sup> ,<br><sup>e</sup> , N (%)                           |                              |    |    |
| Olanzapine                                                                               | 8 (25.81)                    | NA | NA |
| Risperidone                                                                              | 17 (54.84)                   |    |    |
| Quetiapine                                                                               | 8 (25.81)                    |    |    |
| Ziprasidone                                                                              | 2 (6.45)                     |    |    |
| Antidepressive treatment<br><sup>c</sup> , N (%)                                         |                              |    |    |
| Paroxetine                                                                               | 1 (3.23)                     | NA | NA |
| Venlafaxine                                                                              | 2 (6.45)                     |    |    |
| Fluoxetine                                                                               | 2 (6.45)                     |    |    |
| Mood stabilizers <sup>c</sup> , N (%)                                                    | -                            |    |    |
| Lithium                                                                                  | 3 (9.68)                     | NA | NA |
| Oxcarbazepine                                                                            | 1 (3.23)                     |    |    |
| Valproate                                                                                | 1(3.23)                      |    |    |

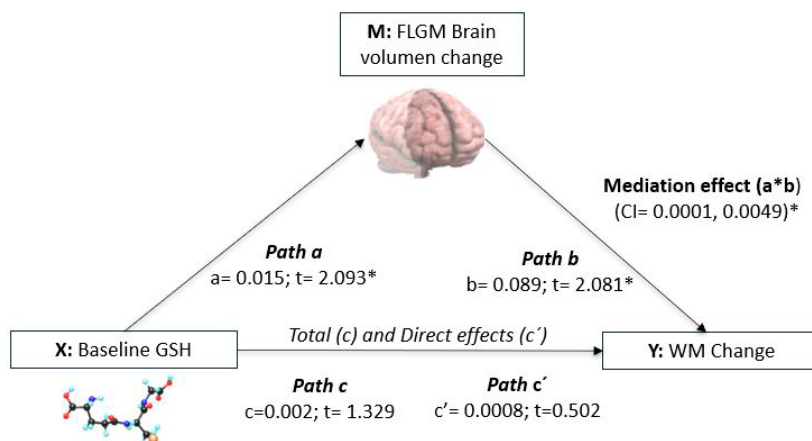
Abbreviations: GAF, Children's Global Assessment of Functioning; MRI, magnetic resonance imaging; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale. IQ = intellectual quotient. [a] Parental socioeconomic status assessed with the Hollingshead Scale (ranging from 1 to 5) (Hollingshead and Redlich 1954 [b] Diagnosis. Others (schizoaffective disorder, depression with psychotic features and psychosis not otherwise specified) (see section 2 "Methods"). [c] At baseline. [d] Chlorpromazine equivalents were used to derive the dosage of antipsychotic treatment at baseline and follow-up, and to calculate the cumulative doses taken during the scan interval. [e] Patients were polymedicated, increasing the sample size for medication. At baseline four patients were taking two antipsychotics.

*Relationship between GSH baseline levels, brain volume changes and working memory performance over time.*

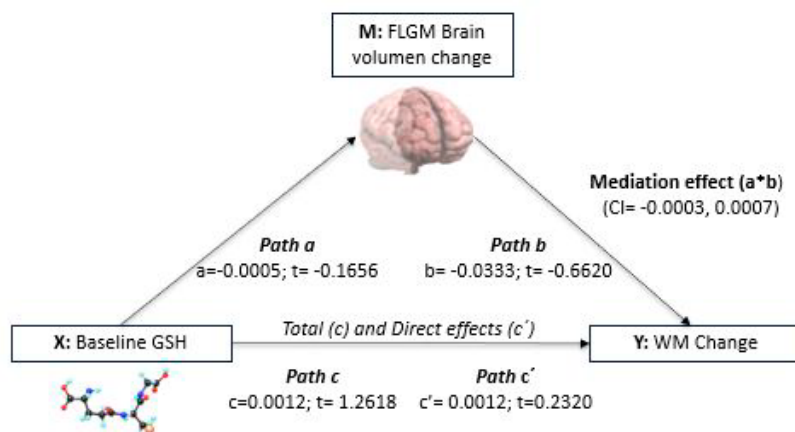
Mediation analysis was used to test whether brain changes, specifically decreased FLGM volume, would act as a mediator for the relationship between baseline GSH levels and WM performance over time in adolescent psychosis and controls separately. Possible confounding variables were checked (i.e. Age, months of inter-scan interval, interscan ICV change, gender, baseline smoking status, psychopathology, antipsychotic medication or length of illness prior to baseline assessment). A final mediation model was re-run including age and baseline smoking status as covariates. In this model, FLGM volume changes over time in EOP participants displayed a significant positive path coefficient for path a ( $a = 0.015$ ;  $t = 2.093$ ;  $p = 0.046$ ) and significant effect for path b ( $b = 0.089$ ;  $t = 2.081$ ;  $p = 0.048$ ). In addition, there were non-significant total and direct effects of X (baseline GSH levels) on Y (WM performance) ( $c = 0.002$ ;  $t = 1.329$ ;  $p = 0.195$ ;  $c' = 0.0008$ ;  $t = 0.502$ ;  $p = 0.620$ ). Partial effects of control variables on WM were significant for age (Coeff=0.042,  $p < 0.01$ ) and non-significant for smoking status (Coeff=0.336,  $p = 0.498$ ). The mediation effect (a\*b path) of FLGM volume changes was significant (bias corrected 95% CI: 0.0001, 0.0049) –See figure 2. The model explained 24% of the variance of WM performance over the first 2-years after the FEP. No associations were found between any of the measures

