



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Al·lucinacions auditives verbals en pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia

Caracterització neuropsicològica i de neuroimatge

Joan Soler-Vidal

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



FIDMAG
Germanes Hospitalàries
Research Foundation



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

cibersam
Centro de Investigación Biomédica en Red
Salud Mental

Al·lucinacions auditives verbals en pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia

Caracterització neuropsicològica i de neuroimatge

Memòria de la tesi doctoral presentada per Joan Soler-Vidal per optar al grau de
doctor per la Universitat de Barcelona

Co-dirigida per:

Edith Pomarol-Clotet
FIDMAG Research Foundation
CIBERSAM

Paola Fuentes-Claramonte
FIDMAG Research Foundation
CIBERSAM

Tutora:

María del Pino Alonso Ortega
Professora mèdica associada del Departament de Ciències Clíniques de la Facultat
de Medicina de la UB (Campus Bellvitge)

Programa de Doctorat Medicina i Recerca translacional
Facultat de Medicina i Ciències de la Salut
Universitat de Barcelona
Maig 2024

**A les meus pares, Josep i Neus.
Crec que mai us podré tornar tot el que m'heu donat junts.
Gràcies.**

AGRAÏMENTS

Vull agrair, en primer lloc, el suport que he rebut de les dos directores de tesi des del primer moment. Sense la vostra direcció, guia i acompanyament, no hagués pogut arribar a acabar la tesi doctoral. He d'agrair-vos haver-me ensenyat amb fets i no només amb paraules, que per a que els projectes arribin a bon port, tenir un bon equip és imprescindible.

Dra. Fuentes-Claramonte, sempre recordaré les postguàrdies on junts reclutàvem pacients, ja fa uns quants anys. Gràcies per la teva direcció, la teva rigurositat científica, la paciència i sobretot l'ajuda en els moments difícils. Ets una gran líder silenciosa.

Dra. Pomarol-Clotet, gràcies pel teu lideratge, experiència i professionalitat. Tot i estar en mil fronts pel fet de ser una de les grans neurocientífiques del país, he de ressaltar, el teu tracte humà, sempre sent propera i atenta. La teva forma de liderar m'ha inspirat durant tots aquests anys.

També agrair la feina feta aquests anys a de tot l'equip de FIDMAG, des dels estudiants en pràctiques i les companyes d'administració als i les neurocientífics/ques, tots heu sigut importants i sou partícips de la consecució d'aquesta tesi.

Gràcies a tots els facultatius amb qui he compartit temps, pacients i aventures en els diferents hospitals on he estat els últims anys. Gràcies a vosaltres he pogut créixer a nivell professional i personal.

Agraiments de nou cap als meus pares, el vostre suport ha asigut essencial. Gràcies també als meus germans i en extensió, a tota la família. Gràcies per creure amb mi.

Vull agrair també l'acompanyament que he tingut de totes les persones amb qui, al llarg dels últims anys he passat bones estones però, sobretot, amb qui he compartit els moments més feixucs, que són els que més m'han fet créixer.

I per acabar, i no menys important, gràcies als pacients que desinteressadament, han col·laborat en els projectes d'aquesta tesi doctoral. Sense la seva col·laboració, aquesta tesi no hauria sigut possible.

FINANÇAMENT

El nostre grup de recerca ha rebut el següent finançament per a realitzar els projectes relacionats amb al·lucinacions auditives verbals.

PI21/00416 "Examen de las teorías "cognitivas" de las alucinaciones auditivas en la esquizofrenia: un estudio de neuroimagen funcional" IP: Edith Pomarol-Clotet (ISCIII y cofinanciado por la Unión Europea.).

PI18/00880 "Correlatos cerebrales funcionales de las alucinaciones verbales en la esquizofrenia: testando modelos "perceptuales" y "cognitivos" con fMRI en pacientes alucinadores" IP Peter J McKenna (ISCIII y cofinanciado por la Unión Europea.)

FFI2016-77647-C2-2-P "La base cerebral de los trastornos del lenguaje en la esquizofrenia en relación con el trastorno formal del pensamiento (FTD) y las alucinaciones auditivas verbales (AVHS)" IP: Pilar Salgado Pineda (Ministerio de Economía y Competitividad)

2021-SGR-01475 "Grup de recerca traslacional en neuroimatge i genètica dels trastorns mentals" IP: Edith Pomarol-Clotet (Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca)

Els finançadors no han jugat cap paper en el disseny, realització, anàlisi, redacció ni publicació d'aquest projecte.

Índex

1. Abreviatures i acrònims.....	19
2. Enumeració dels articles de la tesi.....	21
3. Resum de la tesi	23
4. Introducció.....	25
4.1 Esquizofrènia.....	25
4.1.1 Característiques generals.....	25
4.1.2 Revisió històrica.....	25
4.1.3 Classificació diagnòstica.....	27
4.1.4 Epidemiologia.....	32
4.1.5 Manifestacions clíniques.....	35
4.1.6 Fisiopatologia.....	40
4.1.7 Tractament.....	43
4.1.8 Estigma.....	46
4.1.9 Costos.....	47
4.2 Al·lucinacions auditives.....	49
4.2.1 Revisió històrica	49
4.2.2 Tipus d'al·lucinacions.....	51
4.2.3 Característiques fenomenològiques.....	52
4.2.4 Escales per avaluar les al·lucinacions.....	55
4.2.5 Al·lucinacions auditives en altres presentacions clíniques.....	55
4.2.6 Teoria de l'origen de les al·lucinacions.....	58
4.2.7 Mètodes experimentals d'estudi de les AAV utilitzant tasques de neuroimatge funcional	62
4.3 Justificació	67
5. Hipòtesis.....	69
6. Objectius.....	71
7. Materials i mètodes i resultats.....	73
a. Article I.....	73
b. Article II.....	83
c. Article III.....	99
8. Discussió.....	103
9. Conclusions.....	115
10. Bibliografia.....	117

Índex de taules

Taula 1. Adaptada de Valle. Diferències entre DSM-5 i CIE-11 pel diagnòstic d'esquizofrènia.....	30
--	----

Índex de figures

Figura 1. Dominis, unitats d'anàlisi, desenvolupament i ambient, involucrats en salut mental NIMH.....	32
Figura 2. Similituds i diferències entre els dos grups de persones.....	57
Figura 3. Alteració en les inhibicions prefrontals permetrien que l'activació espontània d'àrees temporals es mantingués.....	59
Figura 4. Activació del Heschl Gyrus durant la presència d'al·lucinacions vs estímuls acústics.....	63

1.Abreviatures i acrònims

AA: Al·lucinacions auditives

AAV: Al·lucinacions auditives verbals

AHRS: Auditory Hallucination Rating Scale

APA: Associació Americana de Psiquiatria

a.C: abans de Crist

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale

DSM-5: Manual Diagnòstic i Estadístic de Trastorns Mentals (per les sigles en anglès)

d.C. després de Crist

ICD: Classificació Internacional de Malalties (per les sigles en anglès)

NHRID: National Health Insurance Research Database

NIMH: National Institute of Mental Health

NMDA: n-metil-D-aspartat

OMS: Organització Mundial de la Salut

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale

PET: Tomografia d'emissió de positrons (per les sigles en anglès)

QI: Quocient intel·lectual

PSYRATS: Psychotic Symptom Rating Scales

RDOC: Research Domain Criteria

SAPS: Scale for the Assessment of Positive Symptoms

TCC: Teràpia cognitivo-conductual

2. Enumeració dels articles de la tesi

Tesi en format de compendi de publicacions.

La tesi consta de 3 objectius i 3 articles.

Article I

Autors: Paola Fuentes-Claramonte, **Joan Soler-Vidal**, Pilar Salgado-Pineda, María Ángeles García-León, Nuria Ramiro, Aniol Santo-Angles, María Llanos Torres, Josep Tristany, Amalia Guerrero-Pedraza, Josep Munuera, Salvador Sarró, Raymond Salvador, Wolfram Hinzen, Peter J. McKenna, Edith Pomarol-Clotet.

Títol: "Auditory hallucinations activate language and verbal short-term memory, but not auditory, brain regions"

Nom de la revista: Scientific reports, 2021, 11 (1).

Factor d'impacte: 4,997

Quartil: Q1 – 2021 (Journal Citation Indicator)

Article II

Autors: **Joan Soler-Vidal**, Paola Fuentes-Claramonte, Pilar Salgado-Pineda, Nuria Ramiro, María Ángeles García-León, María Llanos Torres, Antonio Arévalo, Amalia Guerrero-Pedraza, Josep Munuera, Salvador Sarró, Raymond Salvador, Wolfram Hinzen, Peter McKenna, Edith Pomarol-Clotet.

Títol: "Brain correlates of speech perception in schizophrenia patients with and without auditory hallucinations"

Nom de la revista: PLoS One, 2022 , 17 (12).

Factor d'impacte: 3,752

Quartil: Q1 - 2022 (Journal Citation Indicator)

Article III

Autors: Paola Fuentes-Claramonte, **Joan Soler**, Wolfran Hinzen, Nuria Ramiro Sousa, Alfonso Rodríguez-Martínez, Carmen Sarri-Closa, Salvador Sarró, Jesús Larrubia, Peter J. McKenna, Edith Pomarol-Clotet

Títol: The interfering effects of frequent auditory verbal hallucinations on shadowing performance in schizophrenia

Nom de la revista: Schizophrenia Research, 2019, Volum 208, pàgines 488-489

Factor d'impacte: 4,939

Quartil: Q1 - 2019 (Journal Citation Indicator)

3. Resum de la tesi

Títol

Al·lucinacions auditives verbals en pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia: caracterització neuropsicològica i de neuroimatge

Introducció

Les al·lucinacions auditives verbals (AAV) són un dels símptomes més freqüents dels pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia. Si bé les seves característiques fenomenològiques estan establertes, no queda clar quin és l'origen d'aquest símptoma. Existeixen dos teories que intenten explicar l'origen d'aquestes. Per una banda, la teoria neuronal o perceptiva argumenta que les AAV serien degudes a activacions anormals a l'escorça auditiva primària. Per altra banda, la teoria cognitiva defensa que les AAV són degudes a errors en l'atribució de memòries autobiogràfiques o del discurs intern, que s'interpreten com a fenòmens sensorials externs. En aquesta tesi es posa a prova la teoria neuronal mitjançant ressonància magnètica funcional i una tasca neuropsicològica.

Hipòtesi

La hipòtesi general d'aquesta tesi doctoral és que les al·lucinacions auditives verbals en pacients amb esquizofrènia s'explicarien amb la teoria neuronal-perceptiva.

Objectiu

L'objectiu general d'aquesta tesis doctoral és examinar el model "perceptiu-neuronal" de les al·lucinacions auditives verbals.

Metodologia

Hem reclutat un grup de 50 pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia o trastorn esquizoafectiu, 22 d'ells amb al·lucinacions auditives contínues al llarg del dia i 28 d'ells sense presència d'al·lucinacions almenys durant els últims 6 mesos i per altra banda, un grup de 22 subjectes sans. En aquests grups, durant la realització d'una ressonància magnètica funcional realitzem tasques per a determinar quines àrees cerebrals s'activen durant la presència d'AAV i per avaluar les activacions cerebrals en presència simultània d'AAV i estímuls auditius reals que els subjectes sentien a

través d'auriculars. També es realitza una tasca neuropsicològica per avaluar la interferència de les AAV en el desenvolupament d'una tasca amb, també, estímuls auditius que es presenten a través d'auriculars.

Resultats

Els resultats de les tres tasques realitzades (activacions observades durant la presència d'AAV, activacions durant la presentació simultània d'estímuls auditius i AAV i la tasca neuropsicològica) no indiquen que l'escorça auditiva primària tingui un paper en l'origen de les al·lucinacions auditives. Per tant, no podem confirmar que la teoria neuronal sigui certa. En la tasca on detectem l'activitat cerebral durant les AAV, observem, de forma inesperada, activacions en àrees de processament de llenguatge.

Discussió

Els nostres resultats no ens permeten confirmar la teoria neuronal. En els nostres estudis, però, hem trobat activacions en àrees de processament de llenguatge durant les al·lucinacions auditives verbals, cosa que obre la possibilitat a que la teoria del discurs intern, una de les teories cognitives plantejades com a plausibles, sigui la que expliqui les al·lucinacions auditives.

Conclusions

Les al·lucinacions auditives verbals no activen l'escorça auditiva primària, pel que descartem la teoria neuronal com l'explicació a aquestes. Les al·lucinacions auditives podrien involucrar la participació d'àrees cerebrals implicades en la producció de la parla, com l'àrea de Broca, pel que les AAV es podrien explicar per la teoria cognitiva del discurs intern. Convé continuar investigant per esclarir si les teories cognitives podrien explicar les al·lucinacions auditives verbals.

4. Introducció

4.1 Esquizofrènia

4.1.1 Característiques generals

Definim com “esquizofrènia” l’afecció en salut mental que es caracteritza per canvis heterogenis en el pensament i/o conducta que provoquen disfuncionament en els diferents àmbits de la vida d’una persona, ja sigui en l’àmbit acadèmic-laboral, social o familiar-personal.

Actualment s'utilitza aquest terme, tot i que en l'evolució històrica de la nosologia psiquiàtrica ha anat canviant.

Afecta a un 1% de la població general (1) i es considera com a trastorn de salut mental greu ja que, en les seves fases agudes o de descompensació, és la condició de salut més incapacitant segons la Organització Mundial de la Salut (2).

4.1.2 Revisió històrica

L’historia de la classificació diagnòstica de l’esquizofrènia comença amb la descripció de la “Dementia Praecox” per part d’un psiquiatre alemany, Emili Krapelin, a finals del segle XIX.

Kraepelin utilitza el terme “dementia” no com es defineix avui en el sentit de deteriorament cognitiu característic de la senectut sinó que fa èmfasi en la pèrdua d’habilitats cognitives i executives que es produeix en joves, característica d’aquest trastorn, i per això afegeix “praecox” en el terme. A diferència de Morel, que limita la seva definició al procés degeneratiu de la presentació clínica (1860), Kraepelin inclou, sota el mateix concepte, presentacions clíniques tals com l’hebefrènia, descrita per Hecker al 1871, i la catatonia, descrita per Kahlbaum el 1863, afirmant que consisteix en un “conjunt de quadres clínics que tenen la particularitat comú de conduir a un estat de deteriorament psíquic característic” (3).

Al cap de pocs anys, al 1911, un psiquiatre suís, Eugen Bleuler, proposa un nou mot per descriure el mateix quadre clínic: “Esquizofrènia” (4). Etimològicament, *Σχίζειν i φρήν*, en grec clàssic, o *schizein phrēn*, en grec modern, signifiquen “dividir-escindir” el primer, i “la ment, el raonament” el segon.

Bleuler manifestà que, si bé ja s’acceptava “melancolia” sense que hi hagués cap crítica per haver deixat en l’oblit el concepte de “bilis negra” introduït pels grecs clàssics, la renovació del terme “Dementia praecox” era necessària, ja que aquest podia portar, entre d’altres coses, a una mala interpretació de les manifestacions clíniques pel fet de prendre el significat literal del concepte, demència precoç, quan les manifestacions clíniques realment són més àmplies. Així, ell diu que el procés d’encunyar un nou terme “no és fàcil, però ho fa amb la intenció que sigui menys propens a una mala interpretació”. Així, defineix “Esquizofrènia” amb aquests dos vocables junts “perquè l’escissió de les diferents funcions psíquiques és una de les característiques més importants” (4).

Així, el terme “esquizofrènia” indica ja una descripció del propi trastorn, entenent que provoca una alteració (escissió) de la ment en les persones que la pateixen i es diferencia de l’anterior terminologia a nivell de significació.

Bleuler, doncs, designa esquizofrènia a “un grup de psicosis el curs de les quals és a vegades crònic, a vegades marcat per atacs intermitents, i que pot aturar-se o retrocedir a qualsevol fase però no permet una “restitutio ad integrum”. Aquesta malaltia està caracteritzada per un tipus específic de pensament, manera de sentir i relacionar-se amb el món exterior que no apareix en cap altra part d’aquesta manera en particular”. Defineix, a més, els subtipus paranoide, catàtonia, hebefrènia i esquizofrènia simple.

A principi de segle XX, a més de l’aparició de Bleuler, també apareix als Estats Units una corrent psicodinàmica, essent el psicoanalista Sigmund Freud el gran pensador d’aquesta corrent. Es donaven diferents explicacions causals als símptomes de l’esquizofrènia des del punt de vista psicodinàmic, ja sigui donant pes a l’inconscient, per exemple, donant simbolisme a conflictes de l’inconscient que es representen en

forma de deliris o al·lucinacions, a les experiències viscudes en la infància o emocions reprimides que determinen la salut mental de l'adult, o fins i tot es va definir el terme "mare esquizofrenògena" com a factor causal de l'esquizofrènia.

És durant la segona meitat de segle XX, després de l'aparició del primer antipsicòtic, la Clorpromazina, al 1952, que es comença a acceptar arreu una visió més biologista ja que quedava demostrat que, amb psicofàrmacs, els símptomes, tals com les al·lucinacions o els deliris, milloraven (5).

Si bé durant les últimes dècades ha imperat el model biologista a l'hora d'atendre els pacients amb esquizofrènia, hi ha hagut un canvi de paradigma i ja no es tenen en compte només aspectes biològics, sinó que també es tenen en consideració les diferents peculiaritats del pacient pel que fa a aspectes psicològics i també de caire social. Així, podem dir que la cura de cada pacient és diferent un de l'altre i així, doncs, ens trobem davant una atenció personalitzada.

4.1.3 Classificació diagnòstica

El primer pas per a diagnosticar esquizofrènia és excloure que les manifestacions clíniques estiguin provocades per causes orgàniques com epilèpsia, causes metabòliques, o substàncies psicoactives o d'altra índole. Hi ha causes orgàniques, com per exemple l'encefalitis anti-NMDA, que cursen amb una presentació clínica similar (6). Així doncs, el diagnòstic d'esquizofrènia es fa per exclusió. No hi ha cap signe ni símptoma patognomònic de l'esquizofrènia (7).

Avui en dia, les classificacions diagnòstiques que s'utilitzen per a determinar el diagnòstic d'esquizofrènia s'utilitzen classificacions diagnòstiques que han anat evolucionant al llarg del temps, i les actuals encara són objecte de debat.

Existeixen dues classificacions acceptades internacionalment que s'utilitzen en la pràctica clínica diària, el Manual Diagnòstic i Estadístic de Trastorns Mentals, cinquena edició (DSM-V, sigles en anglès), elaborat per l'Associació Americana de Psiquiatria (APA), i la Classificació Internacional de Malalties (ICD-11, sigles en

anglès), elaborat per la Organització Mundial de la Salut (OMS), per a diagnosticar a una persona amb Esquizofrènia (8).

Segons la ICD-11, l'esquizofrènia es caracteritza per trastorns en múltiples modalitats mentals, inclòs el pensament (per exemple, idees delirants, desorganització en la forma de pensament), la percepció (per exemple, al·lucinacions), l'experiència personal (per exemple, l'experiència que els sentiments, impulsos, pensaments o comportaments propis estan sota el control d'una força externa), la cognició (per exemple, problemes d'atenció, memòria verbal i cognició social), la volició o la voluntat (per exemple, pèrdua de motivació), l'afecte (per exemple, expressió emocional embotada) i el comportament (per exemple, comportaments que semblen extravagants o sense propòsit i respostes emocionals impredecibles o inadequades que interfereixen en l'organització del comportament). Poden presentar-se alteracions psicomotores, inclosa la catatonía. Les idees delirants persistents, les al·lucinacions persistents, els trastorns del pensament i les experiències d'influència, passivitat o control es consideren símptomes centrals. Els símptomes han d'haver persistit almenys durant un mes perquè es pugui assignar un diagnòstic d'esquizofrènia. Els símptomes no són una manifestació d'una altra afecció de salut (per exemple, un tumor cerebral) i no es deuen a l'efecte d'una substància o medicament al sistema nerviós central (per exemple, corticoesteroides), inclosa l'abstinència (per exemple, l'abstinència d'alcohol).

Segons el DSM-5, per diagnosticar “esquizofrènia” s’han de complir els següents criteris:

- A. Dos (o més) dels símptomes següents, cada un d’ells presents durant una part significativa de temps durant un període d’un mes (o menys si es va tractar amb èxit). Almenys un ha de ser (1), (2), (3):

1. Deliris
2. Al·lucinacions
3. Discurs desorganitzat (per exemple: disgregació o incoherència freqüent).
4. Comportament molt desorganitzat o catatònic.
5. Símptomes negatius (és a dir, expressió emotiva disminuïda o abúlia).

- B. Durant una part significativa del temps des de l'inici del trastorn, el nivell de funcionament en un o més àmbits principals, com el treball, les relacions interpersonals o l'autocura personal, està per sota del nivell assolit abans de l'inici (o quan comença en la infància o l'adolescència, fracassa la consecució del nivell esperat de funcionament interpersonal, acadèmic o laboral).
- C. Els signes continus del trastorn persisteixen durant un mínim de sis mesos. Aquest període de sis mesos ha d'incloure almenys un mes de símptomes (o menys si es va tractar amb èxit) que compleixin el criteri A (és a dir, símptomes de fase activa) i pot incloure períodes de símptomes prodròmics o residuals, els signes del trastorn es poden manifestar únicament per símptomes negatius o per dos o més símptomes enumerats en el Criteri A presents de forma atenuada (per exemple, creences estranyes, experiències perceptives no habituals).
- D. S'han descartat el trastorn esquizoafectiu i el trastorn delirant o bipolar amb característiques psicòtiques perquè 1) no s'han produït episodis maníacs o depressius majors de forma concurrent amb els símptomes de fase activa, o 2) si s'han produït episodis de l'estat d'ànim durant els símptomes de fase activa, han estat presents només durant la mínima part de la duració total del període actiu i residual de la malaltia.
- E. El trastorn no es pot atribuir als efectes fisiològics d'una substància (per exemple, una droga o un medicament) o a una altra afecció mèdica.
- F. Si existeixen antecedents d'un trastorn de l'espectre autista o d'un trastorn de la comunicació d'inici en la infància, el diagnòstic addicional d'esquizofrènia només es fa si els deliris o al·lucinacions notables, a més dels altres símptomes requerits per l'esquizofrènia, també estan presents durant un mínim d'un mes (o menys si es va tractar amb èxit).

En altres especialitats, no trobem a dia d'avui dos maneres diferents de classificar una mateixa afecció mèdica. Fins i tot, algun autor es pregunta, a mode d'inici d'una àmplia reflexió, si la psiquiatria és científica vista la situació actual d'aquesta (9). Si un metge

utilitza una classificació i un altre metge de la mateixa especialitat n'utilitza una altra, la confiança dels pacients, es pot entendre que queda mermada i pot disminuir. En la taula següent (Taula 1) veiem que les classificacions actuals són similars però no se n'obté una conclusió única i inequívoca dels criteris que s'han de complir per fer el diagnòstic.

Tabla 1 Comparación entre los sistemas de clasificación diagnóstica		
Aspectos	DSM-5	CIE-11
Nombre del capítulo	Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos	Esquizofrenia u otros trastornos psiquiátricos primarios
Síntomas de primer rango	No enfatiza en los síntomas de primer rango	No enfatiza en los síntomas de primer rango
Duración de síntomas psicóticos	Un mes para síntomas de la sección A. Síntomas del trastorno persisten por al menos 6 meses	Síntomas psicóticos por al menos un mes
Criterio de funcionalidad	Criterio B: el funcionamiento a nivel laboral, interpersonal o autocuidado está muy por debajo del nivel premórbido	No incluye criterio de funcionalidad
Subtipos de ESQ	No incluye subtipos	No incluye subtipos
Especificador de síntomas	Alucinaciones Delirios Discurso desorganizado, comportamiento psicomotor anormal Síntomas negativos Alteración cognitiva Depresión Manía	Síntomas positivos Síntomas negativos Síntomas depresivos Síntomas maníacos Síntomas psicomotores Alteraciones cognitivas
Criterio de daño cognitivo	Incluido como un especificador de síntomas	Incluido como un especificador de síntomas
Especificador de curso	Primer episodio, actualmente en episodio agudo Primer episodio, actualmente en remisión parcial Primer episodio, actualmente en remisión total Episodios múltiples, actualmente en episodio agudo Episodios múltiples, actualmente en remisión parcial Episodios múltiples, actualmente en remisión total Continuo No especificado	Primer episodio actualmente sintomático Primer episodio, en remisión parcial Primer episodio, en remisión total Primer episodio, no especificado Múltiples episodios, actualmente sintomática Múltiples episodios, en remisión parcial Múltiples episodios, en remisión total Múltiples episodios, no especificado Continuo, actualmente sintomático Continuo, en remisión parcial Continuo, en remisión total Continuo, no especificado Otra ESQ especificada ESQ, no especificada

ESQ: esquizofrenia.