of GSH, brain GM volume change and WM changes over time in the control group

-see figure 3.



**Figure 2. Brain volume change as a mediator in EOP.** Mean standardized path coefficients are presented with their associated t statistic (coefficient divided by its standard error). CI = Confidence interval; GSH= Glutathione; FLGM = Frontal left grey matter; WM = Working memory. \*Significance was set at  $\alpha \leq 0.05$ .



**Figure 3. Brain volume change as a mediator in health controls.** Mean standardized path coefficients are presented with their associated t statistic (coefficient divided by its standard error). CI = Confidence interval; GSH= Glutathione; FLGM = Frontal left grey matter; WM = Working memory. \*Significance was set at  $\alpha \leq 0.05$ .

## DISCUSSION

This is the first longitudinal study to examine the relationship between biomolecular (lower baseline GSH), structural brain alterations (decreased FLGM volume) and functional cognitive outcomes (WM) during adolescent brain maturation in psychosis. Our findings demonstrate an indirect relationship between lower baseline GSH and WM impairment mediated by brain volume changes.

Our analysis confirmed previously established associations between lower baseline GSH and FLGM brain volume loss 2-years later in first-episode EOP [32]; and between reduced FLGM volume and age-related WM impairments during the same period [14]. In accordance with our hypothesis, a GSH deficit at FEP indirectly affects decreased WM performance via FLGM volume loss, which acted as a significant mediator. These associations were absent in controls, suggesting that oxidative damage may disrupt brain development, which in turn contributes to decreased cognitive maturation in EOP.

1  
2  
3  
4 Progressive brain volume changes in FEP have been well established [8-12, 54,  
5  
6 55, 59, 71-76]. These structural brain abnormalities correlate with cognitive  
7  
8 dysfunction in adults with psychosis [77-92] and FEP [13, 93, 94]. Concretely, our  
9  
10 previous study in this same adolescent cohort [14] identified reduced left frontal  
11  
12 GM volume as the best predictive biomarker of age-related WM decline over the  
13  
14 first 2-years after the FEP [14, 15]. The present findings support those results,  
15  
16 suggesting that progressive neurobiological changes (i.e. brain structure/volume)  
17  
18 may lead to functional changes, such as cognitive alterations, in these young  
19  
20 individuals [95]. However, no biomolecular characterization was made at that  
21  
22 point.  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29

30 In this regard, micro-biomolecular alterations such as the presence of an altered  
31  
32 antioxidant defense (STOX) have been consistently associated with both  
33  
34 established psychosis [96] and FEP [97]. Altered GSH metabolism further supports  
35  
36 a role for STOX in the pathogenesis and pathophysiology of major psychotic  
37  
38 disorders such as schizophrenia [96, 98, 99]. Similarly, adolescents with EOP  
39  
40 showed reduced antioxidant capacity [30, 100], including lower GSH [20] in the  
41  
42 prefrontal cortex [101]. Studies suggest that over time, these changes might lead  
43  
44 to some of the structural brain alterations in schizophrenia [102, 103], as STOX-  
45  
46 induced neuronal dysfunction is associated with neurodegeneration [104].  
47  
48 Moreover, lower GSH and GM volume loss in the frontal left inferior, bilateral  
49  
50 temporal and parietal cortices have previously been reported in FEP [21].  
51  
52 Consistent with our previous findings in a larger EOP sample, this study  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

confirmed that lower baseline GSH correlates with frontal brain volume loss over the first 2-years follow-up, suggesting that increased susceptibility to STOX might contribute to progressive cortical GM loss in FEP during adolescence [32]. These results align with previous studies which showed that oxidative micro-biological changes resulted in altered macro-biological brain structures [21, 32, 105].

The presence of an altered STOX has also been previously related to cognition. A previous study by Martinez et al., (2012-14) found that higher baseline TAS was associated with better attention, memory, WM, and global cognition at baseline [26, 36]. This relationship of TAS with cognition, except for WM, persisted up to 2-year follow-up [26, 36]. Other studies similarly suggested a positive association between TAS levels and processing speed, attention, verbal learning and memory [27] and between memory, attention and executive functions with lower GHS in young adults with a first episode of schizophrenia [35]. However, other studies found an inverse association between higher TAS and cognitive performance, specifically with the attentional domain in adults with schizophrenia [38]. Such inconsistencies may reflect methodological differences (TAS and/or analyses over time), although overall evidence supports that the antioxidant defense is related to cognitive impairment in patients with schizophrenia. Aligned with our previous studies, where we found an impaired antioxidant status associated with cognition in adolescent EOP [26, 36], our current results demonstrate an indirect relationship specifically between lower baseline GSH and WM impairment. The absence of a direct effect on the

relationship between STOX and cognition may reflect short illness duration (<6months of FEP), the neurodevelopmental stage (adolescence) or an insufficient sample size to detect a direct effect.

Taken together, these findings support the initial hypothesis that lower baseline GSH precedes structural brain volume loss, which in turn leads to cognitive deterioration, particularly high-order cognitive functions such as WM that develop during adolescence. Previous research shows that impaired myelination induced by STOX imbalance in frontal regions contributes to brain volume reduction and cognitive impairment in schizophrenia [33]. In this regard, our results confirmed previously established associations between lower baseline GSH and later FLGM loss after 2-years follow-up in first-episode EOP [32]; and between FLGM loss and WM impairments over this period of time in adolescent psychosis, by age [14]. Thus, cognitive decline may arise from disrupted antioxidant capacity that indirectly affects neurodevelopment through structural changes.

These findings advance our understanding of micro-biomolecular, structural and functional changes in this sensitive neurodevelopmental period (12-17 years), in which oxidative stress might accelerate frontal brain volume changes, which in turn alter age-dependent WM performance during the first 2-years after the FEP.

### *Strengths and Limitations*

This study represents a unique opportunity to understand potential biomarkers underlying persistent cognitive symptoms in psychosis by looking for specific patterns resulting from plausible neurodevelopmental processes occurring at this sensitive stage of neurodevelopment of adolescence. Strengths include: (i) short illness duration and antipsychotic treatment at baseline; (ii) sample homogeneity in age and education, reducing confounding effects of sociodemographic factors and maturation processes; (iii) a standardized follow-up interval for all participants; (iv) investigation during adolescence, a critical neuroplastic period enabling the study of biological, brain and cognitive development in EOP.

However, limitations must be highlighted: (i) The relatively small sample, limiting interpretability and precluding subgroup analyses by sex or diagnosis. (ii) The 2-years follow-up may be insufficient to capture a broader pattern of biological, brain changes and cognitive development occurring during adolescence. We are currently conducting 10- and 15-year follow-up assessments to clarify long-term biological, structural, and cognitive pathways and their relationships over time. (iii) Although symptom severity and antipsychotic effects were controlled statistically, the lack of a medication-free group limits our ability to isolate medication effects. (iv) Analyses focused exclusively on baseline GSH, frontal regions, and a broader cognitive domain such as WM, limiting generalizability to other oxidative stress or biological markers, brain regions, subcortical structures, larger-scale brain changes or cognitive processes. Also, longitudinal in vivo or central nervous system measures -not only peripheral- might be included in future

analyses. (v) Practice effects in neuropsychological testing remain an inherent methodological limitation in longitudinal neuropsychological studies.

#### *Future directions, conclusions and clinical implications*

Based on the relationships between micromolecular alterations (GSH) and macrostructural changes (brain volume) and between structural and cognitive changes and the indirect effect of GSH and WM, implementing effective lifestyle and pharmacological strategies to counteract changes related to oxidative stress imbalance, together with cognitive enhancement treatments, may help mitigate cognitive dysfunction in psychosis.

Timely interventions at psychosis onset, when biological and structural abnormalities and their functional implications are evident, may be crucial to mitigate the biochemical effects on neurodevelopment, particularly in adolescents.

Future research should aim to 1) include larger studies and more diverse longitudinal samples to replicate findings and evaluate antioxidant interventions in brain and cognitive changes, as well as the interaction between other biological, brain functional, genetic and environmental factors in symptomatology 2) test novel pharmacological and clinical interventions targeting STOX to improve functional outcomes.

The importance of the present work lies in its novelty and multidisciplinary approach linking cognitive changes with biochemical and brain changes in early episodes of adolescent psychosis. Future studies should assess individual components of higher cognitive functions, specifically WM performance, and adopt an interdisciplinary, whole-brain, high-precision approach incorporating other oxidative and inflammatory biomarkers, other central neurobiological biomarkers, as iron, multimodal imaging, other specific cognitive functions, as well as analysis of genetic and functional measures. This aims to clarify the neural underpinnings of cognition in psychosis, the interaction between longitudinal brain changes and cognitive outcomes, in a field still lacking effective treatments.