Taula 1. Adaptada de Valle (8). Diferències entre DSM-5 i ICD-11 pel diagnòstic d'esquizofrènia.

És per aquest motiu que avui en dia es realitza molta investigació centrada en la recerca de biomarcadors que puguin permetre detectar, de forma objectiva i quantificable, l'esquizofrènia.

Seguint aquesta línia on l'objectiu és trobar marcadors neurobiològics, el National Institute of Mental Health d'Estats Units d'Amèrica (NIMH), fa poc va publicar una eina, el "Research Domain Criteria" (RDOC) (Figura 1) que pretén desenvolupar una manera més precisa d'entendre els trastorns mentals basat en dominis, que serien aquelles àrees o sistemes que es poden veure afectats pels símptomes de la malaltia: sistemes de valència negativa, sistemes de valència positiva, sistemes cognitius, processos socials, sistemes d'excitació i regulació i sistemes sensoriomotors.

Així, doncs, no és una classificació diagnòstica sinó que advoca per una classificació partint de la investigació translacional que es realitza actualment, ja que les dades acumulades en la recerca existent suggereixen que les categories de trastorns constitueixen síndromes heterogenis enlloc de malalties específiques (10).

Segons el NIMH, l'objectiu no és substituir els sistemes diagnòstics existents sinó que es pretén establir un paradigma de recerca per aconseguir millors diagnòstics, prevenció, intervencions i cures.

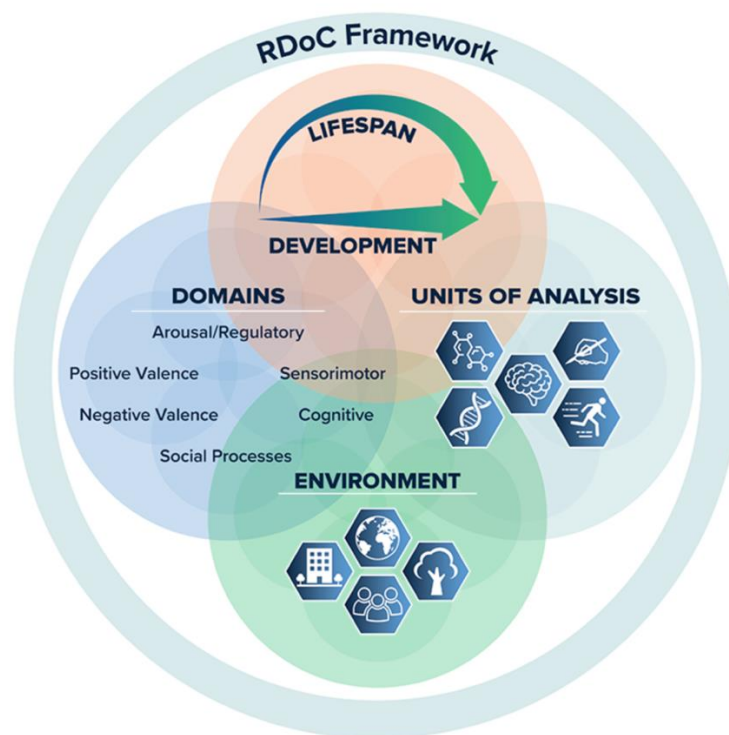


Figura 1. Dominis, unitats d'anàlisi, desenvolupament i ambient, involucrats en salut mental. NIMH.

4.1.4 Epidemiologia

Prevalença

La prevalença mundial varia segons factors geogràfics, culturals i socioeconòmics, però aproximadament afecta entre un 0,32% de la població, és a dir, 1 de cada 300 persones (11), i un 0,85 %, 1 de cada 100 persones, (7) de la població mundial.

Segons la OMS afecta a 24 milions de persones al món i és la condició de salut mental més invalidant (2).

Incidència

La incidència varia també segons la literatura científica, però les ratios reportats sempre són aproximadament semblants, amb una incidència de 26,6 casos cada 100.000 persones per any (12), o una incidència on el 80 % dels casos es troben entre el rang de 7,7 i 43 casos cada 100.000 habitants per any segons altres autors (13)

Factors de risc

Les causes que provoquen l'aparició de símptomes que acaben amb la presentació d'esquizofrènia són desconegudes. Sí que es pot argumentar, però, que l'origen és multifactorial. Hi ha diversos factors de risc que s'ha evidenciat que hi tenen influència. Aquests són els factors genètics, el consum de cànnabis, ser migrant, viure en un ambient urbà, la soledat, i un possible altre factor en el que hi ha estudis contradictoris com a factor de risc és el fet d'haver estat exposat a traumes infantils (14).

Pel que fa als factors de risc genètics, són àmpliament reconeguts pel que fa al rol que tenen en la predisposició de tenir esquizofrènia.

Pel que fa a agregació familiar i la heretabilitat, s'han realitzat estudis que demostren l'evidència de la predisposició genètica que hi ha en l'esquizofrènia. Tenir un bessó afectat per la malaltia s'associa amb un risc relatiu (RR) per a tenir la malaltia en un 37,86 (30,55-46,92), un familiar de primer grau amb un RR de 6,30 (6,09-6,53), i un familiar de segon grau amb un RR de 2,44 (1,91-3,12), segons els resultats d'un estudi amb una mostra de 23 milions i mig de persones del Taiwan National Health Insurance Database (15).

En un estudi amb una mostra de 76.755 persones amb esquizofrènia i 243.649 controls, es van identificar les variacions en el genoma humà que s'associaven amb aquesta condició en 287 loci genòmics diferents (16). És a dir, diferents posicions en els cromosomes que s'ha demostrat que estan involucrades en l'esquizofrènia. Així doncs, es considera que es un trastorn poligènic, que resulta de l'efecte de la combinació de múltiples variacions genètiques. Aquestes variacions poden ser en forma de variants comunes, variants rares o variacions en factors de transcripció de proteïnes, que al seu temps estan implicades en la transcripció de gens implicats en l'organització, diferenciació i transmissió sinàptica, important per la patogènesis de l'esquizofrènia (1). S'ha de recalcar que la genètica per si sola no és suficient i serà junt amb la interacció de factors ambientals el que predisposaran a tenir esquizofrènia.

Edat d'inici

Es presenta habitualment al principi de l'edat adulta tot i que també és possible, en tan que no usual, l'inici de símptomes abans dels 13 anys d'edat (14).

Diferències de gènere

És més freqüent en homes, amb una ràtio d'incidència de 1.7 (12) i el debut en homes es produeix en edats més primerenques que en dones. En homes, es produeix al final de l'adolescència i primers anys de l'etapa adulta, entre els 17 i els 30 anys principalment, i en dones, el debut es presenta en la majoria de casos entre els 20 i els 40 anys (17).

Diferències geogràfiques

La incidència de tots els trastorns psicòtics s'ha vist que és similar entre països de renda per càpita baixa i països de renda per càpita alta (12).

Evolució i pronòstic

Els pacients amb esquizofrènia tenen una esperança de vida reduïda entre 10 i 20 anys (18,19) respecte a la població general degut a malalties somàtiques cardiovasculars, infeccioses o metabòliques (2). Així, mentre que en la població general l'esperança de vida ha augmentat les últimes dècades, no ho ha fet en el cas de pacients afectes d'esquizofrènia (18).

Una revisió sistemàtica indica que els pacients afectes d'esquizofrènia arriben a cometre el suïcidi en un 5% dels casos. Els factors de risc amb major associació per acabar cometent el suïcidi, segons aquesta revisió de més de 50 articles científics, eren el fet de ser jove, home, amb un nivell elevat d'educació, i, pel que fa a factors associats a la malaltia, el fet de presentar simptomatologia depressiva, al·lucinacions o deliris actius i consciència de malaltia, aquests últims 3 factors presentant una evidència sòlida (20).

Una vegada els símptomes psicòtics han aparegut de forma franca, aquests poden aparèixer de forma episòdica o si són persistents, formen la presentació d'esquizofrènia crònica. Pel que fa als símptomes negatius, aquests són els principals causants del pobre rendiment social i laboral dels pacients amb esquizofrènia. Diferents meta-anàlisis tenen resultats diferents pel que fa a les taxes de millora o de bon pronòstic (40-42% dels casos), mentre que la recuperació completa és menys freqüent, en un 13,5% dels casos (1).

4.1.5 Manifestacions clíniques

L'esquizofrènia és un síndrome clínic amb presentacions diverses (7). Saber reconèixer les diferents possibilitats de símptomes és crucial a l'hora de poder afinar bé un diagnòstic. La categorització dels símptomes més utilitzada durant les últimes dècades i fins a dia d'avui és el binomi "Símptomes positius-Símptomes negatius", si bé és més adient, segons anàlisis factorials i meta-anàlisis que ho confirmen (1,21,22), utilitzar tres dimensions/factors per a agrupar els símptomes:

- Distorsió de la realitat
- Desorganització
- Empobriment/símptomes negatius.

La presentació inicial de la simptomatologia que caracteritza l'esquizofrènia no és uniforme. De fet, la presentació és variable pel que fa als símptomes inicials-prodròmics. Es descriu una ruptura biogràfica consistent en aïllament social, mal rendiment laboral o acadèmic, alteracions en funcions cognitives i aparició de símptomes psicòtics subtils (23).

En moltes ocasions, de fet, els pacients consulten per primer cop per símptomes inespecífics, que si evolucionen, poden encabir-se dins d'una de les 3 categories esmentades anteriorment. L'accés als serveis de salut, en una sèrie de 200 pacients amb símptomes psicòtics, principalment estava motivat pels familiars en un 53% de les ocasions, per la policia en un 15%, i per el propi pacient en el 32% de situacions. A aquest estudi, fet a Canadà, els pacients consultaven per primer cop pel problema de salut que presentaven en un 12% dels casos a professionals no mèdics com un sacerdot o practicant naturòpata mentre que a psicòlegs en un 8% de les ocasions o a psiquiatres en un 7% (24).

Així, és important definir bé els símptomes que s'engloben dins les tres categories abans esmentades.

Distorsió de la realitat

Per distorsió de la realitat entenem els símptomes que consisteixen en alteracions cognitives o perceptives que tenen els pacients amb esquizofrènia i que fan que les experiències que tenen siguin una alteració de la realitat, aspecte que en ocasions impossibilita o fa difícil que distingeixin si les experiències que tenen (succeeixin en el món real o no) són reals o no. S'inclouen les al·lucinacions i els deliris.

- Al·lucinacions

Les al·lucinacions es defineixen com una sensació percebuda com a real malgrat l'absència de cap objecte que la causi. Hi ha diferents tipus d'al·lucinacions que, segons afecten a diferents camps sensorials, es defineixen segons aquest aspecte. Així, tenim:

- Al·lucinacions auditives, que són l'objecte d'aquesta tesi.
- Al·lucinacions visuals
- Al·lucinacions olfactives
- Al·lucinacions gustatives
- Al·lucinacions tàctils o cenestèsiques.

- Deliris.

Els deliris es defineixen com pensament alterat de la realitat que comporta canvis de conducta i pensament que alteren la vida de la persona que els presenta. Hi ha diferents tipus de deliris que es distingeixen segons el contingut del pensament:

- Deliri de persecució/perjudici
- Deliri d'autorreferencialitat
- Deliri de control, transmissió o lectura de pensament
- Deliri de grandiositat
- Deliri d'erotomania
- Deliri somàtic
- Deliri de Cotard
- Deliri de Capgras
- Folie à Deux

Desorganització

La categoria “desorganització” implica una sèrie de símptomes que impedeixen que la persona pensi, es comuniqui i actuï de forma clara i efectiva. S’inclou:

- Trastorn formal del pensament

El trastorn formal del pensament es defineix com discurs desorganitzat, a vegades arribant a ser incomprensible. Es fa evident quan els pacients no aconsegueixen lligar les idees o mantenir la lògica del pensament. Es pot dividir en dos dimensions, “desorganització fluent” (tangencialitat...) i “alògia” (pobresa del discurs) (25).

- Conducta desorganitzada

La conducta desorganitzada es fa evident quan els pensaments, conductes i tasques d’una persona no són coherents i no tenen una finalitat específica o si la tenen, aquesta no s’aconsegueix. Dins de la conducta desorganitzada, s’hi encabeixen les dificultats que els pacients tenen per a dur a terme les tasques diàries tals com la higiene personal (dutxar-se, rentar-se les dents...) i del domicili (escombrar, fregar...), els àpats (dificultat per cuinar i menjar quan toca, en les hores dels àpats) i en organitzar-se altres tasques del dia a dia. També s’hi inclouen les conductes socialment inapropiades o extravagants.

- Afecte inapropiat

Consisteix en l’expressió d’emocions que no són congruents amb el context del pacient. Per exemple, durant una conversa amb contingut emocional pla, que el pacient mantingui un somriure durant el transcurs d’aquesta.

Empobriment o símptomes negatius

Aquesta categoria de símptomes la componen símptomes tals com l’afecte aplanat, l’abúlia, aïllament social, alògia, o discurs empobrit.

Aquests símptomes sovint són els aspectes més debilitants i dels dèficits a llarg termini dels pacients amb esquizofrènia (7). Avui en dia, el tractament farmacològic existent millora els símptomes de distorsió de la realitat però no ho fa d’igual forma pel que fa a simptomatologia “negativa”. Sí que és cert, però, que a dia d’avui, i amb

la psiquiatria de precisió, la investigació cada cop més freqüentment es centra en la millora del símptoma en si, per exemple assajos clínics amb nous fàrmacs per millorar la desmotivació o l'anhedonia (26).

- Afecte aplanat

Consisteix en una reducció de l'expressió de les emocions, que passa a ser sense variacions, i fent-se evident amb la disminució d'expressivitat facial i de l'absència de modulació del to de veu, per exemple.

- Alògia

Consisteix en una pobresa del llenguatge o discurs, evident per la pobresa de quantitat de paraules que el pacient expressa.

- Abúlia

Es manifesta amb la disminució o nul·la iniciativa i de la capacitat volitiva del pacient per a realitzar tasques.

- Anhedonia

Significa el cessament del poder gaudir de les activitats habituals o de noves.

- Aïllament social

Un altre símptoma típic és que els pacients, en moltes ocasions, deixen de mantenir contacte amb els seus propers, ja sigui amics o familiars, fins al punt que, en ocasions, no mantenen cap contacte o si el mantenen és de forma mínima, respecte la funcionalitat premòrbida, amb els familiars amb qui conviuen.

També hem d'incloure dos presentacions típiques que no es poden incloure en cap de les 3 dimensions anteriors en el ventall de presentació de símptomes:

- Catatonia
- Dèficits cognitius

Catatonia

Una altra presentació clàssica de l'esquizofrènia és la catatonia. Aquesta forma clínica es defineix per una alteració en el moviment de la persona ja sigui degut a presentar manierismes, estereotípies, mutisme, negativisme o catalèpsia.

Les alteracions en el moviment poden ser un excés d'aquest o per una falta d'aquest, arribant fins i tot a la catalèpsia.

Es desconeix la causa fisiopatològica d'aquest símptoma i s'ha vist que es pot presentar en altres trastorns psiquiàtrics.

Dèficits cognitius

També són característics de l'esquizofrènia els dèficits cognitius, consistents en afectació de capacitats cognitives com l'atenció, la memòria i funcions executives principalment, si bé és possible presentar esquizofrènia amb les funcions cognitives completament preservades o fins i tot, amb habilitats intel·lectuals superiors a la mitjana de la població (14). El grau del dèficit cognitiu, doncs, és variable en cada cas. Específicament, doncs, es poden trobar dèficits en:

- Disfunció en funcions executives, tals com: planejar, executar, inhibir o suprimir comportaments o pensaments.
- Memòria explícita, de llarg termini. Involucra el record ja sigui d'esdeveniments i experiències passades, personals o no, i també la memòria semàntica, que inclou el coneixement general de fets sobre el món.
- Atenció sostinguda. Implica poder focalitzar el pensament en un estímul o tasca concreta.

Sí que està descrit que els individus que presenten esquizofrènia tenen punts de desavantatge respecte al Quocient intel·lectual (QI) de la mitjana de la població (14) i que aquestes diferències ja estan determinades des del naixement (27). No hi ha estudis que demostrin que el QI decreixi després de l'inici de la presentació de la malaltia però sí que hi ha estudis que indiquen que amb la primera aparició dels símptomes psicòtics és quan hi ha un declivi cognitiu brusc, però després, s'estabilitza (28).

4.1.6 Fisiopatologia

Malauradament, a dia d'avui no coneixem el mecanisme fisiopatològic que provoca que apareguin els símptomes descrits anteriorment, que són els que fan arribar al diagnòstic d'esquizofrènia. Dos hipòtesis que intenten explicar el mecanisme en qüestió són la hipòtesis dopaminèrgica i la hipòtesis glutamatèrgica.

Hipòtesi dopaminèrgica

Degut al descobriment fet fa dècades, basat en la millora de símptomes tals com al·lucinacions i deliris mitjançant els “antipsicòtics”, medicacions que tenen la funció de bloquejar els receptors dopaminèrgics de regions cerebrals i també pel fet que substàncies psicoestimulants com amfetamines que produeixen una descàrrega anormal de dopamina poden induir l'aparició de símptomes tals com els que pateixen els pacients amb esquizofrènia, la “hipòtesi dopaminèrgica” és considerada la principal dins les altres teories que intenten explicar el mecanisme fisiopatològic (14,29).

Les neurones dopaminèrgiques tenen diferents vies al cervell però la principal implicada en l'esquizofrènia es creu que és la via mesolímbica, que té el seu origen en el tronc de l'encèfal, a l'àrea tegmental ventral, i es dirigeix fins al nucli accumbens, a l'estriat ventral. Aquesta via neuronal té un paper important en comportaments emocionals, els deliris, les al·lucinacions, la motivació, i la recompensa. Es creu, doncs, que una hiperactivitat d'aquesta via és la causant dels anomenats símptomes positius.

Una altra via dopaminèrgica que es creu que pot estar implicada és la mesocortical, que projecta neurones des del tronc de l'encèfal fins a àrees del còrtex prefrontal, i que pot tenir relació amb la presència de dèficits cognitius ja que les zones prefrontals dorsolaterals són essencials en el control executiu. Per altra banda, també projecta a zones ventromedials del còrtex prefrontal, zones implicades en l'afectivitat i que estarien relacionades amb els símptomes anomenats “negatius”. Segons aquesta hipòtesi, aquesta via estaria hipoactivada i seria el motiu pel qual es produeixen els símptomes negatius o cognitius.

Hi ha diferents estudis que donen suport a aquesta hipòtesi. En un article de Howes i cols es descriu una capacitat de síntesis de dopamina augmentada en persones amb símptomes prodròmics d'esquizofrènia (30), o un meta-anàlisi en el que s'inclou 14 estudis, on també s'observa en els pacients amb esquizofrènia aquest augment en la capacitat de síntesis de dopamina (31).

Així, doncs, la hipòtesi dopaminèrgica es basa avui en dia en que hi hauria un augment de la capacitat de síntesi de dopamina, i per tant, hiperactivitat de la via mesolímbica, que provocaria símptomes tals com al·lucinacions i deliris, i la via mesocortical estaria hipoactivada i provocaria els símptomes negatius i cognitius.

Hipòtesi glutamatèrgica

El glutamat és el principal neurotransmissor excitatori del cervell (32). Aquesta teoria surt de les observacions en casos que, al prendre fenciclidina (un agonista glutamatèrgic) de forma recreativa, apareixien símptomes semblants a les al·lucinacions i deliris dels pacients amb esquizofrènia (33,34). L'acció principal de la fenciclidina és la de bloquejar el receptor n-metil-D-aspartat (NMDA), un dels dos principals receptors post-sinàptics de glutamat que, al ser bloquejat, conduiria a una alliberació excessiva d'aquest neurotransmissor.

Un altre receptor crucial per la transmissió glutamatèrgica és el receptor α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionat (AMPA).

Actualment es creu que el receptor AMPA actua com a el receptor principal en la transmissió sinàptica glutamatèrgica (35). La funció principal del receptor NMDA, en canvi, sembla ser que actua com a mediador del fenomen de potenciació a llarg termini (LTP) (35–37), potenciació que podria durar hores (tot i que també s'han descrit duracions més llargues) i que es creu que és un dels principals mecanismes neuronals implicats en el procés d'aprenentatge (38,39).

La hipòtesi glutamatèrgica es basa en una disfunció de la neurotransmissió glutamatèrgica, en la que es veuria alterada la funció dels receptors glutamatèrgics i

en conseqüència, els nivells de glutamat. Una activitat reduïda dels receptors glutamatèrgics en neurones inhibidores, portaria a la desinhibició de les neurones de glutamat, el que augmentaria l'activitat sinàptica d'aquest, especialment en l'escorça prefrontal (40).

Així, el principal suport a la teoria glutamatèrgica de l'esquizofrènia ve donada per estudis que administraven a voluntaris sans una molècula similar a la fenciclidina, ketamina, que bloqueja els receptors NMDA, resultant amb valors més elevats del que s'esperaria en escales de valoració dels símptomes psicòtics positius i negatius (41).

Això no obstant, s'ha de comentar que a nivell clínic, els efectes que s'experimenten amb ketamina no mimetitzen exactament els símptomes d'esquizofrènia sinó que els seus efectes principals són els de presentar una percepció augmentada, distorsionada o atenuada en diferents modalitats sensorials (42) destacant que no provocaria l'aparició d'al·lucinacions segons un estudi de Pomarol-Clotet en 15 subjectes sans (43), però en canvi, sí que ho demostra un estudi de Powers amb una mostra de 3 subjectes (44).

Canvis cerebrals en l'esquizofrènia

Hi ha dos formes d'estudiar el cervell pel que fa al radiodiagnòstic, mitjançant estudi d'imatges estructurals o estudi d'imatges funcionals.

- Estudis estructurals

Serveixen per estudiar l'anatomia del cervell. Les tècniques més utilitzades són la tomografia axial computeritzada i la ressonància magnètica. Amb la primera tècnica, als anys 70, es va descobrir que els pacients amb esquizofrènia tenien una mida augmentada dels ventricles laterals respecte a la població sana (45).

Estudis posteriors utilitzant imatges de ressonància magnètica confirmen aquesta troballa. S'ha descrit que els pacients amb esquizofrènia tenen un volum cerebral un 2% inferior a la població sense esquizofrènia, incidint més aquesta disminució en el lòbul frontal, el lòbul temporal i l'hipocamp (1).

- Estudis funcionals

Per estudiar l'activitat del cervell es poden utilitzar tècniques tals com l'electroencefalograma, la tomografia per emissió de positrons (PET) o la ressonància magnètica funcional entre altres. Gràcies a estudis realitzats sobretot durant els darrers anys, s'ha descobert que els pacients amb esquizofrènia es caracteritzen per:

- Una activitat disminuïda en l'escorça cerebral prefrontal dorsolateral, o hipofrontalitat, durant tasques cognitives com les de planificar, la presa de decisions i la memòria de treball (46,47).
- Un error en la desactivació a l'escorça cerebral frontal medial, en l'anomenada xarxa neuronal per defecte o Default Mode Network. en anglès. Aquesta xarxa cerebral la conformen regions que, en població sana, s'activen en estat de repòs i també quan la persona té l'atenció dirigida en una activitat o tasca cognitiva interna tal com pensament autobiogràfic, pensaments introspectius, autorreferencials, reflexions pròpies, en tasques de planificar o simular possibles escenaris futurs o de la teoria de la ment. En canvi, aquestes regions es desactiven quan la persona porta a terme tasques perceptives o motores concretes que requereixen dirigir i mantenir l'atenció a estímuls externs. En pacients amb esquizofrènia, aquestes àrees que haurien d'estar desactivades en aquestes tasques, no ho estan, o es desactiven en menor grau, la qual cosa podria donar una explicació per les observacions d'hiperfrontalitat a nivell frontal medial en aquests pacients (48,49).

4.1.7 Tractament

A dia d'avui, el tractament més utilitzat i acceptat per a tractar a l'esquizofrènia són els fàrmacs antipsicòtics. L'aparició d'aquests tractaments va suposar una revolució pel que fa al tractament de pacients amb esquizofrènia ja que es va observar que els pacients milloraven símptomes tals com al·lucinacions o deliris.

Altres tipus de teràpies per a pacients amb esquizofrènia són la teràpia psicològica, o la teràpia electro-convulsiva.

Antipsicòtics

Els tractaments farmacològics anomenats actualment com “antipsicòtics” no s’han definit d’aquesta forma des de la seva aparició. Al principi, s’utilitzava la paraula neurolèptics pels efectes secundaris a nivell extrapiramidal que provocaven. Aquests van substituir tractaments (insulinoteràpia, la lobotomia frontal) emprats fins llavors (50).

El descobriment disruptiu que van suposar els antipsicòtics va ser degut a la serendipitat. Va ser un cirurgià de l’exèrcit francès, Henry Laborit, que va descobrir que utilitzant un medicament, la prometazina, els pacients es calmaven sense arribar a perdre la consciència. L’utilitzà com a medicació adjunta als anestèsics emprats durant els procediments quirúrgics, comprovant que donant de forma intravenosa entre 50 i 100mg, els pacients mostraven desinterès sense que es sedessin, i així, el 13 de febrer de 1952 va publicar un article científic sobre la Clorpromazina anomenat “Un nou estabilitzador vegetatiu (autonòmic)”.

Durant les dècades següents, es van anar sintetitzant diferents nous medicaments i investigant sobre quin era el mecanisme que produïa aquest tipus de fàrmacs, era el naixement de la psicofarmacologia. (5).

Avui en dia, sabem que el mecanisme d’acció dels antipsicòtics que produeix millora dels símptomes abans esmentats es basa en un bloqueig dels receptors dopaminèrgics “D2” post-sinàptics de les neurones.

L’eficàcia dels medicaments antipsicòtics no és general sinó que entre un 20 i un 30% dels pacients són resistent a aquest fàrmacs. A més, els antipsicòtics provoquen efectes secundaris, que en moltes ocasions, fa que el pacients no els tolerin i per tant, els abandonin. Els efectes secundaris que produeixen més típicament són els efectes extrapiramidals degut a l’ocupació dels receptors dopaminèrgics implicats en regular les funcions de moviment. També són habituals efectes secundaris tals com la sedació i l’augment de pes.

Una dècada després de l'aparició de la Clorpromazina, es va descobrir un antipsicòtic que produïa els mateixos efectes pel que fa a la disminució de símptomes psicòtics, i al mateix temps, no provocava efectes extrapiramidals, la Clozapina (50,51).

A dia d'avui, es distingeix entre els antipsicòtics de primera generació, o clàssics, i els antipsicòtics de segona generació o atípics. Aquest últims provoquen menys efectes adversos (sobretot pel que fa a efectes extrapiramidals) que els clàssics, com l'Haloperidol o la Clorpromazina.

Exemples d'antipsicòtics clàssics o de primera generació serien la clorpromazina, l'haloperidol, la perfenazina, o la flufenazina. Per altra banda, exemples d'antipsicòtics atípics o de segona generació serien l'aripirazol, l'olanzapina, la risperidona, la quetiapina, la paliperidona i la caripirazina

Teràpia psicològica

Tot i el gran avenç que va suposar el descobriment i l'inici de la psicofarmacologia, els aspectes psicològics sempre han continuat tenint interès d'estudi general. En particular, durant els darrers 30 anys, destaca una forma de psicoteràpia amb base científica, la teràpia cognitivo-conductual (TCC).

La teràpia cognitiva es va desenvolupar inicialment com a tractament per a la depressió (52,53) però es van fer intents per adaptar-la per a l'ús en l'esquizofrènia, especialment per tractar els deliris, a partir dels anys 1970 (54–59)

Un assaig formal el 1997 (60) en pacients amb símptomes psicòtics positius resistents al tractament amb medicaments va mostrar evidències d'eficàcia.

Des de llavors, s'han realitzat més de 50 assajos, alguns d'ells de gran tamany mostral i ben control·lats. Una meta-anàlisi del 2014 (61) va confirmar la seva eficàcia per reduir les puntuacions globals de símptomes, però va trobar que la mida de l'efecte era petit (ES 0.33, 95%CI 0,19 a 0,47). En aquest meta-anàlisi, la mida de l'efecte era menor pels símptomes positius (ES 0.25, 95% CI 0,13 a 0,37) i va resultar ser encara menor en estudis cecs (ES 0.08, 95% CI 0,18 a -0,03). A més, en aquest meta-anàlisi

no es van observar evidències clares d'eficàcia contra els símptomes negatius (ES 0.13 95% CI 0,01 a 0,25).

Estudis més recents han trobat efectes similars o lleugerament més grans de la TCC contra els símptomes positius (62) o contra deliris i al·lucinacions avaluades per separat (63), i en tots dos casos les mides d'efecte s'han mantingut en estudis cecs.

Actualment, la TCC és recomanada per l'influent grup de directrius de tractament britànic "The National Institute for Health and Care Excellence" (NICE) (64), l'"Associació de Psiquiatria Americana" (APA) i grups de desenvolupament de guies clíniques de diversos països (65).

4.1.8 Estigma

Entenem per estigma els problemes de coneixement, és a dir, ignorància, les actituds (prejudici) o els comportaments (discriminatoris) d'una persona o un grup de persones respecte a un individu o un col·lectiu d'individus amb característiques percebudes com a diferents (66). Pels pacients afectats de trastorns de salut mental, suposa un doble hàndicap: l'impacte de tenir la condició de salut i a més, haver de patir les conseqüències de l'estigma existent i fins i tot, bastantes persones refereixen que el propi estigma arriba a ser pitjor que la pròpia condició de salut (67).

Si bé durant les últimes dècades s'ha produït una desinstitucionalització dels pacients dels "asils" o "psiquiàtrics" a nivell mundial (68), a dia d'avui, encara perdura molt l'estigma en salut mental i en conseqüència, una mala atenció als pacients, on els afectats de trastorns mentals greus, en ocasions, encara són tractats amb condicions que vulneren els drets humans (69).

En moltes ocasions, molts pacients eviten acudir a les visites mèdiques degut a la por a poder tenir un diagnòstic que està estigmatitzat i que l'associen, per exemple, a perillositat, incurabilitat, imprevisió i per tant, un pronòstic greu (66). Així, entenen que no té sentit anar a visita mèdica si això significa que es posi de manifest, des d'una

punt de vista negatiu d'un mateix, que hom té aquesta condició amb aquests atributs (70).

Hi ha diferents maneres de combatre l'estigma en salut mental i esquizofrènia, per exemple, a través d'una millor educació pública mitjançant campanyes, educant a la gent sobre què vol dir tenir esquizofrènia, utilitzant els mitjans de comunicació per a que realitzin un retrat adequat i no estigmatitzant de l'esquizofrènia o també a través d'històries personals, entre més opcions. Segons Thornicroft, per combatre l'estigma, directament cal prendre acció i centrar el focus en la discriminació que hi ha, i provocar canvis amb noves polítiques antidiscriminatòries i noves lleis que vetllin per a que no hi hagi diferències entre persones, tal i com passa amb persones amb discapacitats físiques (71). Segons una “umbrella review” de “The Lancet Commission on ending stigma and discrimination in mental Health”, la manera més efectiva per reduir l'estigmatització és mantenir contacte social entre persones que han viscut experiències amb condicions de salut mental i persones que no (67).

4.1.9 Costos

Segons l'Organització Mundial de la Salut, l'esquizofrènia és la condició de salut mental que suposa un major cost per la societat (2). Des de fa uns anys parlem d'un model sanitari on es busca posar al pacient al centre de l'atenció amb l'objectiu d'aconseguir un model individualitzat i personalitzat. Per això és important saber què significa tenir esquizofrènia també pel que fa a termes monetaris, tant per les organitzacions que proveiran l'atenció de salut al pacient com per la pròpia persona o família i entorn.

Una revisió sistemàtica de 56 estudis sobre costos relacionats amb l'esquizofrènia, argumentava que dels costos deguts a la malaltia, entre el 50 i el 85% eren deguts als costos indirectes. I també, que aquesta malaltia tenia un càrrega econòmica d'entre el 0,02% i el 1,65% del producte interior brut (72).

Els costos que suposa l'esquizofrènia sempre s'han calculat des del punt de vista del proveïdor de salut. Si posem al pacient al centre, i calculem com els hi afecta tenir

esquizofrènia, podem calcular com directament afecta aquesta malaltia a la vida de les persones que la pateixen i els envolten.

Els costos indirectes poden incloure la pèrdua de productivitat, la desocupació, la càrrega familiar, els costos de salut, els costos dels possibles casos judicials... Al 2018 es va publicar una revisió sistemàtica dels costos indirectes que suposa patir esquizofrènia (73), amb pacients de vuit països de l'oest d'Europa, amb un nombre de pacients en cada estudi que varia de 62 a 16448 pacients. Aquests estudis calculen els costos indirectes en base al cost que suposa la pèrdua de productivitat per part dels pacients i també, i no menys important, el cost que implica pels cuidadors-familiars d'aquests (per haver d'abandonar el seu treball per acompanyar o cuidar els familiars, per exemple). La mitjana dels 9 estudis que calculen el cost indirecte de cada pacient amb esquizofrènia és de 20.644 euros anuals. És a dir, degut a aquesta malaltia, anualment, els pacients i/o familiars deixen de guanyar/produir aquesta quantitat.

En un altre estudi on s'inclouen 1208 pacients amb esquizofrènia de França, Anglaterra i Alemanya, amb una mitjana d'edat de 40 anys, objectiven que treballen un 21,5% del total de la mostra de pacients amb taxes d'atur de fins al 90% en alguna sèrie de casos (74).

Si bé els sanitaris no estem acostumats a parlar de termes econòmics, també hem de saber que patir una malaltia o una altra, suposa uns costos o uns altres. I l'esquizofrènia té associada, a dia d'avui, una càrrega econòmica important. Diferents estudis, però, argumenten que la inversió en prevenció i programes terapèutics acabaria significat una important reducció dels costos (75,76).

4.2 Al·lucinacions auditives

Una al·lucinació és l'experiència sensorial que es té sense que existeixi un objecte que el produeixi en el món exterior.

Les al·lucinacions són un dels símptomes que presenten freqüentment els pacients que tenen esquizofrènia (77). Aquestes es poden presentar en diferents modalitats sensorials però la forma més freqüent són les al·lucinacions auditives. Altres tipus d'al·lucinacions són les visuals, olfactives, tàctils o cenestèsiques i gustatives.

L'objecte d'aquesta tesi és l'estudi de les al·lucinacions auditives verbals (AAV) en pacients amb esquizofrènia.

4.2.1 Revisió històrica

Època clàssica

Etimològicament, no és clar l'origen de la paraula "al·lucinació" però sí que es coneix que fou Ciceró (106 a.C - 43 a.C) qui primer va descriure el terme "allucinar", "allucinaris", provinent del grec "alluso" (tenir l'esperit extraviat), referint-se així en el sentit d'errar, enganyar-se, equivocar-se. Poc després de Ciceró, Aulo Gelio (nascut entre l'any 126 i 130 d.C), utilitza el terme "hallucinari", provinent del llatí "ad", a prop, i "lucinari", de "lucere", lluir-brillar, emfatitzant el caràcter d'il·luminació de les al·lucinacions. (78)

Així doncs, fa 2000 anys hi havia dos aproximacions a l'hora de descriure les al·lucinacions. Una, en forma que implica una equivocació, un error. I l'altra forma indicaria una il·luminació.

Aquesta dualitat a l'hora de definir el que avui dia anomenem "al·lucinació" i entenem com a símptoma d'un procés cerebral, podríem argumentar que es manté fins a dia d'avui en forma de les dos teories principals que intenten explicar l'origen de les al·lucinacions, que si bé s'abordarà més extensament posteriorment, podem avançar

que són la teoria cognitiva, que argumenta que les al·lucinacions són degudes a una atribució errònia d'una imatge-producte i, per altra banda, la teoria perceptiva, que defensa que són degudes a una activació anòmla d'àrees implicades en el processament perceptiu. Així doncs, des de fa més de 2000 anys podem dir que la ciència encara no ha pogut esclarir quina és la forma en la que es produeixen les al·lucinacions.

Edat mitjana

En el món occidental, amb l'aparició del cristianisme, l'explicació als fenòmens al·lucinatoris deixa de plantejar-se des d'un punt de vista científic i es justifica com a degut a l'obra de Déu o el dimoni. Evragius, al segle IV, narra en la seva obra que hi ha qui sent "sorolls, veus o crits turmentosos que provenen del dimoni i aquests es salvaran del col·lapse o rendició si resa i parla amb Déu" (79).

Podem destacar com des del segle IV al segle XIV es repeteixen epidèmies degudes a la banya de sègol, que produeixen ergotisme, una de les manifestacions del qual és la presentació d'al·lucinacions. L'Ordre Hospitalària de Sant Agustí va fundar hospitals en diferents regions al nord d'Espanya per a tractar els afectats d'ergotisme (80).

És Sant Tomàs de Aquino (s. XIII) qui, després de segles d'atribuir les al·lucinacions a causes divines o sobrenaturals, introdueix la possibilitat que les al·lucinacions, a part d'entendre's com degudes a les obres de Déu o el dimoni, puguin ser degudes a una altra causa de força major (78).

Època moderna

La revolució en el camp de la psiquiatria arriba amb Phillipe Pinel amb l'anomenada "alliberació dels bojos", coincidint aquest fet amb el context socio-polític que travessava França, la revolució francesa (81). Així, es produeix un canvi en l'atenció de salut mental.

El deixeble de Pinel, Jean-Etienne Dominique Esquirol, és conegut per ser qui descriu el símptoma central d'aquesta tesi, les al·lucinacions, descripció acceptada i usada d'igual forma que perdura encara avui en dia. Esquirol publica a la seva obra, "Des

maladies mentals” (1838), la descripció del que ell considera una al·lucinació i al llarg de la seva obra utilitza casos clínics per descriure el símptoma.

Així, segons es desprèn de l'obra, traduïda al castellà l'any 1856, Esquirol descriu que “un hombre, que tiene la convicción íntima de una sensación actualmente percibida, aun cuando ningún objeto hiera sus sentidos, se encuentra en un estado de alucinación, es un visionario” (82).

En la seva obra, fa 168 anys, Esquirol descriu un cas que exemplifica el fet que aquest símptoma, les al·lucinacions, “són independents de qualsevol altre possible símptoma de bogeria”. Comenta el cas d'un pacient, “de cinquanta anys d'edat, temperament biliós sanguini, cap gros, cara encesa, coll curt que creia que estava acusat d'alta traïció... escoltava veus que l'acusaven... aquestes veus el perseguen nit i dia, repetint-li que havia faltat als seus deures i que no podia fer res millor que suïcidar-se... Freqüentment s'aïllava per escoltar millor aquestes veus, qüestionava, responia, disputava, desafiava i s'encolaritzava, dirigint-se a les persones que creia que li parlaven” (82).

4.2.2 Tipus d'al·lucinacions auditives

Les al·lucinacions auditives poden presentar-se en forma verbal, amb característiques lingüístiques, al·lucinacions auditives verbals (AAV), o en forma de sons, no verbals.

Les al·lucinacions auditives no verbals s'anomenen acoasmes i es caracteritzen per l'absència de característiques lingüístiques. Poden aparèixer de diferents formes, ja sigui música en forma de cançons, tons, melodies, ritmes, sons d'animals i fresses inespecífiques com per exemple el “tic-tac” o “clics” (83).

Les al·lucinacions auditives no verbals no s'han de confondre amb els tinnitus, que és el fenomen de sentir el soroll d'un timbre constant en una o ambdós oïdes. És important diferenciar bé els dos fenòmens ja que el tractament d'elecció per cada un és diferent (83).

En un estudi amb una mostra amb 199 pacients amb al·lucinacions auditives, el 32% dels pacients havien tingut al·lucinacions auditives que no es corresponien amb veus (84). En una mostra de 25 pacients amb el diagnòstic d'esquizofrènia o trastorn bipolar, que experimentaven al·lucinacions auditives, 5 d'aquests referien escoltar el cant d'ocells (85).

Les AAV poden ser en forma de paraules o frases i s'anomenen col·loquialment "veus". Aquest tipus d'al·lucinacions són l'objecte d'estudi d'aquesta tesi.

4.2.3 Característiques fenomenològiques de les AAV

Qualsevol clínic que hagi atès a pacients amb AAV, sap que la presentació d'aquestes no és sempre homogènia. És important realitzar una bona aproximació amb la persona que les presenta ja que així, al sentir-se comprès respecte al fenomen que hom presenta, s'afavoreix el vincle i, amb els coneixements adequats, augmenten les possibilitats d'èxit terapèutic. Molts cops, els pacients no expliquen aquest fenomen degut a una mala exploració psicopatològica i/o la por a no sentir-se compresos/es i estigmatitzats.

Les persones que acudeixen a qualsevol sanitari per primer cop degut a "escoltar veus", si és per iniciativa pròpia, molts cops ho fan amb consciència de la realitat preservada, realitzant crítica d'aquestes.

Hi ha un gran nombre de persones, però, que perceben aquestes veus com a estímuls reals sense fer-ne crítica i, per tant, no identifiquen les al·lucinacions com un fenomen d'alteració de la sensopercepció sinó que, al ser en ocasions de condició tant similar als estímuls auditius reals, les senten com a tals i no demanen ajuda fins que no hi ha una repercussió emocional o conductual deguda a aquestes, o fins que persones properes com familiars o amics, faciliten la consulta amb professionals.

Així doncs, en moltes ocasions, no es pot entrevistar a un pacient preguntant directament “si sent veus o al·lucinacions” ja que molts pacients contesten de forma negativa a la pregunta malgrat que sí que en presenten. És de cabdal importància descriure les diferents formes de presentació de les al·lucinacions auditives verbals per a poder aproximar-nos als pacients de la millor manera possible.

Diferents autors han descrit les característiques fenomenològiques de les al·lucinacions auditives verbals. L'experiència d'escoltar aquestes veus és molt heterogènia pel que fa al tipus i to de veu, volum, localització de les veus i altres variables. En un estudi amb una mostra de 199 pacients (84) , pel que fa a la localització on els pacients consideren que es troben les AAV, els pacients de l'estudi comenten sentir-les “a dins del cap” en un 47% de les ocasions mentre que en un 38% dels casos descriuen sentir-les “a fora del cap”.

Les al·lucinacions també varien en el volum que es senten. En un 31% de la mostra, es presenten com a xiuxiuejos, en un 35% dels casos amb un volum normal, fortes en un 25% dels pacients i en forma de crits en un 4% dels casos. Quan un pacient presenta veus, sempre interroguem si és una sola veu o vàries. De la mostra de l'estudi de McCarthy-Jones, només un 18% dels pacients responien només sentir una veu. Un 12% responien sentir 2 veus, un altre 12%, 3 veus, un 11% 4 veus, i 5 o més, un 19 % dels pacients.

El to de la veu és important ja que, degut a aquest aspecte, els pacients presenten més repercussió emocional o no. Així, els pacients de la mostra, descriuen que en un 52% dels casos han sentit veus “enfadades”, el 58% dels casos afirmen que algun cop han sigut “autoritàries”, un 52% han sentit veus desagradables i el 40% diuen haver sentit veus romàntiques algun cop.

Pel que fa al contingut de les veus, un altre aspecte important pel que fa a la repercussió emocional dels pacients, aquests responien que eren despectives en un 67% dels casos, amenaçants en un 63% dels casos i insultants en un 61% de les ocasions. Per altra banda, les veus amb connotació positiva es presentaven en menys freqüència: de guia en un 49% d'ocasions i inspiradores en un 40% dels casos.

És clàssica la presentació de veus que parlen entre elles, com si mantinguessin una conversa entre elles on el pacient és un mer escoltador i, a vegades, també acaba interactuant en el discurs d'aquestes veus. En l'estudi al qual es fa referència (84), un 59% dels pacients comenten que "a vegades" o "sovint" es presentaven d'aquesta forma. Una altra forma típica en la que es presenten les veus és en forma d'ordres, amb les quals el pacient, igual que en la situació descrita anteriorment, pot acabar interactuant i per tant, arribant a fer el que les veus li hi indiquen.

Un 73% dels pacients de l'estudi responien que les veus eren en segona persona ("tu ets..."). Un 28%, en primera persona ("jo soc.."). Un 65% dels pacients responien que eren en tercera persona ("ell és.."). En un altre estudi amb una mostra de pacients amb esquizofrènia amb al·lucinacions auditives constants al llarg del dia (86), la majoria de les veus dels pacients es presentaven en segona i tercera persona, no en primera persona, seguint la mateixa tònica que la mostra de l'estudi de McCarthy-Jones.

Un 35% de la mostra de l'estudi de McCarthy-Jones, responia afirmativament a la pregunta sobre si era possible que les veus fossin la pròpia veu o pensament el que sentien. Un 70% dels pacients, responien que les veus que sentien eren com les veus de persones amb les que havien parlat en el passat.

Segons McCarthy-Jones, menys de la meitat dels pacients estudiats tenen al·lucinacions auditives plaenteres i aquesta troballa també ha estat reportada per altres autors. Sanjuan i cols, en un estudi, detecta que el 28% de pacients de la mostra d'estudi (trastorns de l'espectre psicòtic) afirmen tenir al·lucinacions auditives plaenteres (87).

Pel que fa el contingut de les AAV, a l'estudi de Tovar i cols (86), era més aviat d'aspectes personals que impersonals i si eren impersonals, el contingut era imprecís. Aquests resultats, doncs, són similars a l'estudi de McCarthy-Jones. També es va observar que no hi havien errors sintàctics en les AAV i que es presentaven frases sense connexió gramatical entre aquestes.

Totes aquestes característiques és important definir-les, ja que se'n pot derivar un perfil lingüístic i, així, es pot conèixer millor també la seva base neurocognitiva.

4.2.4 Escales per avaluar al·lucinacions auditives

Per a realitzar una bona aproximació clínica i, per tant, entendre bé les al·lucinacions que presenten els pacients, existeixen diferents escales que s'utilitzen en investigació i també en la pràctica clínica quan es vol preguntar d'una manera sistemàtica les característiques de les al·lucinacions que senten els pacients.

Les escales més conegudes per a avaluar les al·lucinacions són:

- PSYRATS Scale (Psychotic Symptom Rating Scales) (88), que es compon d'11 ítems per avaluar les característiques de les AA tals com la freqüència o repercussió emocional que provoquen i també comprèn ítems per avaluar els deliris.
- AHRS (Auditory Hallucination Rating Scale).
- SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms).
- PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) i BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale): escales que tenen algun ítem per avaluar les al·lucinacions en els pacients.

4.2.5 Al·lucinacions auditives en altres presentacions clíniques

Trastorns psiquiàtrics

La presència d'al·lucinacions, si bé segons el psiquiatre Kurt Schneider, era considerada un símptoma de primer rang i patognomònic de l'esquizofrènia (14), avui en dia no es pot considerar un símptoma exclusiu de la presentació de trastorns de l'espectre de l'esquizofrènia. El podem trobar en altres trastorns tals com trastorn per estrès posttraumàtic (89), en depressió psicòtica (90) i en el trastorn límit de la personalitat (91) entre d'altres.