To conclude, this is the first study to examine the biomolecular and structural brain alterations (lower baseline GSH and FLGM changes) underlying cognitive impairment in psychosis, particularly WM decline. Our findings demonstrate that lower baseline GSH negatively impacted frontal cortical volume leading to a neurodevelopmental “disruption” resulting in decreased WM function in adolescent psychosis. In particular, FLGM volume acted as a mediator between baseline oxidative stress and WM function in adolescents with psychosis.

Therefore, it is plausible that this micro-biomolecular lower baseline GSH precedes macro-structural brain volume loss, which in turn to deterioration of higher cognitive functions; something we were able to sustain in our study. This mediation was absent in controls, suggesting that STOX is associated with, or inherent to the illness, impacting on brain and cognitive development. This aligns

1  
2  
3  
4 with previous studies suggesting that psychosis exerts a "toxic effect" on the brain  
5  
6 leading to volume reduction and the consequent WM impairments [9, 106-108].  
7

8  
9 Taken together these findings may aid to elucidate how STOX relates to  
10  
11 neuroanatomical changes that disrupt cognitive trajectories after FEP during  
12  
13 adolescent brain maturation.  
14

15  
16  
17 Further longitudinal research is necessary to fully understand the  
18  
19 neurodevelopmental and neurobiological mechanisms underlying brain volume  
20  
21 changes and their relationship with cognitive dysfunction in adolescent  
22  
23 psychosis.  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## References

1. De Luca, C.R., et al., *Normative data from the CANTAB. I: development of executive function over the lifespan*. J Clin Exp Neuropsychol, 2003. **25**(2): p. 242-54.
2. Lezak, M.D.H., D. B.; Bigler, E. D.; Tranel, D., *Neuropsychological Assessment*. 5 ed. 2012, Oxford: OXFORD UNIVERSITY. 1161.
3. Fuhrmann, D., L.J. Knoll, and S.J. Blakemore, *Adolescence as a Sensitive Period of Brain Development*. Trends Cogn Sci, 2015. **19**(10): p. 558-566.
4. Green, M.F., *What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?* Am J Psychiatry, 1996. **153**(3): p. 321-30.
5. Holthausen, E.A., et al., *Predictive value of cognition for different domains of outcome in recent-onset schizophrenia*. Psychiatry Res, 2007. **149**(1-3): p. 71-80.
6. Martínez-Arán, A., et al., *Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome*. Psychother Psychosom, 2002. **71**(1): p. 39-46.
7. González-Ortega, I., et al., *Working memory as a predictor of negative symptoms and functional outcome in first episode psychosis*. Psychiatry Res, 2013. **206**(1): p. 8-16.
8. Bombin, I., et al., *Neuropsychological evidence for abnormal neurodevelopment associated with early-onset psychoses*. Psychol Med, 2013. **43**(4): p. 757-68.
9. Pantelis, C., et al., *Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia*. Schizophr Bull, 2005. **31**(3): p. 672-96.
10. Pantelis, C., et al., *Neurobiological markers of illness onset in psychosis and schizophrenia: The search for a moving target*. Neuropsychol Rev, 2009. **19**(3): p. 385-98.
11. Arango, C., et al., *Progressive brain changes in children and adolescents with first-episode psychosis*. Arch Gen Psychiatry, 2012. **69**(1): p. 16-26.
12. Rapado-Castro, M., et al., *Gender effects on brain changes in early-onset psychosis*. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2015. **24**(10): p. 1193-205.
13. Castro-Fornieles, J., et al., *Gray matter changes and cognitive predictors of 2-year follow-up abnormalities in early-onset first-episode psychosis*. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2018. **27**(1): p. 113-126.
14. Rapado-Castro, M., et al., *Fronto-Parietal Gray Matter Volume Loss Is Associated with Decreased Working Memory Performance in Adolescents with a First Episode of Psychosis*. J Clin Med, 2021. **10**(17).
15. Fagerlund, B., et al., *Differential effects of age at illness onset on verbal memory functions in antipsychotic-naïve schizophrenia patients aged 12-43 years*. Psychol Med, 2021. **51**(9): p. 1570-1580.
16. Ben Othmen, L., et al., *Altered antioxidant defense system in clinically stable patients with schizophrenia and their unaffected siblings*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008. **32**(1): p. 155-9.
17. Bitanihirwe, B.K. and T.U. Woo, *Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach*. Neurosci Biobehav Rev, 2011. **35**(3): p. 878-93.
18. Wang, J.F., et al., *Increased oxidative stress in the anterior cingulate cortex of subjects with bipolar disorder and schizophrenia*. Bipolar Disord, 2009. **11**(5): p. 523-9.
19. Yao, J.K. and M.S. Keshavan, *Antioxidants, redox signaling, and pathophysiology in schizophrenia: an integrative view*. Antioxid Redox Signal, 2011. **15**(7): p. 2011-35.
20. Ventriglio, A., et al., *Oxidative Stress in the Early Stage of Psychosis*. Curr Top Med Chem, 2021. **21**(16): p. 1457-1470.
21. Langbein, K., et al., *Disturbed glutathione antioxidative defense is associated with structural brain changes in neuroleptic-naïve first-episode psychosis patients*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2018. **136**: p. 103-110.