Al·lucinacions auditives en població sense necessitat de tractament

Les al·lucinacions auditives no només es presenten en trastorns suggerint la presència d'un procés patològic subjacent que les causa. En ocasions, les al·lucinacions es presenten com l'únic símptoma que té la persona i, malgrat que el DSM-V classifica aquest fet de patir un simple símptoma com a suficient de patir un trastorn, en la pràctica clínica, si aquestes veus no incapaciten a la persona del seu desenvolupament normal, en moltes ocasions no s'acut mai a cap sanitari ja que o el pacient s'acostuma a ella o elles o són egosintòniques.

S'han descrit, doncs, AAVs en població sana sense necessitat de tractament, si bé sembla que aquestes difereixen de les observades en trastorns psiquiàtrics a nivell fenomenològic i de repercussió.

En un estudi de Jim Van Os (92) amb una mostra de 7075 persones de població general, 137 d'aquestes presentaven al·lucinacions sense tenir cap diagnòstic de salut mental i les al·lucinacions que tenien no produïen cap interferència en el dia a dia. Respecte a la mostra total de persones (n=7075), amb o sense diagnòstic de trastorn mental, aquestes 137 persones representen un 1,9% de la població. És a dir, un 2% de la mostra té al·lucinacions auditives i no té cap diagnòstic de salut mental. Respecte a la població sana de la mostra (n=4165), correspondria a un 3,3% d'aquest grup.

En un metaanàlisis recent de 25 estudis, amb una mostra total de 84711 persones de població general, on s'estudia la prevalença al llarg de la vida, descriuen una prevalença mitjana de tenir al·lucinacions auditives al llarg de la vida del 9,6%, una ràtio que varia segons l'etapa de la vida, sent més elevada en infància (12,7%) i adolescència (12,4%), i menor en adults entre 18 i 60 anys (5,8%) i en menor proporció encara, el grup de persones de més de 60 anys (4,5%) (93).

Un estudi del 2014 comparava les similituds i diferències de les AAV entre persones amb necessitat de tractament i persones que malgrat tenir AAV, no tenen necessitat de tractament (Figura 2). Segons els autors, les semblances es troben en la fenomenologia i els mecanismes subjacents però ressalten les diferències en la repercussió emocional i conductual que es dona a les AAV segons cada grup (94).

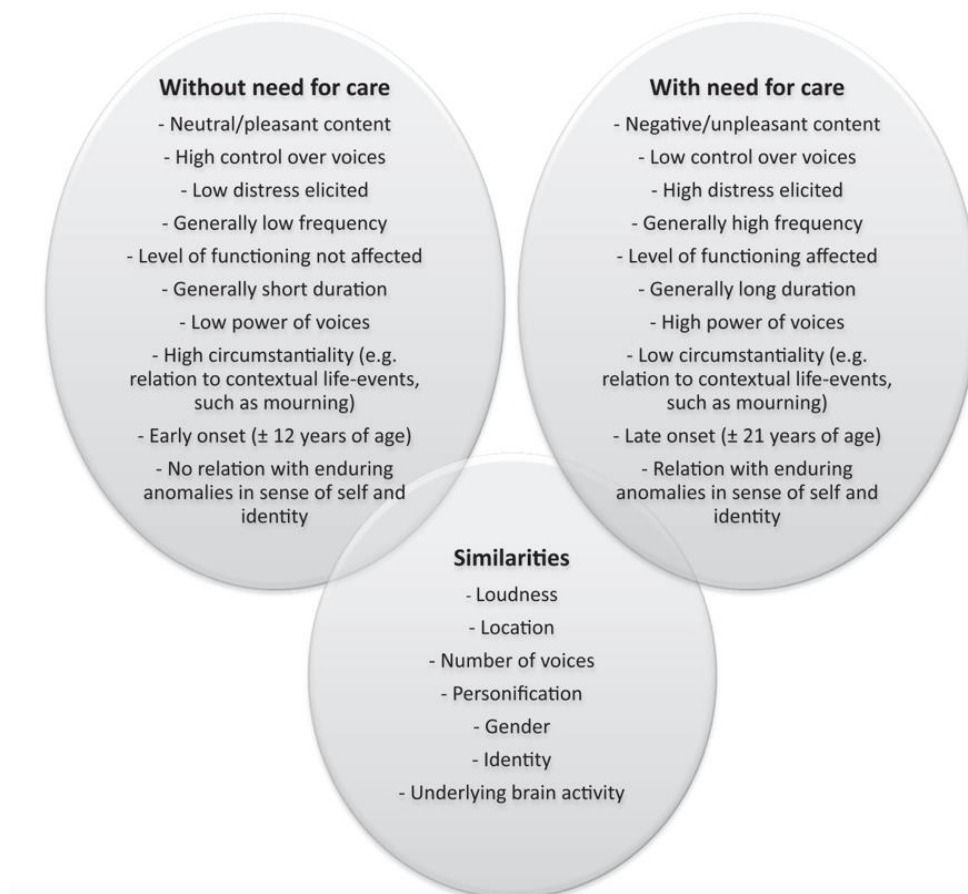


Figura 2. Similituds i diferències entre les persones amb AAV que requereixen tractament i les que no (94).

4.2.6 Teories de l'origen de les al·lucinacions auditives

Des del punt de vista conceptual, avui en dia no hi ha consens pel que fa al mecanisme pel qual es produeixen les al·lucinacions auditives.

Descobrir la causa concreta d'aquest fenomen de la sensopercepció és de cabal importància i potser, tal com passa amb l'especialitat de psiquiatria en general, el desconeixement de com, on i per què apareix aquest símptoma, és el motiu pel qual els psiquiatres encara no estem a la vanguardia de la medicina actual pel que fa a tractar els símptomes degut al desconeixement de la fisiopatologia d'aquests (9).

Actualment, destaquen dos teories que intenten explicar l'origen aquest símptoma: la teoria neuronal o perceptiva, i la teoria cognitiva.

Teoria neuronal o perceptiva

Sorgeix a principis de segle XX, quan Emil Kraepelin suggereix que les al·lucinacions són degudes a un procés excitatori neuronal de l'escorça auditiva (1913) (1). Diferents processos perceptius descrits en la literatura científica donen suport a aquesta teoria.

En epilèpsia, en ocasions els pacients presenten aquest fenomen. Bisulli descriu 53 casos de pacients amb epilèpsia parcial on els pacients descriuen la presència d'al·lucinacions auditives (95). En aquest fenomen, s'entén que hi ha un focus irritatiu al lòbul temporal que provoca aquestes al·lucinacions o fenòmens auditius. Una possible explicació és que en epilèpsia del lòbul temporal es produeix una alteració en la perfusió de l'escorça auditiva primària, segons Hauf et al, degut a una hiperperfusió d'aquesta àrea (96).

També s'ha descrit la presència d'AA en processos migranyosos. Miller descriu retrospectivament 12 casos de pacients que presenten atacs migranyosos, on 9 dels pacients descriuen presentar AA de forma concurrent amb la cefalea migranyosa i 3, prèviament a aquesta (97).

També dona suport a aquesta teoria el fet que, durant intervencions quirúrgiques cerebrals, l'estimulació de l'escorça cerebral temporal pot provocar l'aparició d'al·lucinacions auditives (98).

Així doncs, diferents estudis de diferents vessants mèdiques donen suport a la teoria neuronal, indicant una possible alteració que, a l'estimular-se espontàniament l'escorça auditiva primària (l'anomenat clàssicament Heschl Gyrus), es produeix el fenomen auditiu, tal com si existís un estímul real en absència d'aquest.

Hi ha una evolució d'aquesta teoria (Figura 3), que argumenta que les AAV no només serien degudes a la hiperactivació de l'escorça auditiva primària que es troba en àrees temporals, sinó també a errors en la inhibició cognitiva, suportada per àrees prefrontals, que serien els responsables que les AAV es mantinguessin (99).

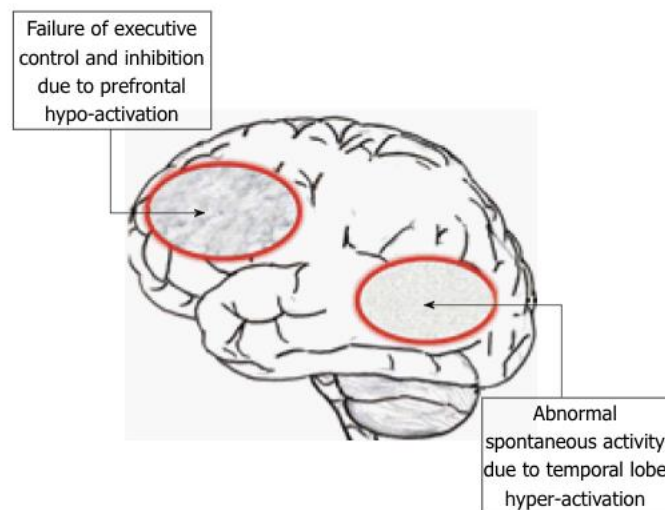


Figura 3. Alteració en les inhibicions prefrontals permetrien que l'activació espontània d'àrees temporals es mantingués (99).

Segons aquesta teoria, el fet que no hi hagi una adequada inhibició és el que provoca més malestar als pacients ja que no tenen un control sobre les veus. I aquesta és la diferència entre individus que presenten AAV amb repercussió deguda a aquest fet i persones sanes amb només el símptoma d'AAV, ja que poden inhibir i no prestar atenció a les AAV, sempre segons aquesta teoria.

D'aquesta manera, el fet que hi intervinguin també processos cognitius, a més de l'estimulació espontània de l'escorça auditiva primària, implica que s'hi poden afegir característiques cognitives pròpies del pacient, en forma de característiques de veus conegudes, de familiars o amb contingut semàntic com per exemple veus que adquirissin un contingut de perjudici o complot contra el pacient (99).

Segons aquesta teoria, si es requerís al pacient que realitzés una altra tasca atencional que impliqués processos auditius, el pacient no podria inhibir les AAV concomitants i el rendiment de l'altra tasca auditiva disminuiria.

Teoria psicològica o cognitiva

Aquesta teoria manté que les AAV serien degudes a malinterpretacions de processos cognitius i, per tant, no són degudes a l'alteració de processos relacionats amb l'alteració d'àrees cerebrals encarregades de la percepció d'estímul auditius.

Hi ha dos teories que es basen en les possibles alteracions cognitives dels pacients com a causant de les AAV: la teoria del discurs intern i la teoria de la malinterpretació de memòries.

Teoria del discurs intern

Frith descriu que si bé les al·lucinacions poden ser degudes a una percepció errònia d'estímul auditius, aquesta teoria no té molta evidència. Si que descriu, però, que "és el pacient el que es parla a ell mateix, però percep les veus vingudes d'algun altre lloc" (100). Alderson-Day i Fernyhough, 2015, el defineixen com una experiència subjectiva de llenguatge en absència d'articulació oberta i audible (101).

Aquesta postulació argumenta que les AAV bé poden ser degudes al discurs intern que poden tenir els pacients. I aquest fet pot ser degut a una activitat dels músculs subvocals o a la participació del bucle fonològic de la memòria de treball.

En la seva obra, Frith descriu estudis en els que es mesuren els potencials elèctrics dels músculs que participen de la parla per avaluar si mentre el pacient no parla presenta aquesta activitat subvocal que pot ser l'origen d'al·lucinacions. També

descriu un estudi de Kinsbourne de 1987 que argumentava que, per evitar les veus, si el pacient mantenia la boca oberta, aquestes no es produïen ja que s'inhibia el possible moviment dels músculs bucals. Els resultats d'aquest estudi: 14 dels 18 pacients reduïen les AAV pel fet d'estar amb la boca oberta.

Frith descriu que les AAV, però, poden aparèixer en absència d'un so detectable o d'activitat muscular. Descriu la hipòtesi que les AAV siguin a causa del bucle articulari de la memòria de treball, útil entre d'altres coses per a emmagatzemar el material verbal i per facilitar sostenir un "discurs intern" que es necessita pel desenvolupament de tasques de memòria de curt termini, com per exemple, la repetició d'un número de telèfon.

Així, aquest discurs intern, que es pot entendre com "la veu petita dins del cap" o "parlar-se cap a un mateix en silenci", es podria entendre que és una "imaginació mental" (102) i així, aquesta atribució errònia, podria ser l'explicació de les AAV en pacients.

Frith acaba definint que si les al·lucinacions són degudes al discurs intern, el problema en si no és la presència d'aquest discurs intern sinó la mala interpretació d'aquest, al atribuir-lo com a extern i no pas propi de la persona.

Teoria de la mala interpretació de les memòries

Una altra possible teoria cognitiva és la que advoca que les AAV serien degudes a malinterpretar records o memòries vívides o intrusives com a percepcions.

Degut a que la fenomenologia de les al·lucinacions és diversa, Waters (103) suggereix que hi ha d'haver una combinació de dèficits que expliquen aquest fenomen:

- Un dels dos dèficits que descriu que estan combinats en l'aparició d'AAV és un dèficit en la inhibició intencionada d'esdeveniments mentals. La inhibició intencionada és un procés cognitiu que permet suprimir continguts cognitius prèviament activats o l'atenció de la consciència cap a aquests. Segons l'autor, les AAV representen la intrusió d'esdeveniments mentals i altres representacions prèviament adquirides a la memòria.

- L'altre dèficit que descriu necessari és la presència d'un dèficit de context de la memòria. Suggereix que els pacients amb esquizofrènia que tenen AA presenten un dèficit al distingir els detalls del context d'aquests records que els permetria distingir bé on comença i acaba un esdeveniment viscut del passat.

Així, la combinació d'un dèficit cognitiu en la delimitació d'un record, i per tant, al no poder reconèixer-lo com a tal, combinat amb un dèficit cognitiu consistent en la no-inhibició intencionada d'aquest, es viuria com a una al·lucinació. Argumenta que aquesta teoria també permet explicar el per què, en moltes ocasions, les veus són conegudes i s'expressen en diferents formes verbals (primera persona, segona persona, parlen entre elles). També permet argumentar el motiu pel qual els pacients no poden suprimir les AA, degut a un error en la inhibició intencionada.

4.2.7 Mètodes experimentals d'estudi de les AAV utilitzant tasques de neuroimatge funcional

Al llarg dels últims anys, la neuroimatge funcional ha sigut el principal mètode per estudiar les activacions cerebrals durant la presència d'al·lucinacions. Els resultats dels diferents estudis, però, mostren troballes contradictòries respecte les àrees cerebrals que s'activen durant la presència d'aquest símptoma tant freqüent i, per tant, no esclareixen quina teoria, si la cognitiva o la neuronal, seria la correcta.

Per a estudiar les al·lucinacions, es poden adoptar dues aproximacions. Per una banda, podem intentar esbrinar quins canvis es produeixen a nivell cerebral quan es presenten les AAV, és a dir, quan un pacient presenta aquest estat. Per fer-ho, s'han de "capturar" els canvis cerebrals en el moment en què es produeixen (durant les pròpies AAV), cosa que es pot aconseguir mitjançant neuroimatge funcional.

Per altra banda, es pot estudiar si hi ha trets distintius en els patrons d'activació cerebral en resposta a diferents tipus d'estímul entre pacients amb al·lucinacions respecte els pacients sense al·lucinacions o els controls sans. Si la teoria neuronal és

certa, en presència simultània d'un estímul auditiu real que faci activar l'escorça auditiva, aquest competirà amb les AAV pels mateixos recursos cerebrals (l'escorça auditiva primària) i per tant, s'observaran canvis en l'activitat d'aquesta zona en comparació amb pacients sense AAV (que només percebrien els estímuls reals).

Estudis que donen suport a la teoria neuronal

- Dierks, 1999 (104).

Estudi realitzat a 3 pacients amb esquizofrènia paranoide amb al·lucinacions que duren entre 10 i 100 segons. Es compara l'activació del Heschl Gyrus en condicions experimentals utilitzant tasques de ressonància magnètica funcional: mentre escolten les al·lucinacions o estímuls acústics a través d'auriculars (text parlat, parla al revés o un to a 2000 Hz). S'objectiva una activació del Heschl Gyrus durant la presència d'al·lucinacions (Figura 4).

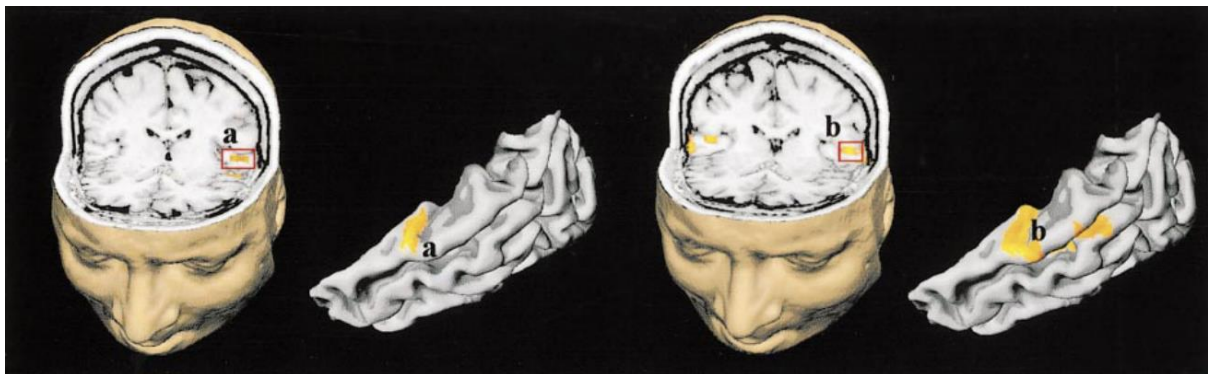


Figura 4. Activació del Heschl Gyrus durant la presència d'al·lucinacions (a) vs estímuls acústics (b)

- Shergill, 2000 (105).

Estudi de 6 pacients amb esquizofrènia i al·lucinacions auditives on objectiven, a través de ressonància magnètica funcional, activacions cerebrals en l'escorça temporal de forma bilateral (zona que comprèn l'escorça auditiva primària) i també al cingulat anterior i frontal inferior entre d'altres.

- Copolov, 2003 (106).

A través de la tècnica de tomografia per emissió de positrons, estudien l'activació cerebral en 8 pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia i al·lucinacions. Observen una

correlació entre la presència d'al·lucinacions i activacions cerebrals en l'escorça auditiva de forma bilateral i regions límbiques, entre d'altres zones.

- Diederer, 2010 (107).

Estudi en 24 pacients amb AAV en els que durant una tasca de ressonància magnètica funcional, s'observa activació cerebral en àrees implicades en llenguatge, de manera bilateral, sobretot al costat dret, durant la presència d'al·lucinacions, on prèviament a l'aparició d'aquestes, s'observa una desactivació del gir parahipocampal. La disfunció (desactivació prèvia a les al·lucinacions) d'aquesta zona, implicada en processos de memòria, argumenten que podria catalitzar una activació inadequada d'àrees de llenguatge.

Estudis que no donen suport a la teoria neuronal

- Silversweig, 1995 (108).

Estudi realitzat en 5 pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia paranoide amb al·lucinacions auditives verbals, utilitzant la tècnica de tomografia d'emissió de positrons. Observen activacions cerebrals en nuclis subcorticals (tàlem, estriat), estructures límbiques (hipocamp sobretot i regions paralímbiques, gir cingulat i parahipocamp), no en l'escorça auditiva.

- Sommer, 2008 (109).

En una mostra de 24 pacients amb els diagnòstics d'esquizofrènia, trastorn esquizoafectiu o trastorn psicòtic no especificat, les activacions que s'observen quan els pacients presenten AAV es troben en àrees frontals inferiors dretes: l'àrea homòloga a Broca, la ínsula de forma bilateral, el gir supramarginal de forma bilateral i el gir temporal superior dret. No es van observar activacions en el gir temporal superior esquerre o l'àrea de Broca així com tampoc en l'escorça auditiva.

Metaanàlisis que donen suport a la teoria neuronal

- Jardri, 2011 (110).

Metaanàlisis d'estudis de ressonància magnètica funcional i tomografia per emissió de positrons, amb una mostra total de 68 pacients amb trastorns de l'espectre de l'esquizofrènia, demostra que hi ha activacions augmentades en àrees fronto-temporals involucrades en la generació de la parla i en la percepció de la parla. També s'observen activacions en el lòbul temporal medial, involucrat en la memòria verbal.

- Khun, 2012 (111).

A aquest estudi, diferencien entre els estudis d' "estat", que comparen els períodes de presència o absència de les al·lucinacions del propi subjecte i els estudis de "tret", que comparen els pacients que experimenten AAV, pacients sense AAV i subjectes sans durant tasques amb material verbal. Conclouen que l'"estat" de presentar AAV s'associa amb àrees implicades en la producció de la parla, és a dir, l'àrea de Broca. Per altra banda, el "tret" distintiu que fa que els humans estiguin predisposats a sentir AAV estaria relacionat amb àrees involucrades en el processament d'estímul auditius i percepció de la parla, l'escorça auditiva.

- Zmigrod 2017 (112).

Metaanàlisis d'estudis que observen que durant les AAV es produeixen activacions en les àrees de Wernicke i Broca, àrees de llenguatge i parla. També observen activacions en l'escorça medial prefrontal, el paracingulat, aspecte que podria donar suport a les teories d'errors en l'atribució d'informació generada per la pròpia persona, identificant aquesta com a externa.

Estudis que descriuen la competició de recursos cerebrals en la presentació simultània d'al·lucinacions i estímuls auditius externs.

- Plaze, 2006 (113).

Estudi de 15 pacients amb esquizofrènia i al·lucinacions auditives que utilitzant una tasca d'escolta de frases durant la ressonància magnètica funcional, intenta esbrinar quina activació hi haurà a l'escorça auditiva en presència d'AAV mentre que

simultàniament, els pacients escolten frases per auriculars. Conclouen que, com més puntuació en les escales que avaluen les al·lucinacions, i per tant, més afectació per part de les al·lucinacions, menys activacions s'observen a la regió temporal superior esquerra, donant suport a la teoria neuronal.

- Ford, 2009 (114).

Aquest estudi inclou una mostra de 106 pacients amb esquizofrènia, 66 dels quals amb al·lucinacions i 40 sense al·lucinacions. També demostren la competició de recursos cerebrals per diferents estímuls. Observen que en els pacients amb al·lucinacions, en presència d'un estímul auditiu extern al mateix temps, hi ha una menor activació cortical de l'escorça auditiva primària en comparació als pacients sense al·lucinacions.

Metaanàlisis que donen suport a la teoria de la competició per recursos cerebrals.

- Kompus 2011 (115).

Metaanàlisi per avaluar la paradoxa per la qual pacients amb al·lucinacions auditives presenten una activació o desactivació de l'escorça auditiva, segons si hi ha un estímul auditiu extern o no. Inclouen 11 estudis i observen que hi ha un increment d'activació de l'escorça auditiva primària en absència d'estímul auditiu extern però una disminució en presència d'estímuls auditius externs.

Conclouen que aquesta "paradoxa", pot estar causada per un biaix atencional respecte informació generada internament i un error en inhibició dels estímuls i del processament auditiu.

4.3 Justificació

L'avenç en l'atenció dels pacients en salut mental implica la personalització d'aquesta segons cada pacient, i per tant, segons cada presentació clínica, que és diferent en cada persona. D'aquesta forma, tal i com proposa la classificació RDOC, una manera és estudiar específicament cada símptoma per llavors, poder tractar-lo de millor forma si es coneixen les bases fisiopatològiques d'aquests.

La neuroimatge funcional ha sorgit com el mètode principal per investigar les bases cerebrals de les veus en l'esquizofrènia. Ha pogut de forma específica provar les dues versions de la teoria de que les veus són degudes a l'activitat anormal en l'escorça auditiva.

Tanmateix, els resultats han sigut conflictius i el problema no ha estat clarament resolt ni pels més de vint estudis individuals ni pels metaanàlisis. Un altre problema és que sovint les mides de les mostres han estat petites o molt petites. Aquests fets assenyalen la necessitat clara per a fer nous estudis amb una mida de mostra amb la potència adequada per a detectar els canvis rellevants.