22. Sarandol, A., et al., *First-episode psychosis is associated with oxidative stress: Effects of short-term antipsychotic treatment*. Psychiatry Clin Neurosci, 2015. **69**(11): p. 699-707.
23. Yao, J.K., R. Reddy, and D.P. van Kammen, *Reduced level of plasma antioxidant uric acid in schizophrenia*. Psychiatry Res, 1998. **80**(1): p. 29-39.
24. Reddy, R.D. and J.K. Yao, *Free radical pathology in schizophrenia: a review*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 1996. **55**(1-2): p. 33-43.
25. Dean, O.M., et al., *A role for glutathione in the pathophysiology of bipolar disorder and schizophrenia? Animal models and relevance to clinical practice*. Curr Med Chem, 2009. **16**(23): p. 2965-76.
26. Martínez-Cengotitabengoa, M., et al., *Basal low antioxidant capacity correlates with cognitive deficits in early onset psychosis. A 2-year follow-up study*. Schizophr Res, 2014. **156**(1): p. 23-9.
27. Xie, T., et al., *Plasma total antioxidant status and cognitive impairments in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia*. Cogn Neurodyn, 2019. **13**(4): p. 357-365.
28. Więdołocha, M., et al., *Oxidative Stress Biomarkers among Schizophrenia Inpatients*. Brain Sci, 2023. **13**(3).
29. Micó, J.A., et al., *Reduced antioxidant defense in early onset first-episode psychosis: a case-control study*. BMC psychiatry, 2011. **11**(1): p. 1-8.
30. Fraguas, D., et al., *Oxidative Stress and Inflammation in First-Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis*. Schizophr Bull, 2019. **45**(4): p. 742-751.
31. Fraguas, D., et al., *Oxidative Stress and Inflammation in Early Onset First Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Int J Neuropsychopharmacol, 2017. **20**(6): p. 435-444.
32. Fraguas, D., et al., *Decreased glutathione levels predict loss of brain volume in children and adolescents with first-episode psychosis in a two-year longitudinal study*. Schizophr Res, 2012. **137**(1-3): p. 58-65.
33. Maas, D.A., A. Vallès, and G.J.M. Martens, *Oxidative stress, prefrontal cortex hypomyelination and cognitive symptoms in schizophrenia*. Transl Psychiatry, 2017. **7**(7): p. e1171.
34. Tao, Q., et al., *Insulin Resistance and Oxidative Stress: In Relation to Cognitive Function and Psychopathology in Drug-Naïve, First-Episode Drug-Free Schizophrenia*. Front Psychiatry, 2020. **11**: p. 537280.
35. Piatoikina, A.S., et al., *Gender-related Characteristics of Oxidative Stress Severity and Cognitive Impairment in Patients With Schizophrenia*. J Mol Neurosci, 2023. **73**(7-8): p. 628-634.
36. Martínez-Cengotitabengoa, M., et al., *Cognitive impairment is related to oxidative stress and chemokine levels in first psychotic episodes*. Schizophr Res, 2012. **137**(1-3): p. 66-72.
37. De la Torre, M., Suo, C., Janssen, J., Castro-Fornieles, J., de la Serna, E., Parellada, M., Moreno, D., Graell, M., Baeza, I., Desco, M., Meyer-Lindenberg, A., Yucel, M., Arango, C., & Rapado-Castro, M., *Brain N-Acetyl-Aspartate in children and adolescents with a first episode of psychosis: A longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study over 5 years follow up*, in ECNP. 2018, ECNP.
38. Zhang, X.Y., et al., *Plasma total antioxidant status and cognitive impairments in schizophrenia*. Schizophr Res, 2012. **139**(1-3): p. 66-72.
39. Castro-Fornieles, J., et al., *The child and adolescent first-episode psychosis study (CAFEPS): design and baseline results*. Schizophr Res, 2007. **91**(1-3): p. 226-37.
40. Geller, B., et al., *Reliability of the Washington University in St. Louis Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (WASH-U-KSADS) mania and rapid cycling sections*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2001. **40**(4): p. 450-5.
41. Soutullo, C., *Traducción al Español de la Entrevista Diagnóstica: Kiddie-Schedule for affective disorders and schizophrenia, present and lifetime version (K-SADS-PL, 1996)*. . 2007.