Aleshores, ens preguntem si utilitzant tasques de ressonància magnètica funcional podem esclarir quin és l'origen de les al·lucinacions auditives verbals.

Per una banda, hi ha estudis que han demostrat que mentre hom té l'experiència d'al·lucinar i sentir AAV, s'activa l'escorça auditiva primària. Per altra banda, altres estudis ho descarten. També hi ha estudis en la literatura científica que mostren que pel fet de presentar al·lucinacions auditives, quan al mateix temps es presenten estímuls auditius reals, aquestes competeixen per l'escorça auditiva primària i s'observen activacions disminuïdes.

El primer estudi d'aquesta tesi, doncs, intenta capturar quines àrees cerebrals s'activen durant l'experiència al·lucinatòria. Per a fer-ho, durant la realització d'una tasca de ressonància magnètica funcional, els pacients hauran d'indicar el moment

exacte en què tenen AAV per observar, durant l'adquisició d'imatges en aquests moments, quines àrees s'activen.

Pel que fa al segon estudi d'aquesta tesi, es basa en observacions prèvies de disminució de l'activitat de l'escorça auditiva en resposta a estímuls auditius en pacients amb AAV. En el nostre paradigma, els pacients sentiran àudios a través d'auriculars en forma de paraules, frases o parla no intel·ligible, i esperem que presentin una disminució d'activació en l'escorça auditiva deguda a la competició entre les al·lucinacions i l'estimulació auditiva en la mateixa àrea cerebral. Una vegada més l'estudi pretén utilitzar una mostra suficient per a poder donar resultats sòlids.

Finalment, la tesi també reporta un estudi que explora a nivell neuropsicològic la qüestió respecte al fet que les al·lucinacions auditives tenen un component perceptual. La teoria neuronal o perceptiva fa una predicció al nivell conductual: aquesta predicció és que si un individu experimenta una al·lucinació auditiva en el moment en què ha de valorar altres estímuls auditius similars, és a dir parla real, es produirà un efecte d'interferència o distracció entre els dos que provocarà un processament defectuós de l'estímul extern. Això és el que esperem observar al tercer estudi.

Per a desenvolupar els estudis d'aquesta tesi, el nostre grup d'investigació va considerar imprescindible que els pacients participants tinguessin una alta probabilitat de presentar al·lucinacions auditives durant les tasques de cada un dels estudis. Per tant, la mostra de pacients al·lucinadors que formen part d'aquesta tesi està conformada per pacients amb al·lucinacions contínues al llarg del dia.

5. Hipòtesis

La hipòtesi general d'aquesta tesi doctoral és que les al·lucinacions auditives verbals en pacients amb esquizofrènia s'explicarien amb la teoria neuronal-perceptiva.

Hipòtesi estudi I

La presència d'al·lucinacions auditives verbals en pacients amb esquizofrènia activarà l'escorça cerebral auditiva igual que ho fa la percepció de parla real. El patró d'activació cerebral serà similar a l'observat en pacients sense AAV quan escolten parla real.

Hipòtesi estudi II

Els pacients amb esquizofrènia amb AAV presentaran una disminució de les activacions de l'escorça cerebral auditiva durant una tasca d'escoltar parla en forma de paraules, frases o parla no intel·ligible degut a la interferència d'ambdós estímuls en aquesta zona cerebral respecte a pacients sense AAV i controls sans.

Hipòtesi estudi III

Els pacients amb esquizofrènia amb AAV mostraran un rendiment pitjor que els pacients sense al·lucinacions en una tasca que requereix la detecció de la parla real. En concret no seran capaços de repetir tantes paraules del discurs que han sentit de forma tan acurada com els pacients sense al·lucinacions i els controls sans en la tasca anomenada "shadowing task".

6. Objectius

L'objectiu general d'aquesta tesis doctoral és examinar el model “perceptiu-neuronal” de les al·lucinacions auditives verbals.

Objectiu Estudi I

En el primer estudi l'objectiu és avaluar les diferències entre les activacions cerebrals durant l'experiència d'al·lucinacions auditives verbals en pacients amb esquizofrènia i les activacions degudes a sentir “parla real” de característiques similars a les veus de cada pacient.

Objectiu Estudi II

En el segon estudi l'objectiu és estudiar la proposta que estableix que els pacients amb esquizofrènia i al·lucinacions auditives presenten una disminució de l'activitat de l'escorça cerebral auditiva en resposta a estímuls de parla real, respecte a pacients amb la mateixa patologia sense al·lucinacions auditives i controls sans.

Objectiu Estudi III

L'objectiu del tercer estudi és examinar si les AAV en pacients amb esquizofrènia interfereixen en l'execució d'una tasca de percepció auditiva, “shadowing task”, en comparació amb pacients amb esquizofrènia sense AAV i controls sans.

7. Material, mètodes i resultats

Article I:

Títol: Les al·lucinacions auditives activen regions del llenguatge i de la memòria verbal a curt termini, però no regions auditives del cervell.

Introducció

Els mecanismes cerebrals subjacents a les al·lucinacions verbals auditives (AAV) a l'esquizofrènia poden ser investigats usant imatge funcional, particularment per mitjà de l'anomenada tècnica de captura de símptomes, en què es compara l'activitat quan els pacients experimenten AAV amb períodes en els que no ho fan. Hi ha estudis amb resultats heterogenis pel que fa a la participació de l'escorça auditiva en les AAV.

Metodologia

En aquest estudi desenvolupem una versió modificada del paradigma de captura de símptoma on els pacients no només pressionen un botó en resposta a escoltar una AAV sinó també en resposta a mostres de parla real amb característiques semblants a les AAV. Es van reclutar 15 pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia o trastorn esquizoafectiu amb AAV gairebé contínues i un grup control amb 15 pacients sense AAV aparellats en sexe, edat, i simptomatologia general.

Resultats

Els pacients de l'estudi amb AAV no van mostrar activació de l'escorça auditiva durant l'experiència d'AAV; en canvi, l'activació es va veure a les àrees de Wernicke i Broca i les seves àrees homòlogues dretes, així com també a la circumvolució precentral i l'àrea motora suplementària. Per contra, escoltar la parla real va produir una activació marcada al llarg de l'escorça temporal superior i en altres àrees de processament de llenguatge. Aquest darrer patró d'activació va ser semblant en els 15 pacients sense AAV.

Discussió

Una manca d'activació de l'escorça auditiva durant l'experiència d'AAV, en circumstàncies on la parla real ho fa, sembla descartar la teoria neuronal que argumenta que els mecanismes de percepció auditiva estan alterats i són els causants

de les AAV. El patró d'activacions trobat tampoc no va suggerir que l'experiència d'AAV estigui relacionada amb records autobiogràfics. L'experiència d'AAV sí que activa àrees de llenguatge i àrees no perceptives que s'activen igualment durant l'escolta de parla real i obren la possibilitat a la teoria cognitiva del discurs intern com a causant de les AAV.



OPEN

Auditory hallucinations activate language and verbal short-term memory, but not auditory, brain regions

Paola Fuentes-Claramonte^{1,2}, Joan Soler-Vidal^{1,2,3,4}, Pilar Salgado-Pineda^{1,2}, María Ángeles García-León^{1,2}, Nuria Ramiro⁵, Aniol Santo-Angles¹, María Llanos Torres⁶, Josep Tristany⁷, Amalia Guerrero-Pedraza⁴, Josep Munuera⁸, Salvador Sarró^{1,2}, Raymond Salvador^{1,2}, Wolfram Hinzen^{9,10}, Peter J. McKenna^{1,2}✉ & Edith Pomarol-Clotet^{1,2}

Auditory verbal hallucinations (AVH, 'hearing voices') are an important symptom of schizophrenia but their biological basis is not well understood. One longstanding approach proposes that they are perceptual in nature, specifically that they reflect spontaneous abnormal neuronal activity in the auditory cortex, perhaps with additional 'top down' cognitive influences. Functional imaging studies employing the symptom capture technique—where activity when patients experience AVH is compared to times when they do not—have had mixed findings as to whether the auditory cortex is activated. Here, using a novel variant of the symptom capture technique, we show that the experience of AVH does not induce auditory cortex activation, even while real speech does, something that effectively rules out all theories that propose a perceptual component to AVH. Instead, we find that the experience of AVH activates language regions and/or regions that are engaged during verbal short-term memory.

Auditory verbal hallucinations (AVH) are a major symptom of schizophrenia, estimated to occur in around 70% of patients¹. While the clinical features of the phenomenon are well established—AVH may be single or multiple, are often but not always derogatory, and may be experienced inside or outside the head (or both)²—the mechanism or mechanisms underlying them remain obscure.

Theoretical approaches to AVH include so-called 'cognitive' models, which argue that they are a manifestation of non-perceptual processes, for example inner speech that fails to be labeled as internally generated³, or memories whose vividness and/or intrusiveness leads them to be misinterpreted as perceptions^{4,5}. The other main approach, the 'neurological' or 'perceptual' model, proposes that AVH are in some sense genuinely perceptual in nature. In its simplest form this approach dates back to the beginning of the twentieth century as the idea that they are due to pathological ('irritative') neuronal activity in the auditory cortex⁶. A current version of this approach proposes that, in addition to there being such a 'bottom-up' abnormal perceptual process, 'top-down' influences on perception act to confer additional features on AVH, leading them to be interpreted as the voices of family, friends or people involved in a conspiracy against the patient, etc⁷.

Complex perceptual experiences are known to occur in neurological disorders such as epilepsy and migraine, and electrical stimulation of the temporal lobe cortex in patients undergoing brain surgery can also result in auditory experiences up to and including speech⁸. Beyond such clinical observations, the neurological/perceptual model of AVH is testable using functional imaging, specifically the symptom capture paradigm, which compares brain activations at times when hallucinating patients hear a voice (which they typically signal by a button press) to periods when the voices are silent. Several studies of this type^{9–12} have found evidence of AVH-related activations in the superior temporal cortex, the posterior part of which contains the primary auditory cortex (Heschl's

¹FIDMAG Hermanas Hospitalarias Research Foundation, C/ Dr. Antoni Pujadas 38, 08830 Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Spain. ²CIBERSAM, Madrid, Spain. ³Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain. ⁴Benito Menni Complex Asistencial en Salut Mental, Sant Boi de Llobregat, Spain. ⁵Hospital de Sant Rafael, Barcelona, Spain. ⁶Hospital Mare de Déu de la Mercè, Barcelona, Spain. ⁷Hospital Sagrat Cor de Martorell, Barcelona, Spain. ⁸Hospital de Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain. ⁹ICREA (Institutió Catalana de Recerca i Estudis Avançats), Barcelona, Spain. ¹⁰Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain. ✉email: mckennapeter1@gmail.com

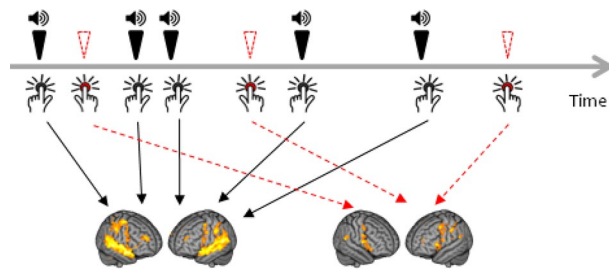


Figure 1. Overview of the experimental paradigm. Throughout the 10 min, 10 s scanning period, participants pressed a button with their right index finger when they experienced an auditory hallucination (red), and with their left index finger when real speech was presented through headphones (black).

gyrus). Others, however, have not found auditory cortex activation¹³, or found activation only in a very small cluster (11 voxels)¹⁴ or activation which appeared to be localized to temporal lobe white matter¹⁵.

We employed a novel variant of the symptom capture paradigm and 3 T fMRI to examine 30 right-handed adult patients with a DSM-5 diagnosis of schizophrenia or schizoaffective disorder (see “Methods” for diagnostic and exclusion criteria). Fifteen of these patients (the AVH + group) reported experiencing AVH nearly continually. The remaining 15 patients (the AVH- group) had been free of AVH for at least six months. The two groups were matched for age ($t = 1.53$, $p = 0.14$), sex ($\chi^2 = 0.75$, $p = 0.39$), and premorbid IQ, as estimated using a word pronunciation test ($t = 0.25$, $p = 0.81$) (see “Methods” and Supplementary Table S1).

During the functional run (lasting 10 min 10 s) the AVH + patients were instructed to press a button with their right index finger each time they heard a voice (frequency of button press during scanning ranged from 5 to 174 times, mean 43.53, SD = 49.20, median = 23). During the same run 40 randomly timed examples of real speech were also delivered to both ears via MRI-compatible headphones, to which the patients had to respond with the left index finger (see Fig. 1). The real speech was individually tailored to be similar in form to each patient’s AVH. To achieve this, prior to scanning the patients were asked to repeat out loud what their voices said, as they heard them, over a 5-min period, and their verbatim responses were tape-recorded and transcribed (for more details, see “Methods”). Examples, which took the form of single words, short phrases or sentences such as ‘The good boy’ or ‘You will change the world’, were then recorded for presentation during scanning in a neutral voice by an individual of the same gender of the hallucinated voice, as reported by each patient. The real speech stimuli were separated by random intervals ranging from 3 to 30 s (mean = 14.94 s, SD = 7.06); stimulus duration ranged from 0.53 to 3.22 s (mean = 1.33, SD = 0.67).

The AVH- patients performed the second part of the fMRI task only. The real speech stimuli presented to these patients were the same as the ones presented to AVH + patients: for each patient, the stimuli that were used were taken from an AVH + patient who was as similar as possible in terms of age, sex and estimated premorbid IQ.

Results

Activations in response to AVH and real auditory stimuli. Findings using whole brain, voxel-based analyses, with an initial threshold of $z = 3.1$ ($p < 0.001$) and cluster-corrected for multiple comparisons at $p < 0.05$, are shown in Fig. 2 (for full details of the data analysis see “Methods”; MNI coordinates for all clusters are given in Supplementary Table S2). As a group, the AVH + patients showed no activation in most of the superior temporal cortex when they experienced AVH, including its posterior portion which contains the primary auditory cortex (Heschl’s gyrus). The only exception was a bilateral cluster in the extreme posterior superior temporal gyrus and the adjacent supramarginal gyrus, which on the left includes the regions usually identified as Wernicke’s area.

Experience of AVH was, however, associated with activations in circumscribed regions outside the temporal lobe. As well as Wernicke’s area and its right homologue, these included the bilateral inferior frontal gyrus (Broca’s area and its right homologue), the precentral gyrus and the supplementary motor area, both bilaterally.

In contrast, when hearing real speech, the AVH + patients showed activation along the length of the superior temporal cortex bilaterally, as well as in areas outside this (see Fig. 2, panel B). The extra-temporal areas activated largely overlapped with, but were more extensive than, the regions activated by experience of hallucinations. Activations in response to hearing real speech were closely similar in the AVH- patients (see Fig. 2, panel C and Supplementary Table S3).

Region of interest analysis in hallucinators. We further explored the AVH + patients’ responses to hallucinated and real speech using time series plots of activation in anatomically-defined regions of interest (ROIs) (using the Harvard–Oxford Cortical Structural Atlas: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Atlases>) in regions where activation was found in the two conditions. As shown in Fig. 3, Heschl’s gyrus was robustly activated in response to real speech, but activation barely rose above baseline in response to AVH. In contrast, activation levels for both real speech and AVH were similar in the two regions generally accepted as comprising Broca’s area, the left inferior frontal gyrus, pars opercularis and pars triangularis, and in its homologue on the right. This was also the case for the anterior and posterior portions of the supramarginal gyrus, which on the left overlap with Wernicke’s area¹⁶. Finally, activations were similar for AVH and real speech in the precentral gyrus and supple-

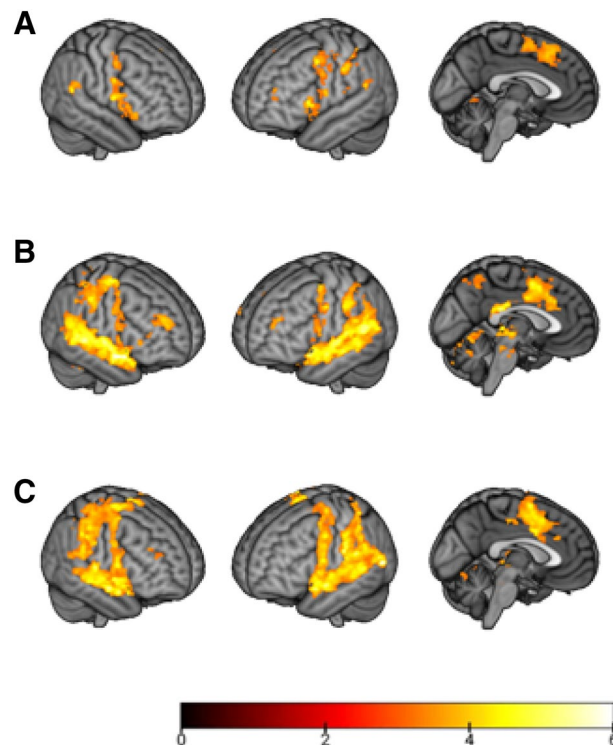


Figure 2. Group activation maps for experience of auditory hallucinations (A) and real speech (B) in 15 hallucinating patients. Activations to real speech in 15 non-hallucinating patients are shown in row (C). Colour bar depicts Z values.

mentary motor area; these activations may have reflected the effect of button-pressing, but the ventral premotor cortex has also been suggested to play a role in speech perception^{17–19}.

Examination of possible interfering effects of real auditory stimuli on activations to AVH. Given that the design of the study meant that AVH occurred in the same blocks as the presentation of real auditory stimuli, it needs to be considered whether auditory cortex activations produced by real speech might have obscured activations to AVH occurring very soon afterwards. As a first test of this, we measured the correlation between the regressors for AVH and real speech in the individual GLMs in our first-level model. In all cases, this was close to zero or negative (mean = -0.14 , range = $+0.04$ to -0.48). This finding does not suggest that temporal co-occurrence between AVH and the real speech stimuli was playing an important role.

Secondly, we ran an additional analysis to minimize any interfering effects of auditory stimuli on AVH-related activations occurring very shortly afterwards. At the first level, we defined three regressors: real auditory stimuli, hallucinations occurring more than 10 s after a preceding auditory stimulus, and hallucinations occurring up to 10 s after a preceding auditory stimulus (a 10-s separation was chosen based on the time-series plots shown in Fig. 3, which indicate that activation linked to real auditory stimuli had returned to baseline levels after this interval). The last regressor was considered a nuisance regressor. Motion regressors were also included as covariates, as in the original model. At the second level, we examined activations to AVH occurring more than 10 s after a preceding auditory stimulus with a one-sample t-test ($p < 0.05$, cluster-corrected, with a cluster-defining threshold of $z > 3.1$).

The findings are shown in Supplementary Figure S1 and Supplementary Table S4; the pattern of activation remained similar, although with smaller cluster sizes reflecting the smaller number of events captured, and the auditory cortex continued to be uninvolved. As in the original analysis, we found a small cluster of activation in the extreme posterior superior temporal gyrus, in this case only in the right hemisphere, roughly overlapping with Wernicke's area right homologue.

Discussion

Contradicting several earlier studies using the symptom capture paradigm^{10–12} as well as meta-analyses of such studies^{20–22}, we found nothing to suggest that the experience of AVH is associated with auditory cortex activation. This failure, coupled with the fact that perception of formally similar real speech strongly activated a large expanse of the superior temporal cortex, would seem to exclude theoretical approaches to AVH in schizophrenia that invoke abnormal neuronal activity in the auditory cortex.

This then implies that some version of the cognitive model of AVH must be correct. It should be noted that the findings of our study make one theory of this type—that AVH are misinterpreted vivid/intrusive

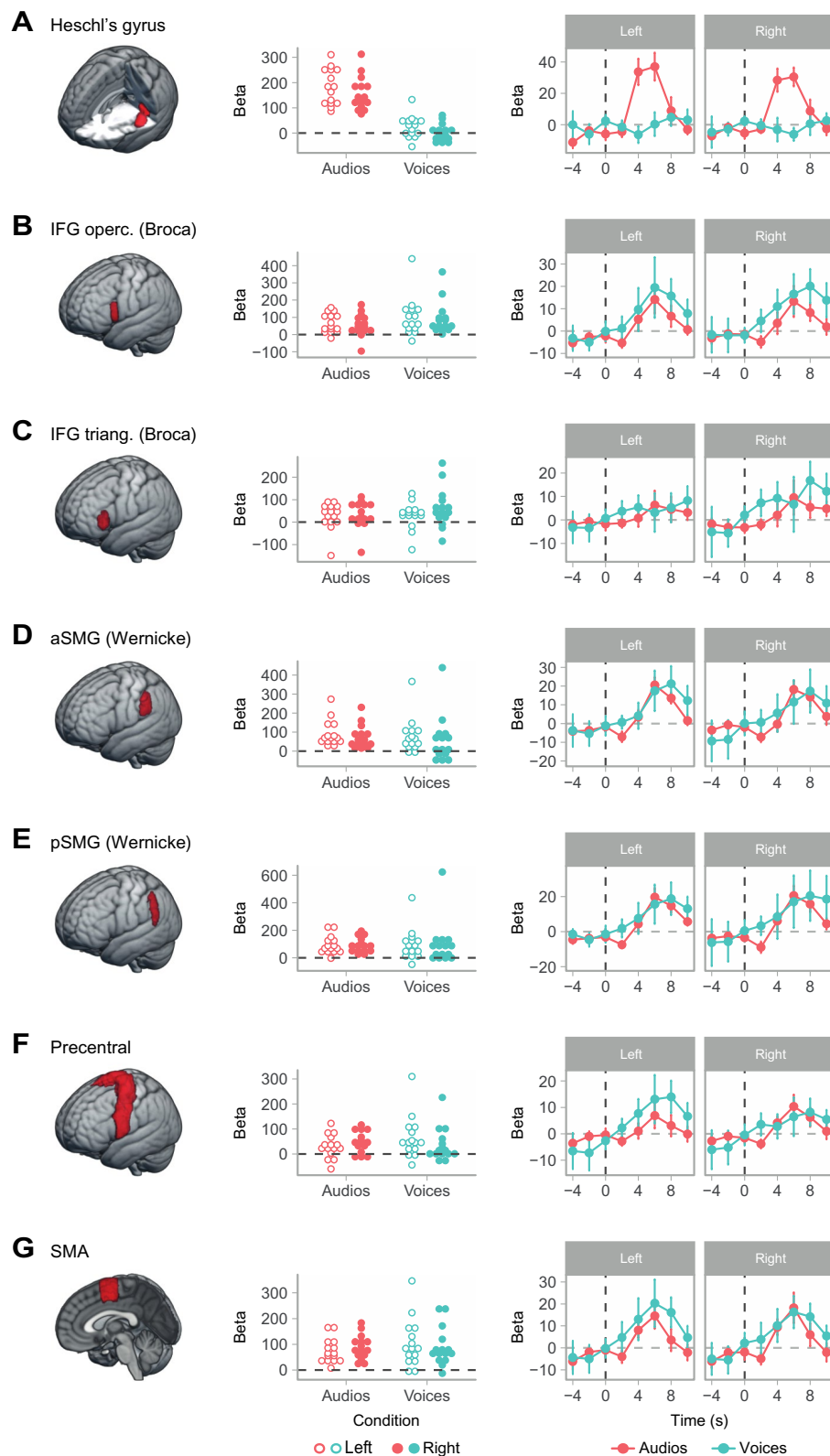


Figure 3. Task-related activation in anatomically-defined ROIs for auditory perception, language processing and motor regions. Dot plots show individual mean activation levels (beta values) for real auditory stimuli and AVH in Heschl's gyrus (**A**), the inferior frontal gyrus, pars opercularis (**B**), the inferior frontal gyrus, pars triangularis (**C**), the anterior portion of the supramarginal gyrus (**D**), the posterior supramarginal gyrus (**E**), the precentral gyrus (**F**) and the supplementary motor area (**G**). Time-series plots show group signal change in the same ROIs relative to the region's average, in the time window spanning 4 s before to 10 s after stimulus presentation (estimated stimulus occurrence time in the case of AVH).

memories—unlikely. The brain functional correlates of the conscious re-experiencing of memories, or autobiographical recall, are well established²³ and prominent among them are activations in two midline cortical regions, the medial frontal cortex and the posterior cingulate gyrus/precuneus. These two areas are a key part of the default mode network, a set of brain regions that typically de-activate during the performance of most cognitive tasks²⁴; autobiographical recall is one of a small number of tasks that have been found to activate rather than de-activate this network²⁵. There was no hint of a default mode network pattern of activation in response to AVH in our study. Nor have meta-analyses of symptom capture studies suggested such an activation pattern^{20–22}.