42. Kay, S.R., A. Fiszbein, and L.A. Opler, *The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia*. Schizophr Bull, 1987. **13**(2): p. 261-76.
43. Peralta Martín, V. and M.J. Cuesta Zorita, [Validation of positive and negative symptom scale (PANSS) in a sample of Spanish schizophrenic patients]. Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines, 1994. **22**(4): p. 171-7.
44. Shaffer, D., et al., *A children's global assessment scale (CGAS)*. Arch Gen Psychiatry, 1983. **40**(11): p. 1228-31.
45. Fraguas, D., et al., *Duration of untreated psychosis predicts functional and clinical outcome in children and adolescents with first-episode psychosis: a 2-year longitudinal study*. Schizophr Res, 2014. **152**(1): p. 130-8.
46. Rey, M.J., et al., *Guidelines for the dosage of neuroleptics. I: Chlorpromazine equivalents of orally administered neuroleptics*. Int Clin Psychopharmacol, 1989. **4**(2): p. 95-104.
47. Woods, S.W., *Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics*. J Clin Psychiatry, 2003. **64**(6): p. 663-7.
48. Heinrichs, R.W. and K.K. Zakzanis, *Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence*. Neuropsychology, 1998. **12**(3): p. 426-45.
49. Mesholam-Gately, R.L., et al., *Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review*. Neuropsychology, 2009. **23**(3): p. 315-36.
50. Wechsler, D., *Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition* 1997, San Antonio, Texas The Psychological Corporation
51. Zabala, A., et al., *Neuropsychological functioning in early-onset first-episode psychosis: comparison of diagnostic subgroups*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2010. **260**(3): p. 225-33.
52. Reig, S., et al., *Assessment of the increase in variability when combining volumetric data from different scanners*. Hum Brain Mapp, 2009. **30**(2): p. 355-68.
53. Talairach, J.a.T., P., *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-Dimensional proportional system: An approach to cerebral imaging*. 1988, New York.: Thieme Medical Publishers.
54. Reig, S., et al., *Multicenter study of brain volume abnormalities in children and adolescent-onset psychosis*. Schizophr Bull, 2011. **37**(6): p. 1270-80.
55. Arango, C., et al., *Longitudinal brain changes in early-onset psychosis*. Schizophr Bull, 2008. **34**(2): p. 341-53.
56. Andreasen, N.C., et al., *Automatic atlas-based volume estimation of human brain regions from MR images*. J Comput Assist Tomogr, 1996. **20**(1): p. 98-106.
57. Kates, W.R., et al., *Automated Talairach atlas-based parcellation and measurement of cerebral lobes in children*. Psychiatry Res, 1999. **91**(1): p. 11-30.
58. Desco, M.P., J.; Reig, S.; Gispert, J.D.; Santos, A.; Benito, C.; Molina, V.; Garcia-Barreno, P., *Multimodality image quantification using Talairach grid*, in *Proceedings from the international society for optical engineering*, H.K.e. Sonka M, Editor. 2001: San Diego CA. p. 18-22.
59. Reig, S., et al., *Progression of brain volume changes in adolescent-onset psychosis*. Schizophr Bull, 2009. **35**(1): p. 233-43.
60. James, A.C., et al., *Evidence for non-progressive changes in adolescent-onset schizophrenia: follow-up magnetic resonance imaging study*. Br J Psychiatry, 2002. **180**: p. 339-44.
61. Hayes, P.a., *SPSS Macro for Multiple Mediation* Written by Andrew F. Hayes, The Ohio State University. [www.afhayes.com](http://www.afhayes.com), 2008.
62. Preacher, K. and A. Hayes, *SPSS macro for multiple mediation*. Written by Andrew F. Hayes. The Ohio State University. Retrieved from <http://www.afhayes.com/spss-sas-and-mplus-macros-and-code.html>, 2008.
63. Li, G., et al., *Age-related carbonyl stress and erythrocyte membrane protein carbonylation*. Clin Hemorheol Microcirc, 2010. **46**(4): p. 305-11.