We did find activations outside the temporal lobe during experience of AVH: these involved Wernicke's area and its right homologue, Broca's area and its right homologue, and the precentral gyrus and supplementary motor area bilaterally. While, as noted above, activations in motor areas may simply have reflected the act of button-pressing, our finding of activations in Broca's and Wernicke's areas (and perhaps also the activations in the ventral premotor cortex, which has been considered to play a role in speech perception^{17–19}) could be taken to suggest that the experience of AVH involves mechanisms that normally participate in the processing of speech. Given the lack of accompanying auditory cortex activation, this would presumably be at the level of decoding of the linguistic properties of speech rather than its initial detection and analysis of its auditory perceptual qualities.

There is also another possible interpretation of the pattern of AVH-related activations we found. Based on functional imaging studies^{26–30}, Broca's area, the precentral cortex and the supplementary motor area are regarded as core regions subserving working memory, specifically its verbal non-executive component, the articulatory or phonological loop. Interestingly, a further region is implicated in verbal short-term memory, the left supramarginal gyrus, which has been argued to fulfil the temporary storage or 'buffering' function of the articulatory/phonological loop³¹. This region was also activated in our study, as part of the cluster of activation in Wernicke's area (which includes the supramarginal gyrus according to current views¹⁶). Since verbal short-term memory equates to some extent with the concept of inner speech³², our findings could therefore be interpreted as providing support for Frith's³ mislabelled inner speech theory of AVH.

Our findings pertain to AVH as experienced by patients with schizophrenia. However, it is now well documented that around 6% of healthy adults also report having experienced AVH³³. To date, two symptom capture studies have examined the functional imaging correlates of AVH in such 'healthy voice hearers'. Using whole brain analysis in seven AVH-experiencing individuals, Linden et al³⁴ found a pattern of activations that was not dissimilar to the one we found, in that it included Broca's and Wernicke's areas and their right homologues; however, regions of the prefrontal, parietal and temporal lobe cortex were also activated. Interestingly, the temporal lobe activation did not appear to involve the primary auditory cortex but rather the superior temporal sulcus and the planum temporale, which lies immediately posterior to Heschl's gyrus. Rather differently, Diederen et al³⁵ examined 21 healthy voice hearers and 21 matched hallucinating patients with schizophrenia or other psychotic disorders. Examination of ROIs previously reported to be involved in the experience of AVH revealed evidence of bilateral superior temporal gyrus activation in the two groups combined, with no differences between the psychotic and healthy individuals in a conjunction analysis.

Some limitations of the study need to be acknowledged. Like most functional imaging studies of schizophrenia, it was carried out on patients who were receiving antipsychotic drug treatment. Also, the design of the study meant that activations attributable to the act of button pressing could not be separated from those due to experience of AVH. A final potential confound arises from the design of the study, which measured activations to both AVH and real auditory stimuli in the same scanning session, and is a departure from previous studies. This design meant that any particularly long-lasting AVH would have had the capacity to affect and interfere with the baseline. While we took precautions to avoid this possibility, using a regressor for AVH events in the first-level GLM (2.33 s) that was longer than the mean duration of AVHs based on the pre-scanning interview (1.33 s), this might not have been sufficient to avoid such interfering effects all of the time. Further studies examining AVH and real auditory stimuli in different blocks would accordingly be desirable to confirm the present study's findings.

Methods

Participants. The final samples of AVH+ and AVH− patients were drawn from a larger sample of patients with schizophrenia/schizoaffective disorder (see Supplementary Information for reasons for exclusion of patients from the two groups). They were recruited from four different hospitals in the metropolitan area of Barcelona, Spain (Benito Menni CASM, Hospital de Sant Rafael, Hospital Sagrat Cor de Martorell, Hospital Mare de Déu de la Mercè). Diagnosis was made by means of structured psychiatric interview and review of case notes. Patients were excluded if they (a) were younger than 18 or older than 65 years, (b) had a history of brain trauma or neurological disease, and (c) had shown alcohol/substance abuse within 12 months prior to participation. We included one patient with daily cannabis use who did not show evidence of abuse/dependence. Patients with an estimated premorbid IQ and/or current IQ (see below) < 70 were excluded from the study. All patients were taking antipsychotic medication.

All participants gave written informed consent prior to participation. All the study procedures complied 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. The study was approved by the local hospital ethics committee (Comité Ético de Investigación Clínica, CEIC), of Hospital Benito Menni, which has responsibility for all the hospitals involved. The participants did not receive any economic compensation.

Clinical assessment. AVH severity was assessed with the Psychotic Symptom Rating Scale auditory hallucinations subscale (PSYRATS-H)³⁶. This subscale consists of a semi-structured interview with 11 items referring to frequency, duration, controllability, loudness, location severity and intensity of distress; amount and degree of negative content; beliefs about the origin of voices; and disruption caused by the AVH. Premorbid IQ was

estimated using the Word Accentuation Test (Test de Acentuación de Palabras, TAP^{37,38}): this requires pronunciation of low-frequency Spanish words whose accents have been removed. Current IQ was estimated using four subtests from the WAIS-III (Vocabulary, Similarities, Matrix reasoning and Block Design). All assessments took place within 1 week of the scanning session.

Task and stimuli. Prior to the scanning session, participants experiencing AVH were interviewed to obtain samples of their AVH content. In a quiet environment over a period of five minutes, they were asked, whenever they experienced an instance of AVH, to repeat its content out loud. What they said was tape-recorded and transcribed by the interviewer. Additional samples were obtained by asking the participants to report the content of AVH experienced earlier that day or in the past days. Qualitative features such as tone, or the voice being male or female, were also registered. After each interview, five of the provided examples were randomly selected and recorded either in a male or female voice, as indicated by the participant, to be presented as individually tailored auditory stimuli during the symptom capture task. Stimuli were recorded and normalized to a 60-dB intensity with the Praat software (<http://www.fon.hum.uva.nl/praat/>), which was also used to remove silence periods at the beginning and end of each recording.

During scanning, auditory stimuli were presented via MRI-compatible headphones. To keep visual stimulation similar for all patients, the task was performed with eyes open, while viewing a grey screen via MRI-compatible goggles (VisuaStim, Resonance Technology, Northridge, CA, USA). Responses were registered with MRI-compatible response grips (NordicNeuroLab, Bergen, Norway).

Image acquisition and analysis. Images were acquired with a 3 T Philips Ingenia scanner (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands). Functional data were acquired using a T2*-weighted echo-planar imaging (EPI) sequence with 310 volumes and the following acquisition parameters: TR = 2000 ms, TE = 30 ms, flip angle = 70°, in-plane resolution = 3.5 × 3.5 mm, FOV = 238 × 245 mm, slice thickness = 3.5 mm, inter-slice gap = 0.75 mm. Slices (32 per volume) were acquired with an interleaved order parallel to the AC-PC plane. We also acquired a high-resolution anatomical volume with a FFE (Fast Field Echo) sequence for anatomical reference and inspection (TR = 9.90 ms; TE = 4.60 ms; Flip angle = 8°; voxel size = 1 × 1 mm; slice thickness = 1 mm; slice number = 180; FOV = 240 mm).

Preprocessing and analysis were carried out with the FEAT module included in the FSL (FMRIB Software Library) software³⁹. The first 10 s (5 volumes) of the sequence, corresponding to signal stabilization, were discarded. Preprocessing included motion correction (using the MCFLIRT algorithm), co-registration, and normalization to a common stereotactic space (MNI, Montreal Neurological Institute template). For accurate registration, a two-step process was used. First, brain extraction was applied to the structural image, and the functional sequence was registered to it. Then the structural image was registered to the standard template. These two transformations were used to finally register the functional sequence to the standard space. Before group analyses, normalized images were spatially filtered with a Gaussian filter (FWHM = 5 mm). To minimize unwanted movement-related effects, individuals with an estimated maximum absolute movement > 3.0 mm or an average absolute movement > 0.3 mm were excluded from the study.

Statistical analysis was performed by means of a General Linear Model (GLM) approach. A first regressor was defined with onset times for auditory stimuli, with duration set, for each subject, as their mean reaction time (RT, calculated as time elapsed between stimulus onset and button press) plus 2 SDs. This duration was set to encompass the presentation of the auditory stimulus and the motor response. Mean duration for this regressor was 2.33 s (SD = 0.94 s). For patients with AVH, we also defined a second regressor corresponding to AVH occurrence. AVH onset times were set by subtracting stimulus duration (mean RT + 2*SD) to button-press times signaling AVH occurrence, with the same duration as the auditory stimuli. Responses made less than 1 s apart were considered to belong to the same AVH instance. Motion parameters obtained from realignment were also included as nuisance covariates.

GLMs were fitted to generate individual activation maps for auditory stimuli and for AVH occurrence (the last only in the AVH-experiencing group). Second level (group) analyses were performed within the FEAT module by means of mixed-effects GLMs⁴⁰, to obtain mean activation maps for each group with one-sample t-tests. All statistical tests were carried out at the cluster level with a corrected $p < 0.05$ using Gaussian random field methods, with a threshold of $z = 3.1$ ($p < 0.001$) to define the initial set of clusters.

Data availability

The data sets generated during and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Received: 3 February 2021; Accepted: 31 August 2021

Published online: 23 September 2021

References

- McCarthy-Jones, S. *Hearing Voices: The Histories, Causes and Meanings of Auditory Verbal Hallucinations* (Cambridge University Press, 2012).
- Nayani, T. H. & David, A. S. The auditory hallucination: A phenomenological survey. *Psychol. Med.* **26**, 177–189 (1996).
- Frith, C. D. *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia* (Taylor & Francis, 1992).
- Waters, F. A., Badcock, J. C., Michie, P. T. & Maybery, M. T. Auditory hallucinations in schizophrenia: Intrusive thoughts and forgotten memories. *Cogn. Neuropsychiatry* **11**, 65–83 (2006).
- Jones, S. R. Do we need multiple models of auditory verbal hallucinations? Examining the phenomenological fit of cognitive and neurological models. *Schizophr. Bull.* **36**, 566–575 (2010).

6. Kraepelin, E. *Dementia Praecox and Paraphrenia* (trans. R.M. Barclay, 1919) (Livingstone, 1913).
7. Hugdahl, K. Auditory hallucinations: A review of the ERC “VOICE” project. *World J. Psychiatry* **5**, 193–209 (2015).
8. Penfield, W. & Perot, P. The brain's record of auditory and visual experience. A final summary and discussion. *Brain* **86**, 595–696 (1963).
9. Dierks, T. *et al.* Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron* **22**, 615–621 (1999).
10. Shergill, S. S., Brammer, M. J., Williams, S. C., Murray, R. M. & McGuire, P. K. Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Arch. Gen. Psychiatry* **57**, 1033–1038 (2000).
11. Copolov, D. L. *et al.* Cortical activation associated with the experience of auditory hallucinations and perception of human speech in schizophrenia: A PET correlation study. *Psychiatry Res.* **122**, 139–152 (2003).
12. Diederer, K. M. *et al.* Deactivation of the parahippocampal gyrus preceding auditory hallucinations in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* **167**, 427–435 (2010).
13. Silbersweig, D. A. *et al.* A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* **378**, 176–179 (1995).
14. Sommer, I. E. *et al.* Auditory verbal hallucinations predominantly activate the right inferior frontal area. *Brain* **131**, 3169–3177 (2008).
15. Raj, T. T. *et al.* Reality of auditory verbal hallucinations. *Brain* **132**, 2994–3001 (2009).
16. Binder, J. R. Current controversies on Wernicke's area and its role in language. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **17**, 58 (2017).
17. Hickok, G., Houde, J. & Rong, F. Sensorimotor integration in speech processing: Computational basis and neural organization. *Neuron* **69**, 407–422 (2011).
18. Glanz Iljina, O. *et al.* Real-life speech production and perception have a shared premotor-cortical substrate. *Sci. Rep.* **8**, 8898 (2018).
19. Musch, K., Himberger, K., Tan, K. M., Valiante, T. A. & Honey, C. J. Transformation of speech sequences in human sensorimotor circuits. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* **117**, 3203–3213 (2020).
20. Kuhn, S. & Gallinat, J. Quantitative meta-analysis on state and trait aspects of auditory verbal hallucinations in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **38**, 779–786 (2012).
21. Jardri, R., Pouchet, A., Pins, D. & Thomas, P. Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A coordinate-based meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* **168**, 73–81 (2011).
22. Zmigrod, L., Garrison, J. R., Carr, J. & Simons, J. S. The neural mechanisms of hallucinations: A quantitative meta-analysis of neuroimaging studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **69**, 113–123 (2016).
23. Svoboda, E., McKinnon, M. C. & Levine, B. The functional neuroanatomy of autobiographical memory: A meta-analysis. *Neuropsychologia* **44**, 2189–2208 (2006).
24. Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R. & Schacter, D. L. The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1124**, 1–38 (2008).
25. Spreng, R. N., Mar, R. A. & Kim, A. S. The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: A quantitative meta-analysis. *J. Cogn. Neurosci.* **21**, 489–510 (2009).
26. Paulesu, E., Frith, C. D. & Frackowiak, R. S. The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature* **362**, 342–345 (1993).
27. Smith, E. E. & Jonides, J. Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* **283**, 1657–1661 (1999).
28. Henson, R. N., Burgess, N. & Frith, C. D. Recoding, storage, rehearsal and grouping in verbal short-term memory: An fMRI study. *Neuropsychologia* **38**, 426–440 (2000).
29. Chein, J. M. & Fiez, J. A. Dissociation of verbal working memory system components using a delayed serial recall task. *Cereb. Cortex* **11**, 1003–1014 (2001).
30. Rottschy, C. *et al.* Modelling neural correlates of working memory: A coordinate-based meta-analysis. *Neuroimage* **60**, 830–846 (2012).
31. Vallar, G. Mind, brain, and functional neuroimaging. *Cortex* **42**, 402–405 (discussion 422–407) (2006).
32. Alderson-Day, B. & Fernyhough, C. Inner speech: Development, cognitive functions, phenomenology, and neurobiology. *Psychol. Bull.* **141**, 931–965 (2015).
33. Majer, K., Begemann, M. J. H., Palmen, S., Leucht, S. & Sommer, I. E. C. Auditory hallucinations across the lifespan: A systematic review and meta-analysis. *Psychol. Med.* **48**, 879–888 (2018).
34. Linden, D. E. *et al.* The brain's voices: Comparing nonclinical auditory hallucinations and imagery. *Cereb. Cortex* **21**, 330–337 (2011).
35. Diederer, K. M. *et al.* Auditory hallucinations elicit similar brain activation in psychotic and nonpsychotic individuals. *Schizophr. Bull.* **38**, 1074–1082 (2012).
36. Haddock, G., McCarron, J., Tarrier, N. & Faragher, E. B. Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: The psychotic symptom rating scales (PSYRATS). *Psychol. Med.* **29**, 879–889 (1999).
37. Del Ser, T., Gonzalez-Montalvo, J. I., Martinez-Espinosa, S., Delgado-Villalpalos, C. & Bermejo, F. Estimation of premorbid intelligence in Spanish people with the word accentuation test and its application to the diagnosis of dementia. *Brain Cogn.* **33**, 343–356 (1997).
38. Gomar, J. J. *et al.* Validation of the word accentuation test (TAP) as a means of estimating premorbid IQ in Spanish speakers. *Schizophr. Res.* **128**, 175–176 (2011).
39. Smith, S. M. *et al.* Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* **23**(Suppl 1), S208–219 (2004).
40. Beckmann, C. F., Jenkinson, M. & Smith, S. M. General multilevel linear modeling for group analysis in FMRI. *Neuroimage* **20**, 1052–1063 (2003).

Acknowledgements

This work was supported by CIBERSAM and the Catalanian Government (2017SGR01271 to WH and 2017SGR1265 to EP-C); and by a grant from the Plan Nacional de I+D+i 2013–2016, Juan de la Cierva-formación contract (FJCI-2015-25278 to PF-C) and MINECO project grants (FFI2016-77647-C2-2-P to WH and PS-P and PID2019-105241GB-I00/AEI/1013039/501100011033, awarded by the Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (MCIU) and the Agencia Estatal de Investigación (AEI)). The work was also supported by the Instituto de Salud Carlos III, co-funded by European Union (ERDF/ESF, “Investing in your future”): Miguel ServetResearch contracts (CP113/00018 to RS and MS10/00596 to EP-C), Sara Borrell contract (CD19/00149 to PF-C) and Research Project Grants (PI18/00877 to RS, PI18/00810 to EP-C and PI18/00880 to PM). The authors wish to thank Dr Silvia Alonso-Lana for her assistance in the design and preparation of the figures in the paper.

Author contributions

P.F.-C., P.M. and E.P.-C. made substantial contributions to the conception and design of the work; contributed to the analysis and interpretation of data; and drafted the work and revised it. P.S.-P., W.H. and R.S. made contributions to the interpretation of data and revised the written paper. J.S.-V., M.A.G.-L., N.R., A.S.-A., M.L.T., J.T.,

A.G.-P., J.M. and S.S. contributed to the acquisition of the data and revised the paper. All authors have reviewed the manuscript.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98269-1>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to P.J.M.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2021

Article II

Títol: Correlats cerebrals de la percepció del discurs en pacients amb esquizofrènia amb i sense al·lucinacions auditives.

Introducció

L'experiència de les AAV en pacients amb esquizofrènia s'ha relacionat amb una activació reduïda de l'escorça auditiva en resposta a estímuls auditius reals com tons o parla. S'han realitzat, però, pocs estudis examinant aquesta proposta.

Materials i mètodes

En el nostre estudi, 23 pacients amb esquizofrènia i AAV molt freqüents i 23 pacients amb esquizofrènia sense AAV, es van sotmetre a una prova de ressonància magnètica funcional mentre escoltaven paraules, frases o parla no intel·ligible. Com a grup control, disposàvem de 25 controls sans emparellats amb els casos.

Resultats

La percepció de paraules, frases o parla no intel·ligible va provocar l'activació de l'escorça temporal superior bilateral, l'escorça prefrontal inferior i lateral, l'escorça parietal inferior i l'àrea motora suplementària tant en pacients com en controls sans.

Durant la percepció de frases i parla no intel·ligible, els pacients amb esquizofrènia van presentar una activació disminuïda en l'escorça auditiva primària esquerra (gir de Heschl) en relació amb els controls sans. No es van trobar, però, diferències entre els pacients amb AAV i sense AAV. Per tant, aquest estudi no troba evidències que les AAV afectin l'activació cerebral relacionada amb la percepció de la parla.

Discussió

Els resultats suggereixen que els pacients amb esquizofrènia, independentment de la presència d'AAV, mostren una activació reduïda de l'escorça auditiva primària durant la percepció de la parla, una troballa que podria reflectir un dèficit de processament d'informació primerenc en aquest trastorn.

RESEARCH ARTICLE

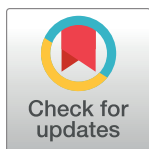
Brain correlates of speech perception in schizophrenia patients with and without auditory hallucinations

Joan Soler-Vidal^{1,2,3,4}, Paola Fuentes-Claramonte^{1,2}, Pilar Salgado-Pineda^{1,2}, Nuria Ramiro⁵, María Ángeles García-León^{1,2}, María Llanos Torres⁶, Antonio Arévalo⁷, Amalia Guerrero-Pedraza⁴, Josep Munuera^{8,9,10}, Salvador Sarró^{1,2}, Raymond Salvador^{1,2}, Wolfram Hinzen^{11,12}, Peter McKenna^{1,2*}, Edith Pomarol-Clotet^{1,2}

1 FIDMAG Hermanas Hospitalarias Research Foundation, Sant Boi de Llobregat, Spain, **2** CIBERSAM (G15), Barcelona, Spain, **3** Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain, **4** Benito Menni Complex Asistencial en Salut Mental, Sant Boi de Llobregat, Spain, **5** Hospital de Sant Rafael, Barcelona, Spain, **6** Hospital Mare de Déu de la Mercè, Barcelona, Spain, **7** Hospital Sagrat Cor de Martorell, Barcelona, Spain, **8** Diagnostic Imaging and Image Guided Therapy, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Santa Rosa 39–57, Esplugues de Llobregat, Spain, **9** Diagnostic Imaging Department, Hospital Sant Joan de Déu, Passeig Sant Joan de Déu 2, Barcelona, Spain, **10** Hospital de Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain, **11** Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain, **12** Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Barcelona, Spain

^{*} These authors contributed equally to this work.

* mckennapeter1@gmail.com



OPEN ACCESS

Citation: Soler-Vidal J, Fuentes-Claramonte P, Salgado-Pineda P, Ramiro N, García-León MÁ, Torres ML, et al. (2022) Brain correlates of speech perception in schizophrenia patients with and without auditory hallucinations. PLoS ONE 17(12): e0276975. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276975>

Editor: Yuvaraj Rajamanickam, Nanyang Technological University, SINGAPORE

Received: December 23, 2021

Accepted: October 18, 2022

Published: December 16, 2022

Copyright: © 2022 Soler-Vidal et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: The data relevant to this study are available from Open Neuro at DOI: [10.18112/openneuro.ds004302.v1.0.0](https://doi.org/10.18112/openneuro.ds004302.v1.0.0) (Accession number ds004302; <https://openneuro.org/datasets/ds004302>).

Funding: This work was supported by the CIBERSAM and the Catalan Government (2017SGR01271 to EP-C and 2017SGR1265 to WH). Also by a grant from the Plan Nacional de I+D +i 2013–2016: Juan de la Cierva-formación

Abstract

The experience of auditory verbal hallucinations (AVH, “hearing voices”) in schizophrenia has been found to be associated with reduced auditory cortex activation during perception of real auditory stimuli like tones and speech. We re-examined this finding using 46 patients with schizophrenia (23 with frequent AVH and 23 hallucination-free), who underwent fMRI scanning while they heard words, sentences and reversed speech. Twenty-five matched healthy controls were also examined. Perception of words, sentences and reversed speech all elicited activation of the bilateral superior temporal cortex, the inferior and lateral prefrontal cortex, the inferior parietal cortex and the supplementary motor area in the patients and the healthy controls. During the sentence and reversed speech conditions, the schizophrenia patients as a group showed reduced activation in the left primary auditory cortex (Heschl’s gyrus) relative to the healthy controls. No differences were found between the patients with and without hallucinations in any condition. This study therefore fails to support previous findings that experience of AVH attenuates speech-perception-related brain activations in the auditory cortex. At the same time, it suggests that schizophrenia patients, regardless of presence of AVH, show reduced activation in the primary auditory cortex during speech perception, a finding which could reflect an early information processing deficit in the disorder.

contract (FJCI-2015-25278 to PF-C) and two projects from the Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (MCIU) y la Agencia Estatal de Investigación (AEI), FFI2016-77647-C2-2-P to WH and PS-P and PID2019-110120RBIO/AEI/10.13039/501100011033 to WH); and by the Instituto de Salud Carlos III, co-funded by European Union (ERDF/ESF, “Investing in your future”); Miguel Servet Research contracts (CPII13/00018 to RS and MS10/00596 to EP-C), Sara Borrell contract (CD19/00149 to PF-C) and Research Project Grants (PI18/00880 to PM). The funders had no role in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; or in the decision to submit the article for publication.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Introduction

Auditory verbal hallucinations (AVH) are a core, often distressing, symptom of schizophrenia which are estimated to occur in around 70% of patients [1]. Their clinical features are well established: they may be single or multiple, are often derogatory but less commonly neutral or praising, and they can be experienced as originating inside and outside the head (or both) [1, 2]. Nevertheless, despite research stretching back over more than half a century [3, 4], their underlying basis or bases remain uncertain.

Theoretical approaches to AVH can be classified into two broad categories. One, often termed the ‘neurological’ model, implicates primarily perceptual mechanisms [5–8]. This approach can be traced back to Kraepelin [9] who proposed that AVH were due to pathological (‘irritative’) neuronal activity in the auditory cortex. Modern versions of the theory, however, tend to be more complicated, proposing not only ‘bottom-up’ perceptual mechanisms, but also ‘top-down’ cognitive influences which act to give AVH their specific characteristics, such as being the voices of family, friends, or people engaged in supposed conspiracies against the patient [8]. The other, ‘cognitive’ model, maintains that AVH are the result of cognitive activity that is for unknown reasons misinterpreted as perceptual, for example, inner speech that fails to be labeled as such, or vivid, intrusive memories [10, 11] (for a review see Jones [6]).

Functional imaging has played a key role in the investigation of AVH. Several studies have employed the so-called symptom capture paradigm, which compares brain activity when patients hear a voice (which they signal by a button press) to periods where they do not experience them. Some of these studies, in line with the perceptual model, have found AVH-related activation in the superior temporal cortex, which contains the primary auditory cortex (Heschl’s gyrus) [12–14]. Others, however, have found little or no evidence of temporal cortical activation [15–17].

If the mechanisms underlying AVH involve aberrant perceptual activity, it might also be expected that experiencing them will have consequences for brain activity in response to real sounds or speech that are perceived at the same time. While the simultaneous experience of AVH and real auditory stimuli could in principle lead to either greater than normal activation in the auditory cortex (due to summation of activations), or to reduced activation (due to competition for processing resources), in practice the latter has invariably been assumed [8]. This proposal has so far been examined in three studies. David et al. [18] found attenuation to the point of near extinction of activations to real speech in the auditory cortex in a single case study of a continuously hallucinating patient; when his hallucinations improved, activation to real speech sounds increased. Later, the same group [19] examined 8 patients with schizophrenia with a history of hallucinations and 7 without such a history while they listened to external speech. Relative to 8 healthy comparison subjects, both patient groups showed reduced activation in the left superior temporal gyrus and the auditory association cortex. In 7 patients whose hallucinations subsequently improved, activation in the left superior temporal gyrus and the right middle temporal gyrus increased. Plaze et al. [20] examined 15 patients with daily AVH who underwent fMRI while listening to spoken sentences. Whole brain correlational analysis revealed an inverse association between scores on one of two rating scales for AVH in the posterior part of the left superior temporal gyrus, and a similar inverse association was found on the other scale using region of interest (ROI) analysis.

The aim of the present study was to further examine, using fMRI and whole-brain, voxel-based analysis, whether experience of AVH in schizophrenia is associated with changed auditory cortex responses to perception of real speech. We examined groups of patients with schizophrenia with and without current AVH, also requiring that the frequency was high in the former group. We employed a speech perception paradigm incorporating three different

conditions, hearing words, sentences, and reversed speech, to determine whether any potential effects on auditory cortex activations might be related to phonetic-acoustic properties of speech, its lexical structure, or presence of sentential meaning. We additionally examined the findings in the whole group of schizophrenia patients compared to matched healthy controls.

Results

The final sample consisted of 23 AVH+ and 23 AVH- patients (from initial samples of 29 and 36, respectively, see [Methods](#)), and 25 healthy controls. As shown in [Table 1](#), the three groups were matched for age, sex and estimated premorbid IQ, and the two patient groups did not differ significantly in current IQ. In the AVH+ group, hallucination frequency, as measured over a 5-minute period (see [Methods](#)), ranged from 0 to 101 instances (mean = 16.19, SD = 22.54, median = 8).

Imaging results

Perception of words (words vs baseline). In this contrast, the healthy controls showed a pattern of activation involving prominently the temporal lobe cortex, including the bilateral superior and middle temporal cortex (see [Fig 1A](#); S1 Table in [S1 File](#)). They also showed activation in the inferior and middle lateral frontal cortex bilaterally, portions of the superior frontal cortex, the insula, pre- and post-central gyri and supplementary motor area. Activation was

Table 1. Demographic and clinical data from the final samples.

	HC N = 25	SCHZ N = 46	AVH+ N = 23	AVH- N = 23	Differences
Age	39.8 (14.08)	42.52 (10.72)	40.09 (12.97)	44.96 (7.38)	HC vs SCZ: $t = -0.84$, $p = 0.404$ AVH+ vs AVH-: $t = -1.57$, $p = 0.127$
Sex (M:F)	18:7	36:10	20:3	16:7	HC vs SCZ: $\chi^2 = 0.35$, $p = 0.555$ AVH+ vs AVH-: $\chi^2 = 2.04$, $p = 0.284$
Estimated pre-morbid IQ (TAP)	101.17 (9.91)	99.82 (9.27)	98.39 (9.61)	101.32 (8.89)	HC vs SCZ: $t = 0.55$, $p = 0.586$ AVH+ vs AVH-: $t = -1.06$, $p = 0.294$
Current IQ (WAIS III)	108.00 (18.71)	95.44 (12.96)	92.09 (13.76)	99.32 (11.08)	HC vs SCZ: $t = 2.76$, $p = 0.010$ AVH+ vs AVH-: $t = -1.83$, $p = 0.072$
Duration of illness (years)	-	17.9 (10.40)	14.76 (10.57)	21.37 (9.26)	$t = -2.11$, $p = 0.042$
Antipsychotic dose (mg/day, CPZ-Eq)	-	653.06 (807.76)	549.81 (272.01)	756.31 (1114.12)	$t = -0.83$, $p = 0.418$
PANSS Total	-	58.27 (14.87)	64.27 (15.36)	52.52 (12.11)	$t = 2.84$, $p = 0.007$
PANSS Positive	-	15.07 (6.33)	18.41 (5.84)	11.87 (5.07)	$t = 4.00$, $p < 0.001$
PANSS Negative	-	17.04 (6.09)	18.23 (6.91)	15.91 (5.10)	$t = 1.27$, $p = 0.210$
PANSS general psychopathology	-	26.16 (7.23)	27.64 (7.93)	24.74 (6.35)	$t = 1.35$, $p = 0.185$
PSYRATS—Hallucination subscale	-	-	24.91 (7.32)	-	-
GAF	-	49.44 (14.45)	45.50 (14.86)	54.00 (12.86)	$t = -1.96$, $p = 0.057$
CGI Severity	-	4.15 (1.04)	4.50 (0.86)	3.74 (1.10)	$t = 2.45$, $p = 0.020$

HC: Healthy controls, SCHZ: Schizophrenia patients, AVH+: Patients with hallucinations, AVH-: Patients without hallucinations. Values are means (SDs) or frequencies (for sex).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276975.t001>

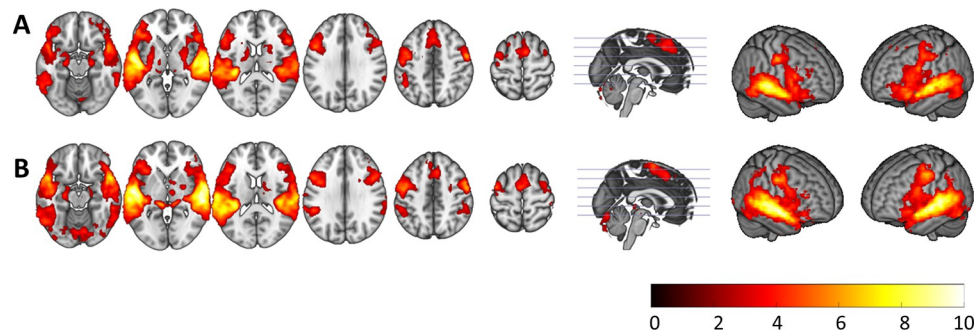


Fig 1. Activation maps for the words condition in healthy controls (A) and patients with schizophrenia (B). Colour bar depicts Z values.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276975.g001>

also seen in the left inferior parietal cortex and the bilateral supramarginal gyri, amygdala, hippocampus/parahippocampus, basal ganglia and thalamus, all bilaterally, and the cerebellum. De-activations were seen in the medial prefrontal cortex, the precuneus and cuneus, and portions of the superior and inferior parietal and posterior temporal cortices, bilaterally. De-activation was also seen the posterior portion of the hippocampus and parahippocampal gyrus and the fusiform and occipital cortex, bilaterally (see S1 Fig and S2 Table in [S1 File](#)).

The pattern was broadly similar in the schizophrenia patients. However, in the combined group the de-activations appeared slightly less extensive (see [Fig 1B](#); S1 Fig and S1 Table in [S1 File](#)).

Comparison between the healthy controls and the combined group of patients showed no regions of significant differences. There were also no clusters of significant difference between the AVH+ and AVH- patients (see S2 Fig and S1 Table in [S1 File](#) for mean activation maps for both patient groups).

Perception of sentences (sentences vs baseline). In the healthy controls, hearing sentences elicited extensive activation in the superior and middle temporal gyri, the superior and inferior prefrontal cortex, the pre- and post-central gyri and the supplementary motor area, as well as the left angular and bilateral supramarginal gyri. Activation was also seen in the bilateral amygdala, hippocampus/parahippocampus, basal ganglia, thalamus, and cerebellum ([Fig 2A](#); S3 Table in [S1 File](#)). De-activations were seen in the anterior cingulate and the lateral and medial superior prefrontal cortex. Additional areas of de-activation were observed in the bilateral precuneus and superior parietal cortex, the parahippocampal gyrus, the fusiform and occipital cortex, and the right caudate and putamen (S4 Table and S1 Fig in [S1 File](#)).

The combined group of patients with schizophrenia showed a similar pattern of activation and de-activations, although with visually less extension for de-activations (see [Fig 2B](#); S1 Fig and S3 Table in [S1 File](#)). Group comparison revealed a cluster of significantly reduced activation in schizophrenia patients in the left superior temporal cortex ([Fig 2C](#)), located in Heschl's gyrus (MNI coordinates $x = -56$, $y = -2$, $z = 2$; $Z = 4.03$; cluster size = 374 voxels; $p = 0.032$). There was also relatively increased activation in the patients affecting portions of the occipital cortex (MNI coordinates $x = -38$, $y = -76$, $z = 26$; $Z = 3.77$; cluster size = 1354 voxels; $p < 0.001$), the precuneus (MNI coordinates $x = 8$, $y = -48$, $z = 54$; $Z = 4.01$; cluster size = 779 voxels; $p < 0.001$) and the lingual gyrus (MNI coordinates $x = -26$, $y = -64$, $z = -6$; $Z = 3.72$; cluster size = 503 voxels; $p = 0.006$). As indicated in [Fig 2D](#), this reflected failure of de-activation in the patients. As in the *words* contrast, there were no clusters of significant difference between the AVH+ and AVH- groups.

Perception of reversed speech (reversed sentences vs baseline). The findings here were similar to those in the *sentences* condition. The healthy controls showed activation in the

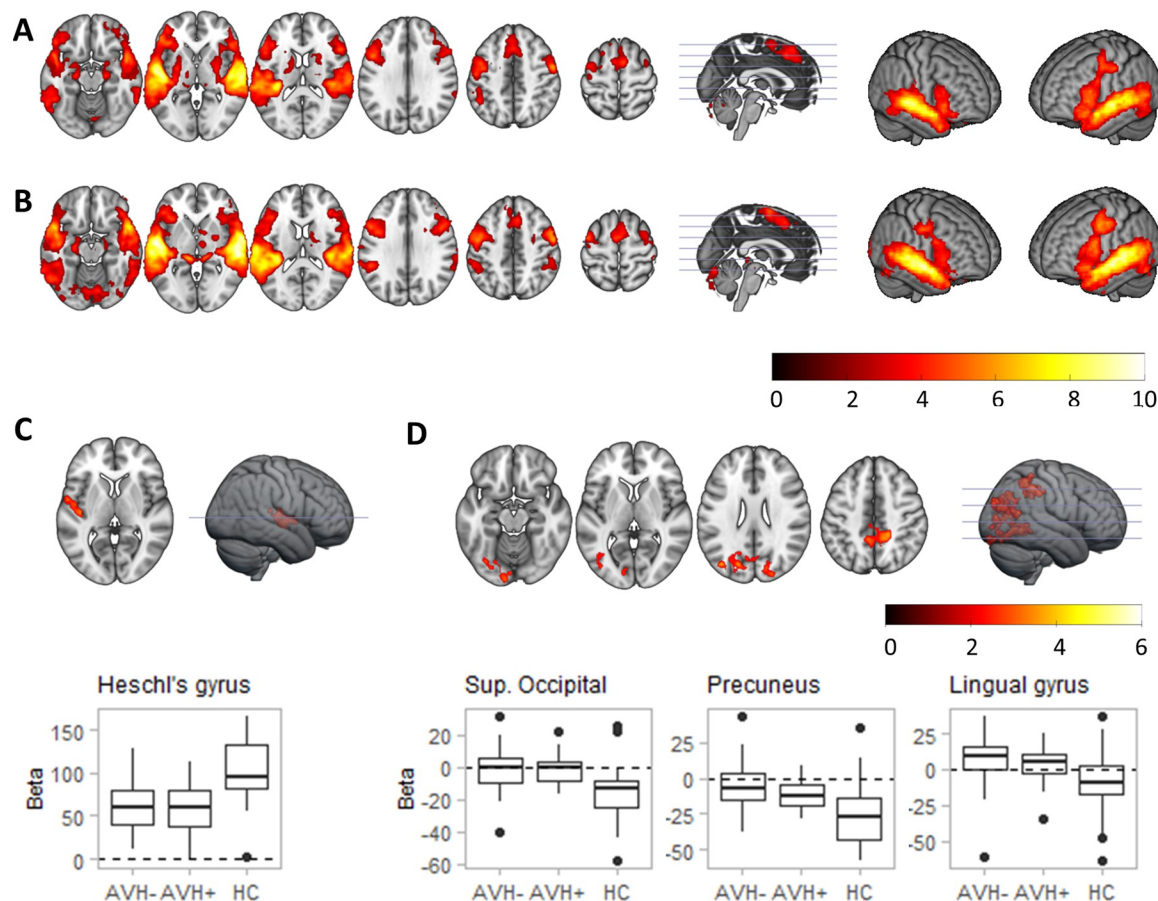


Fig 2. Activation maps for sentences > baseline for healthy controls (A) and patients with schizophrenia (B). (C) and (D) show regions of differences between patients and controls in this contrast, with boxplots depicting parameter estimates (beta values) in each group: (C) shows a region in Heschl's gyrus hypoactivated in the patients, while regions in (D), corresponding to the superior occipital cortex, the precuneus and the lingual gyrus were hyperactivated in the patients. As shown by the boxplots, this hyperactivation was due to a lack of deactivation in patients. Colour bars depict Z values.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276975.g002>

superior, middle, and inferior temporal cortex bilaterally. Activation was also seen in inferior and superior lateral frontal regions and in the pre- and post-central gyri, parts of the inferior and superior parietal cortex, and subcortically in the amygdala, hippocampus and parahippocampus, basal ganglia (on the right only in the caudate) and left thalamus. Regions in the inferior occipital cortex also showed activation (see Fig 3A; S5 Table in S1 File). De-activations were observed in middle and inferior temporal regions bilaterally. The bilateral fusiform gyrus and parts of the hippocampus, parahippocampus, precuneus and cuneus were also de-activated, extending into occipital regions and left superior parietal cortex (S6 Table in S1 File).

The activation and de-activation maps were similar in the combined group of schizophrenia patients (see Fig 3B; S1 Fig and S5 Table in S1 File). Comparison between patients and controls revealed a cluster of reduced activation in the left auditory cortex, involving Heschl's gyrus and extending into the left putamen (MNI coordinates $x = -56$, $y = -2$, $z = 2$; $Z = 4.08$; cluster size = 1053 voxels; $p < 0.001$). No group differences were observed for regions of de-activation. As previously, there were no clusters of significant differences between the AVH+ and AVH- patients.

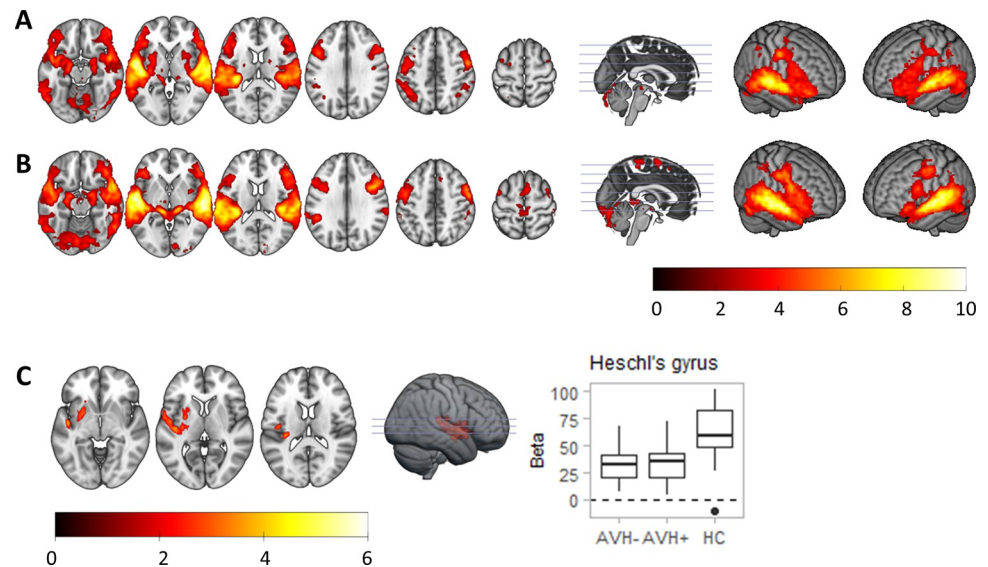


Fig 3. Activation maps for reversed > baseline for healthy controls (A) and patients with schizophrenia (B). (C) shows a region of differences between patients and controls in this contrast, located in Heschl's gyrus. The boxplot depicts parameter estimates (beta values) in each group, showing hypoactivation in the patients. Color bars depict Z values.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276975.g003>

Discussion

This study found that frequently hallucinating and non-hallucinating schizophrenia patients failed to show activation differences when they heard words, sentences or nonsense (i.e. reversed) speech. Otherwise, we found that, as a group, the patients with schizophrenia showed reduced activation in the left superior temporal cortex in the sentences and reversed sentences conditions, though not when listening to words alone.

Our study fails to replicate a single case study and two group studies [18–20] which previously all found evidence for reduced activation in hallucinating patients during perception of real speech. One further study has also been considered to provide support for this finding. Ford et al. [21] examined a large group of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder ($N = 109$) while they performed auditory oddball task, i.e. they heard one of two tones and had to respond by button press to one of them, which was presented 5% of the time. Compared to 111 healthy controls, the patients showed lower activation in response to the low frequency targets compared to the high frequency tones in four ROIs placed in the auditory cortex (primary auditory cortex, BA41; secondary auditory cortex, BA42; auditory association cortex, BA22; and middle temporal gyrus, BA21). When the patient group was divided into hallucinators ($N = 66$) and non-hallucinators ($N = 40$) based on having experienced AVH in the previous week, significantly lower activation was found in the hallucinators in the left primary auditory cortex ROI. Reduced activation in the hallucinators was also seen in bilateral ROIs placed in the visual cortex. Clearly, this study had less than robust findings with respect to AVH, given that reduced activation was only seen in one of four auditory cortex regions examined (and also in a non-auditory region, the visual cortex). It should also be noted that the task used did not measure activations in response to auditory stimuli (tones) *per se*, but rather the difference in activation between commonly and uncommonly presented tones.

Our findings also disagree with a meta-analysis of 11 PET and fMRI studies by Kompus et al. [22]. They found that perception of verbal and non-verbal auditory stimuli in hallucinating schizophrenia patients was associated with reduced activation in the left superior temporal

gyrus, among several other areas. However, some of the studies included in this meta-analysis compared patients with moderate or high scores on positive symptoms generally, not high and low scores on AVH specifically. Additionally, activations in the hallucinating/highly symptomatic patients were compared with activations in healthy controls, not non-hallucinating patients, leaving open the possibility that the reduced activation to auditory stimuli found was a function of having schizophrenia generally, not the symptom of AVH specifically.

We in fact found evidence pointing to this latter possibility in our study. The combined group of patients with schizophrenia showed reduced activation in the left primary auditory cortex in two of the three conditions employed, sentences and reversed speech. Although reduced activation in response to a variety of tasks is a common finding in schizophrenia, for example during cognitive control tasks [23], reward anticipation and delivery [24] and emotion processing [25], whether this finding extends to basic auditory perception is uncertain—there have been few relevant studies, and their findings have been conflicting. For example, Woodruff et al. [19] found reduced activation in the left superior temporal gyrus and the auditory association cortex during perception of external speech both schizophrenia patients with and without hallucinations. In a study employing nonverbal auditory stimuli (laughing and crying), Kang et al. [26] found that both 14 hallucinators and 14 non-hallucinators showed areas of reduced activation compared to 28 healthy controls; however, the sites where this was seen did not include the auditory cortex. Braus et al. [27] simultaneously presented visual (a checkerboard) and auditory (drumbeats) stimuli to 12 first episode patients and 11 healthy controls. The patients showed reduced activation in the right thalamus, the right prefrontal cortex, and regions of the parietal lobe, though not the auditory cortex, bilaterally.

We found that the patients with schizophrenia as a group showed failure of de-activation in one of the three conditions used, sentences vs baseline; this was seen in the precuneus, the left superior occipital cortex and the left lingual gyrus. Failure of de-activation is a well-established finding in schizophrenia, and has been found in association with a variety of tasks (for a review see Hu et al. [28]). It is widely considered to reflect dysfunction of the default mode network [29, 30], a set of brain regions, including the medial frontal cortex, the posterior cingulate cortex/precuneus and the angular gyrus, that are normally active at rest but which de-activate during performance of a wide range of attention-demanding tasks. While failure of de-activation in schizophrenia has been most commonly been found to affect the medial frontal cortex, it has also been found in the posterior cingulate cortex/precuneus in some studies [31, 32]. What distinguishes the sentence condition is presence of sentential meaning, i.e., the fact that thoughts are expressed. One possible speculation here is that failure to de-activate in this condition is due to similar mental processes being involved in the brain's default mode, and schizophrenia involves a failure to segregate between the two networks.

While we found no activation differences between schizophrenia patients with and without AVH using a speech perception task, studies using another auditory perception-related task, mismatch negativity (MMN) have found some evidence of brain functional changes related to this symptom. MMN refers to a wave of negativity that occurs when a sequence of regular auditory stimuli is interrupted by a tone that differs from the remaining along one or more dimensions, for example pitch or duration. MMN amplitude is known to be reduced in patients with schizophrenia [33] and Fisher and co-workers found that indices of MMN attenuation were correlated with hallucination scores [34, 35], and to a trait measure of hallucination proneness [36]. However, numbers were small in these studies ($N = 10\text{--}12$), and the association was not found in another study by the same group [37].

In conclusion, we found no evidence to support the view that presence of auditory hallucinations in patients with schizophrenia reduces activations to real speech, by a presumptive mechanism involving competition for processing resources. A limitation to this negative

finding needs to be noted, in that our experimental design was not fine-grained enough to permit measurement of activation to words, sentences and reversed speech at times when AVH were experienced simultaneously with them. A related limitation was that there was considerable variation in the frequency of hallucinations in the AVH+ group, with rates ranging from 0 to over 100 over a five-minute period. It should also be noted that we only examined activations in response to speech stimuli, and it is possible that activations might be different in response to other auditory stimuli such as tones. Despite the negative findings for AVH, we found that the schizophrenia patients as a group showed reduced activation in the left primary auditory cortex during some versions of the auditory perception task. Interpretation of this latter finding is also limited by the above considerations and also by the fact that it emerged unexpectedly, rather than the study being specifically designed to address this possibility. Nevertheless, if genuine, it could possibly point to the presence of an early information processing deficit in the disorder, as argued for by Javitt [38], based on behavioural (e.g. tone matching) and neurophysiological (e.g. event related potential) studies.