64. Yang, Y.S., et al., *Brain glutathione levels and age at onset of illness in chronic schizophrenia*. Acta Neuropsychiatr, 2019. **31**(6): p. 343-347.
65. Lavoie, S., et al., *Erythrocyte glutathione levels as long-term predictor of transition to psychosis*. Transl Psychiatry, 2017. **7**(3): p. e1064.
66. Cecerska-Heryć, E., et al., *The importance of oxidative biomarkers in diagnosis, treatment, and monitoring schizophrenia patients*. Schizophr Res, 2024. **270**: p. 44-56.
67. Buosi, P., et al., *Oxidative stress biomarkers in treatment-responsive and treatment-resistant schizophrenia patients*. Trends Psychiatry Psychother, 2021. **43**(4): p. 278-285.
68. Vlasceanu, A.M., et al., *Relationships between Serum Biomarkers of Oxidative Stress and Tobacco Smoke Exposure in Patients with Mental Disorders*. Antioxidants (Basel), 2023. **12**(6).
69. Xiu, M., et al., *Smoking Affects the Predictive Roles of Antioxidant Enzymes in the Clinical Response to Risperidone in Schizophrenia: A Large-scale Cohort Study*. Curr Neuropharmacol, 2023. **21**(10): p. 2151-2158.
70. Zhang, X.Y., et al., *Nicotine dependence, symptoms and oxidative stress in male patients with schizophrenia*. Neuropsychopharmacology, 2007. **32**(9): p. 2020-4.
71. Bartholomeusz, C.F., et al., *Structural neuroimaging across early-stage psychosis: Aberrations in neurobiological trajectories and implications for the staging model*. Aust N Z J Psychiatry, 2017. **51**(5): p. 455-476.
72. Pantelis, C., et al., *Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison*. Lancet, 2003. **361**(9354): p. 281-8.
73. Fraguas, D., et al., *Progressive brain changes in children and adolescents with early-onset psychosis: A meta-analysis of longitudinal MRI studies*. Schizophr Res, 2016. **173**(3): p. 132-139.
74. Sun, D., et al., *Brain surface contraction mapped in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study*. 2009. **14**(10): p. 976-986.
75. Sun, D., et al., *Progressive brain structural changes mapped as psychosis develops in 'at risk' individuals*. Schizophr Res, 2009. **108**(1-3): p. 85-92.
76. Gogtay, N., et al., *Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. **101**(21): p. 8174-9.
77. Gur, R.E., et al., *A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures*. Arch Gen Psychiatry, 1998. **55**(2): p. 145-52.
78. Zipursky, R.B., et al., *Cerebral gray matter volume deficits in first episode psychosis*. Arch Gen Psychiatry, 1998. **55**(6): p. 540-6.
79. Sullivan, E.V., et al., *Cognitive and motor impairments are related to gray matter volume deficits in schizophrenia*. Biol Psychiatry, 1996. **39**(4): p. 234-40.
80. Touloupoulou, T., et al., *The relationship between volumetric brain changes and cognitive function: a family study on schizophrenia*. Biol Psychiatry, 2004. **56**(6): p. 447-53.
81. Czepielewski, L.S., et al., *The Relationship of Intellectual Functioning and Cognitive Performance to Brain Structure in Schizophrenia*. Schizophr Bull, 2017. **43**(2): p. 355-364.
82. Kareken, D.A., Gur, R. C., Mozley, P. D., Mozley, L. H., Saykin, A. J., Shtasel, D. L., Gur, R. E., *Cognitive functioning and neuroanatomic Vol. measures in schizophrenia*. 1995, Neuropsychology. p. 211-219.
83. Lohr, D., B.J.C. Birmaher, and A.P. Clinics, *Psychotic disorders*. 1995. **4**(1): p. 237-254.
84. Baaré, W.F., et al., *Volumetric analysis of frontal lobe regions in schizophrenia: relation to cognitive function and symptomatology*. Biol Psychiatry, 1999. **45**(12): p. 1597-605.
85. Szeszko, P.R., et al., *Reduced anterior cingulate gyrus volume correlates with executive dysfunction in men with first-episode schizophrenia*. Schizophr Res, 2000. **43**(2-3): p. 97-108.

86. Seidman, L.J., et al., *Relationship of prefrontal and temporal lobe MRI measures to neuropsychological performance in chronic schizophrenia*. Biol Psychiatry, 1994. **35**(4): p. 235-46.
87. Salgado-Pineda, P., et al., *Sustained attention impairment correlates to gray matter decreases in first episode neuroleptic-naïve schizophrenic patients*. Neuroimage, 2003. **19**(2 Pt 1): p. 365-75.
88. Rüsçh, N., et al., *Prefrontal-thalamic-cerebellar gray matter networks and executive functioning in schizophrenia*. Schizophr Res, 2007. **93**(1-3): p. 79-89.
89. Guo, X., et al., *Hippocampal and orbital inferior frontal gray matter volume abnormalities and cognitive deficit in treatment-naïve, first-episode patients with schizophrenia*. Schizophr Res, 2014. **152**(2-3): p. 339-43.
90. Cocchi, L., et al., *Grey and white matter abnormalities are associated with impaired spatial working memory ability in first-episode schizophrenia*. Schizophrenia Research, 2009. **115**(2): p. 163-172.
91. Wojtalik, J.A., et al., *Prefrontal gray matter morphology mediates the association between serum anticholinergic activity and cognitive functioning in early course schizophrenia*. Psychiatry Research: Neuroimaging, 2012. **204**(2): p. 61-67.
92. Zhang, X., et al., *An Association Study on the Cognitive Function and the Cerebral Grey Matter Volume of Patients with First-Episode Schizophrenia*. Shanghai Arch Psychiatry, 2018. **30**(3): p. 154-167.
93. Minatogawa-Chang, T.M., et al., *Cognitive performance is related to cortical grey matter volumes in early stages of schizophrenia: A population-based study of first-episode psychosis*. Schizophrenia Research, 2009. **113**(2): p. 200-209.
94. Dempster, K., et al., *Cognitive performance is associated with gray matter decline in first-episode psychosis*. Psychiatry Res Neuroimaging, 2017. **264**: p. 46-51.
95. Sakurai, T. and N.J. Gamo, *Cognitive functions associated with developing prefrontal cortex during adolescence and developmental neuropsychiatric disorders*. Neurobiol Dis, 2019. **131**: p. 104322.
96. Barron, H., et al., *Neuroinflammation and Oxidative Stress in Psychosis and Psychosis Risk*. Int J Mol Sci, 2017. **18**(3).
97. Rambaud, V., A. Marzo, and B. Chaumette, *Oxidative Stress and Emergence of Psychosis*. Antioxidants (Basel), 2022. **11**(10).
98. Gysin, R., et al., *Impaired glutathione synthesis in schizophrenia: convergent genetic and functional evidence*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(42): p. 16621-6.
99. Raffa, M., et al., *Decreased glutathione levels and impaired antioxidant enzyme activities in drug-naïve first-episode schizophrenic patients*. BMC Psychiatry, 2011. **11**: p. 124.
100. Xenaki, L.A., et al., *Stress, Environment and Early Psychosis*. Curr Neuropharmacol, 2024. **22**(3): p. 437-460.
101. Yang, Y.S., et al., *N-Acetylcysteine effects on glutathione and glutamate in schizophrenia: A preliminary MRS study*. Psychiatry Res Neuroimaging, 2022. **325**: p. 111515.
102. Prabakaran, S., et al., *Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress*. Mol Psychiatry, 2004. **9**(7): p. 684-97, 643.
103. Do, K.Q., et al., *Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo*. Eur J Neurosci, 2000. **12**(10): p. 3721-8.
104. Cui, K., et al., *Role of oxidative stress in neurodegeneration: recent developments in assay methods for oxidative stress and nutraceutical antioxidants*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2004. **28**(5): p. 771-99.
105. Goff, D.C., et al., *Association of Hippocampal Atrophy With Duration of Untreated Psychosis and Molecular Biomarkers During Initial Antipsychotic Treatment of First-Episode Psychosis*. JAMA Psychiatry, 2018. **75**(4): p. 370-378.

- 1  
2  
3 106. Arango, C. and R. Kahn, *Progressive brain changes in schizophrenia*. Schizophr Bull, 2008.  
4 **34**(2): p. 310-1.  
5 107. Pariante, C.M., et al., *Pituitary volume in psychosis*. Br J Psychiatry, 2004. **185**: p. 5-10.  
6 108. Do, K.Q., M. Cuenod, and T.K. Hensch, *Targeting Oxidative Stress and Aberrant Critical*  
7 *Period Plasticity in the Developmental Trajectory to Schizophrenia*. Schizophr Bull, 2015.  
8 **41**(4): p. 835-46.  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Supplementary TABLE 1 . Comparison of clinical and functional characteristics between completers and non-completers\* patients at baseline.

|                          | Completers |       | Non Completers |    | Test**    | p value |
|--------------------------|------------|-------|----------------|----|-----------|---------|
|                          | N=31       |       | N=1            |    |           |         |
|                          | Mean       | SD    | Mean           | SD |           |         |
| Age (years)              | 16,00      | 1,210 | 15,00          | -  | t=0,813   | 0,423   |
| Gender (Female/Male)     | 12/19      |       | 1/0            |    | xi²=1,509 | 0,219   |
| Race (Caucasian/African) | 30/1       |       | 1/0            |    | xi²=0,033 | 0,855   |
| Years of education       | 9,00       | 1,63  | 9,00           | -  | t=0,000   | 1,000   |
| Estimate IQ              | 80,94      | 16,25 | 104,00         | -  | t=-1,397  | 0,173   |
| Panss Possitive          | 25,39      | 5,93  | 17,00          | -  | t=1,393   | 0,174   |
| Panss Negative           | 18,35      | 8,83  | 33,00          | -  | t=-1,305  | 0,202   |
| GAF                      | 34,61      | 16,01 | 30,00          | -  | t=0,284   | 0,779   |

Abbreviations: GAF, Children's Global Assessment of Functioning; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale. IQ=IQ.

\*Non-completers are participants who at baseline and two-year follow-up do not have sufficient cognition and brain imaging data to conduct this study.

\*\*Student's t or Chi-square to compare samples of completers and non-completers at baseline.