Methods

Participants

Sixty-five patients meeting DSM-5 criteria for schizophrenia or schizoaffective disorder were initially recruited from four psychiatric hospitals in Barcelona (Benito Menni CASM, Hospital Sagrat Cor de Martorell, Sant Rafael Hospital, Hospital de la Mercè). They were selected based on either experiencing frequent hallucinations (as defined below) (AVH+, $N = 29$), or having been hallucination-free for at least 6 months (AVH-, $N = 36$). Diagnoses were made using the Structured Clinical Interview for DSM Disorders (SCID) [39]. Premorbid IQ was estimated using the Word Accentuation Test (Test de Acentuación de Palabras, TAP) [40, 41]. This test requires pronunciation of low-frequency Spanish words whose accents have been removed and is conceptually similar to the English-language National Adult Reading Test (NART) [42] and the Wide Ranging Achievement Test (WRAT) [43]. Current IQ was measured using 4 subtests of the WAIS III (Vocabulary, Similarities, Matrix reasoning and Block design).

Patients were excluded if they (a) were younger than 18 or older than 65, (b) had a history of brain trauma or neurological disease or (c) had shown alcohol/substance abuse/dependence within 12 months prior to participation. Social use of alcohol was permitted, as was non-habitual use of cannabis. Electroconvulsive therapy in the past 6 months was also an exclusion criterion. All participants were right-handed and were taking antipsychotic medication. Based on reasons including failure to complete scanning, excessive head motion, $IQ < 70$, not being able to recall the task characteristics after scanning, not being completely hallucination-free in the AVH-group, and matching considerations, 23 AVH+ and 23 AVH- patients were finally included.

The control group consisted of 25 healthy individuals, selected to be matched to the two patient groups for age sex and estimated premorbid IQ. They were recruited from non-clinical staff working in the hospitals, their relatives and acquaintances, plus independent sources in the community. They met the same exclusion criteria as the patients, and they were also interviewed using the SCID to exclude current and past psychiatric disorders. They were questioned and excluded if they reported a history of treatment with psychotropic medication beyond non-habitual use of night sedation. Controls were also excluded if they reported a history of major psychiatric disorder in a first-degree relative.

All participants gave written informed consent prior to participation. All the study procedures had been previously approved by the Research Ethics Committee FIDMAG Sisters Hospitalers (Comité de Ética de la Investigación de FIDMAG Hermanas Hospitalarias) and complied with its ethical standards on human experimentation and with the Helsinki

Declaration of 1975, as revised in 2008. Healthy controls received a gift-card as a compensation for their participation in the study.

Clinical and cognitive assessment

AVH severity was assessed with the Psychotic Symptom Rating Scale (PSYRATS [44]), auditory hallucinations subscale (PSYRATS-H). This subscale consists of a semi-structured interview with 11 items referring to frequency, duration, controllability, loudness, location; severity and intensity of distress; amount and degree of negative content; beliefs about the origin of voices; and disruption caused by the AVHs. The PANSS [45] was used to rate positive and negative psychotic symptoms. Overall severity of illness was assessed with the Clinical Global Impression [46] and the Global Assessment of Functioning scale (GAF) [47]. All assessments took place within one week of the scanning session.

Patients in the AVH+ group were required to report hearing AVHs at least once a day (score of 2 in item 1, frequency of voices, in the PSYRATS). To obtain a more accurate measurement of hallucination frequency, they were also asked to remain silent in a quiet environment for 5 minutes and tap on the table every time they heard a voice.

Speech perception task

While in the scanner, participants performed an auditory speech perception task with three conditions of interest: spoken words (*words*), spoken sentences (*sentences*), and spoken unintelligible reversed speech (*reversed*). These auditory stimuli were presented in a block-design fashion, with six blocks per condition presented in random order, each lasting 26 seconds with a 2-seconds inter-block interval. Every three stimulation blocks, a low-level baseline block was presented consisting of white noise, with the same duration as the speech blocks. The session lasted a total of 11 minutes and 22 seconds.

In the *words* condition, stimuli consisted of unrelated neutral word lists (nouns, verbs, and adjectives). In each block, a list of 22 to 24 words was presented. In the *sentences* condition, a list of 8 unrelated sentences with neutral content was presented in each block. Nouns, verbs, and adjectives from the sentence lists were matched with the ones in the word lists in terms of valence, arousal, and frequency of use, according to normative data from Ferré et al. [48], Guasch et al. [49], Hinojosa et al. [50] and in the EsPal database [51]. Stimuli in the reversed condition consisted of 8 acoustically reversed sentences per block. Stimuli were presented through MRI-compatible headphones (VisuaStim Digital, Resonance Technology, Northridge, CA, USA). To maintain visual stimulation constant and similar for all participants, the task was performed with eyes open while looking at a gray screen shown through MRI-compatible goggles (VisuaStim Digital).

Participants were instructed to remain silent and listen carefully to the recordings during the task. To ensure they had been attending to the presented stimuli, a brief questionnaire was administered immediately after scanning about the type of content heard during the task. Participants also reported their level of attention and, in the case of AVH+ patients, the frequency of hallucinations during the task. Participants who reported not attending to the task or were unable to recall the task characteristics (i.e., they reported hearing something different to word lists, sentence lists and reversed speech, or reported not hearing one of these type of stimuli) were excluded from the analyses.

Image acquisition

Images were acquired with a 3T Philips Ingenia scanner (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands). Functional data were acquired using a T2*-weighted echo-planar imaging (EPI)

sequence with 341 volumes and the following acquisition parameters: TR = 2000ms, TE = 30ms, flip angle = 70°, in-plane resolution = 3.5 × 3.5mm, FOV = 238 × 245mm, slice thickness = 3.5mm, inter-slice gap = 0.75mm. Slices (32 per volume) were acquired with an interleaved order parallel to the AC-PC plane. We also acquired a high-resolution anatomical volume with an FFE (Fast Field Echo) sequence for anatomical reference and inspection (TR = 9.90ms; TE = 4.60ms; Flip angle = 8°; voxel size = 1 × 1mm; slice thickness = 1mm; slice number = 180; FOV = 240mm).

Image preprocessing and analysis

Preprocessing and analysis were carried out with the FEAT module included in the FSL (FMRIB Software Library) software [52]. The first 10 seconds (5 volumes) of the sequence, corresponding to signal stabilization, were discarded. Preprocessing included motion correction (using the MCFLIRT algorithm), co-registration and normalization to a common stereotactic space (MNI, Montreal Neurological Institute template). Brain extraction was first applied to the structural image and the functional sequence was registered to it. Then the structural image was registered to the standard template. These two transformations were used to finally register the functional sequence to the standard space. Before group analyses, normalized images were spatially filtered with a Gaussian filter (FWHM = 5mm). To minimize unwanted movement-related effects, individuals with an estimated maximum absolute movement > 3.0mm or an average absolute movement > 0.3mm were excluded from the study.

Statistical analysis was performed by means of a General Linear Model (GLM) approach. At the first level (within-subject) analysis, separate regressors were defined for the *words*, *sentences*, and *reversed* conditions (white noise blocks were not modeled and thus acted as the implicit baseline). Motion parameters obtained from realignment were also included as nuisance covariates. GLMs were fitted to generate individual activation maps for each condition of interest against the white noise baseline. Second level (group) analyses were performed within the FEAT module by means of mixed-effects GLMs [53], to obtain mean activation maps for each group with one-sample t-tests. Two-sample t-tests were performed to compare the patient and control groups, on the one hand, and the two patient subgroups (AVH+ vs. AVH-), on the other. Group analyses were carried out with sex, age, and pre-morbid IQ as nuisance covariates. All statistical tests were carried out at the cluster level with a corrected $p < 0.05$ using Gaussian random field methods, with a cluster-forming threshold of $z > 2.3$. To identify the regions activated by the task or showing differences between groups, we used the MNI coordinates on the AAL atlas (Anatomical Automatic Labeling) [54].

Supporting information

S1 File.
(DOCX)

Acknowledgments

The authors wish to thank Dr Aniol Santo-Angles for his work and support in data acquisition and analysis of this project.

Author Contributions

Conceptualization: Pilar Salgado-Pineda, Wolfram Hinzen, Peter McKenna, Edith Pomarol-Clotet.

Data curation: Paola Fuentes-Claramonte, María Ángeles García-León.

Formal analysis: Joan Soler-Vidal, Paola Fuentes-Claramonte.

Funding acquisition: Pilar Salgado-Pineda, Wolfram Hinzen, Peter McKenna, Edith Pomarol-Clotet.

Investigation: Joan Soler-Vidal, Paola Fuentes-Claramonte, Pilar Salgado-Pineda, Nuria Ramiro, María Ángeles García-León, María Llanos Torres, Antonio Arévalo, Amalia Guerrero-Pedraza, Salvador Sarró, Edith Pomarol-Clotet.

Methodology: Paola Fuentes-Claramonte.

Resources: Josep Munuera.

Software: Salvador Sarró, Raymond Salvador.

Supervision: Peter McKenna, Edith Pomarol-Clotet.

Visualization: Paola Fuentes-Claramonte.

Writing – original draft: Joan Soler-Vidal, Paola Fuentes-Claramonte.

Writing – review & editing: Joan Soler-Vidal, Paola Fuentes-Claramonte, Pilar Salgado-Pineda, Nuria Ramiro, María Ángeles García-León, María Llanos Torres, Antonio Arévalo, Amalia Guerrero-Pedraza, Josep Munuera, Salvador Sarró, Raymond Salvador, Wolfram Hinzen, Peter McKenna, Edith Pomarol-Clotet.

References

1. McCarthy-Jones S. Hearing voices: the histories, causes and meanings of auditory verbal hallucinations. Cambridge: Cambridge University Press; 2012.
2. Nayani TH, David AS. The auditory hallucination: a phenomenological survey. *Psychol Med*. 1996. <https://doi.org/10.1017/s003329170003381x> PMID: 8643757
3. Waters F. Multidisciplinary approaches to understanding auditory hallucinations in schizophrenia and nonschizophrenia populations: the International Consortium on Hallucination Research. *Schizophr Bull*. 2012; 38: 693–694. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs070> PMID: 22837351
4. Ford JM, Morris SE, Hoffman RE, Sommer I, Waters F, McCarthy-Jones S, et al. Studying hallucinations within the NIMH RDoC framework. *Schizophr Bull*. 2014; 40 Suppl 4: S295–304. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu011> PMID: 24847862
5. David AS. The cognitive neuropsychiatry of auditory verbal hallucinations: an overview. *Cogn Neuropsychiatry*. 2006/03/31. 2004; 9: 107–123. 16LLB3G0EDXNUEQH [pii] <https://doi.org/10.1080/13546800344000183> PMID: 16571577
6. Jones SR. Do we need multiple models of auditory verbal hallucinations? Examining the phenomenological fit of cognitive and neurological models. *Schizophr Bull*. 2010; 36: 566–575. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn129> PMID: 18820262
7. Kompus K, Falkenberg LE, Bless JJ, Johnsen E, Kroken RA, Kråkvik B, et al. The role of the primary auditory cortex in the neural mechanism of auditory verbal hallucinations. *Front Hum Neurosci*. 2013; 7: 144. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00144> PMID: 23630479
8. Hugdahl K. Auditory hallucinations: A review of the ERC “VOICE” project. *World J Psychiatry*. 2015/06/26. 2015; 5: 193–209. <https://doi.org/10.5498/wjp.v5.i2.193> PMID: 26110121
9. Kraepelin E. Dementia praecox and paraphrenia (trans. R.M. Barclay, 1919). Edinburgh: Livingstone; 1913.
10. Frith CD. The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia. London: Psychology Press; 1992.
11. Waters FA V, Badcock JC, Michie PT, Maybery MT. Auditory hallucinations in schizophrenia: intrusive thoughts and forgotten memories. *Cogn Neuropsychiatry*. 2006; 11: 65–83. <https://doi.org/10.1080/13546800444000191> PMID: 16537234
12. Shergill SS, Brammer MJ, Williams SCR, Murray RM, McGuire PK. Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*. 2000/11/14. 2000; 57: 1033–1038. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.11.1033> PMID: 11074868

13. Copolov DL, Seal ML, Maruff P, Ulusoy R, Wong MT, Tochon-Danguy HJ, et al. Cortical activation associated with the experience of auditory hallucinations and perception of human speech in schizophrenia: a PET correlation study. *Psychiatry Res.* 2003/04/16. 2003; 122: 139–152. S092549270200121X [pii] [https://doi.org/10.1016/s0925-4927\(02\)00121-x](https://doi.org/10.1016/s0925-4927(02)00121-x) PMID: 12694889
14. Diederer KMJ, Neggers SFW, Daalman K, Blom JD, Goekoop R, Kahn RS, et al. Deactivation of the parahippocampal gyrus preceding auditory hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2010/02/04. 2010; 167: 427–435. appi.ajp.2009.09040456 [pii] <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09040456> PMID: 20123912
15. Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grooten S, et al. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature.* 1995/11/09. 1995; 378: 176–179. <https://doi.org/10.1038/378176a0> PMID: 7477318
16. Raji TT, Valkonen-Korhonen M, Holi M, Therman S, Lehtonen J, Hari R. Reality of auditory verbal hallucinations. *Brain.* 2009/07/22. 2009; 132: 2994–3001. <https://doi.org/10.1093/brain/awp186> PMID: 19620178
17. Sommer IEC, Diederer KMJ, Blom JD, Willems A, Kushan L, Slotema K, et al. Auditory verbal hallucinations predominantly activate the right inferior frontal area. *Brain.* 2008; 131: 3169–3177. <https://doi.org/10.1093/brain/awn251> PMID: 18854323
18. David AS, Woodruff PW, Howard R, Mellers JD, Brammer M, Bullmore E, et al. Auditory hallucinations inhibit exogenous activation of auditory association cortex. *Neuroreport.* 1996/03/22. 1996; 7: 932–936. <https://doi.org/10.1097/00001756-199603220-00021> PMID: 8724677
19. Woodruff PW, Wright IC, Bullmore ET, Brammer M, Howard RJ, Williams SC, et al. Auditory hallucinations and the temporal cortical response to speech in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry.* 1997/12/16. 1997; 154: 1676–1682. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.12.1676> PMID: 9396945
20. Plaze M, Bartrés-Faz D, Martinot J-L, Januel D, Bellivier F, De Beaurepaire R, et al. Left superior temporal gyrus activation during sentence perception negatively correlates with auditory hallucination severity in schizophrenia patients. *Schizophr Res.* 2006; 87: 109–115. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.05.005> PMID: 16828542
21. Ford JM, Roach BJJ, Jorgensen KW, Turner JA, Brown GGG, Nottelmann R, et al. Tuning in to the Voices: A Multisite fMRI Study of Auditory Hallucinations. *Schizophr Bull.* 2008/11/07. 2009; 35: 58–66. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn140> PMID: 18987102
22. Kompus K, Westerhausen R, Hugdahl K. The “paradoxical” engagement of the primary auditory cortex in patients with auditory verbal hallucinations: A meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neuropsychologia.* 2011; 49: 3361–3369. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.08.010> PMID: 21872614
23. Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2009; 66: 811–822. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.91> PMID: 19652121
24. Yan C, Yang T, Yu Q jing, Jin Z, Cheung EFC, Liu X, et al. Rostral medial prefrontal dysfunctions and consummatory pleasure in schizophrenia: A meta-analysis of functional imaging studies. *Psychiatry Res—Neuroimaging.* 2015; 231: 187–196. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.01.001> PMID: 25637357
25. Li H, Chan RCK, McAlonan GM, Gong QY. Facial emotion processing in schizophrenia: A meta-analysis of functional neuroimaging data. *Schizophr Bull.* 2010; 36: 1029–1039. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn190> PMID: 19336391
26. Kang JI, Kim JJ, Seok JH, Chun JW, Lee SK, Park HJ. Abnormal brain response during the auditory emotional processing in schizophrenic patients with chronic auditory hallucinations. *Schizophr Res.* 2008/09/27. 2009; 107: 83–91. S0920-9964(08)00377-0 [pii] <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.08.019> PMID: 18818053
27. Braus DF, Weber-Fahr W, Tost H, Ruf M, Henn FA. Sensory information processing in neuroleptic-naïve first-episode schizophrenic patients: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry.* 2002/08/02. 2002; 59: 696–701. yoa10125 [pii] <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.8.696> PMID: 12150645
28. Hu ML, Zong XF, Mann JJ, Zheng JJ, Liao YH, Li ZC, et al. A Review of the Functional and Anatomical Default Mode Network in Schizophrenia. *Neurosci Bull.* 2016/12/21. 2017; 33: 73–84. <https://doi.org/10.1007/s12264-016-0090-1> [pii] PMID: 27995564
29. Buckner RL, Andrews-hanna JR, Schacter DL. The Brain 's Default Network The Brain 's Default Network Anatomy, Function, and Relevance to Disease. 2008. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011> PMID: 18400922

30. Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: Functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci*. 2001; 2: 685–694. <https://doi.org/10.1038/35094500> PMID: 11584306
31. Salgado-Pineda P, Fakra E, Delaveau P, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E, Blin O. Correlated structural and functional brain abnormalities in the default mode network in schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2011; 125: 101–109. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.10.027> PMID: 21095105
32. Schneider FC, Royer A, Gosselin A, Pellet J, Barral FG, Laurent B, et al. Modulation of the default mode network is task-dependant in chronic schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2011; 125: 110–117. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.11.013> PMID: 21147518
33. Erickson MA, Ruffle A, Gold JM. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Biol Psychiatry*. 2016; 79: 980–987. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.025.A>
34. Fisher DJ, Grant B, Smith DM, Borraacci G, Labelle A, Knott VJ. Effects of auditory hallucinations on the mismatch negativity (MMN) in schizophrenia as measured by a modified “optimal” multi-feature paradigm. *Int J Psychophysiol*. 2011; 81: 245–251. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2011.06.018> PMID: 21749905
35. Fisher DJ, Labelle A, Knott VJ. Alterations of mismatch negativity (MMN) in schizophrenia patients with auditory hallucinations experiencing acute exacerbation of illness. *Schizophr Res*. 2012; 139: 237–245. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.06.004> PMID: 22727705
36. Fisher DJ, Smith DM, Labelle A, Knott VJ. Attenuation of mismatch negativity (MMN) and novelty P300 in schizophrenia patients with auditory hallucinations experiencing acute exacerbation of illness. *Biol Psychol*. 2014; 100: 43–49. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.05.005> PMID: 24865523
37. Fisher DJ, Labelle A, Knott VJ. Auditory hallucinations and the mismatch negativity: Processing speech and non-speech sounds in schizophrenia. *Int J Psychophysiol*. 2008; 70: 3–15. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.04.001> PMID: 18511139
38. Javitt DC. Sensory processing in schizophrenia: neither simple nor intact. *Schizophr Bull*. 2009/10/17. 2009; 35: 1059–1064. sbp110 [pii] <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp110> PMID: 19833806
39. First MB, Williams JBW, Karg RS, Spitzer RL. Structured clinical interview for DSM-5 research version. Am Psychiatr Assoc Washingt DC. 2015.
40. Del Ser T, Gonzalez-Montalvo JI, Martinez-Espinosa S, Delgado-Villalpalos C, Bermejo F. Estimation of premorbid intelligence in Spanish people with the Word Accentuation Test and its application to the diagnosis of dementia. *Brain Cogn*. 1997/04/01. 1997; 33: 343–356. S0278-2626(97)90877-0 [pii] <https://doi.org/10.1006/brcg.1997.0877> PMID: 9126399
41. Gomar JJ, Ortiz-Gil J, McKenna PJ, Salvador R, Sans-Sansa B, Sarró S, et al. Validation of the Word Accentuation Test (TAP) as a means of estimating premorbid IQ in Spanish speakers. *Schizophr Res*. 2011; 128: 175–176. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.11.016> PMID: 21144711
42. Nelson HE; Willison JR. The Revised National Adult Reading Test. Windsor: NFER-Nelson; 1991.
43. Wilkinson GS; Robertson GJ. WRAT-5: Wide Range Achievement Test. Professional Manual. 5th ed. Bloomington: Pearson Inc; 2017.
44. Haddock G, McCarron J, Tarrier N, Faragher EB. Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: The psychotic symptom rating scales (PSYRATS). *Psychol Med*. 1999. <https://doi.org/10.1017/s0033291799008661> PMID: 10473315
45. Kay SR, Flisbein A, Opfer LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987; 13: 261–276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261> PMID: 3616518
46. Guy W. Clinical Global Impression. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised. Rockville, MD: National Institute of Mental Health; 1976.
47. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association; 2013. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
48. Ferré P, Guasch M, Moldovan C, Sánchez-Casas R. Affective norms for 380 Spanish words belonging to three different semantic categories. *Behav Res Methods*. 2012; 44: 395–403. <https://doi.org/10.3758/s13428-011-0165-x> PMID: 22042646
49. Guasch M, Ferré P, Fraga I. Spanish norms for affective and lexico-semantic variables for 1,400 words. *Behav Res Methods*. 2016; 48: 1358–1369. <https://doi.org/10.3758/s13428-015-0684-y> PMID: 26542969
50. Hinojosa JA, Martínez-García N, Villalba-García C, Fernández-Folgueiras U, Sánchez-Carmona A, Pozo MA, et al. Affective norms of 875 Spanish words for five discrete emotional categories and two emotional dimensions. *Behav Res Methods*. 2015; 1–13. <https://doi.org/10.3758/s13428-015-0572-5> PMID: 25740761
51. Duchon A, Perea M, Sebastián-Gallés N, Martí A, Carreiras M. EsPal: one-stop shopping for Spanish word properties. *Behav Res Methods*. 2013; 45: 1246–58. <https://doi.org/10.3758/s13428-013-0326-1> PMID: 23468181

52. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*. 2004/10/27. 2004; 23 Suppl 1: S208–19. S1053-8119(04)00393-3 [pii] <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.051> PMID: 15501092
53. Beckmann CF, Jenkinson M, Smith SM. General multilevel linear modeling for group analysis in FMRI. *Neuroimage*. 2003; 20: 1052–1063. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00435-X](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00435-X) PMID: 14568475
54. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*. 2002; 15: 273–289. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978> PMID: 11771995

Article III

Títol: Els efectes interferents de les al·lucinacions auditives verbals freqüents en la tasca “shadowing” en esquizofrènia.

Introducció

Utilitzant una tasca neuropsicològica es pot estudiar si l'escorça auditiva primària està involucrada durant la presència de les AAV. La tasca de “shadowing” requereix repetir les paraules que s'escolten a través d'auriculars tal com es van presentant. Si s'introdueix un segon missatge “distractor” presentat simultàniament amb el que s'ha de repetir, la interferència que provoca fa que es redueixi el rendiment en la tasca de repetició degut a la competició de recursos en l'escorça auditiva. En els pacients amb AAV contínues, aquestes actuarien com a missatge distractor, per tant si se'ls requereix realitzar la tasca de repetició mentre es presenten al·lucinacions, no podran repetir adequadament les paraules degut a la interferència de les AAV en el procés de processar aquesta informació sensorial. Així, aquest estudi tracta d'estudiar les AAV des d'un punt de vista neuropsicològic.

Metodologia

Es comparen un grup de 22 pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia amb AAV contínues, un grup de 28 pacients amb el mateix diagnòstic sense AAV i un grup de 20 controls sans.

Als tres grups, se'ls hi fa escoltar, a través d'auriculars, àudios consistents en narracions curtes o converses, i se'ls requereix que repeteixin els continguts escoltats a mesura que es presenten. Es mesura el percentatge de paraules que repeteix correctament cada grup.

Resultats

No observem diferències entre els pacients amb AAV i els pacients sense AAV. Sí que observem diferències, però, entre els pacients en conjunt i els controls sans.

Discussió

Les AAV no interfereixen en la realització de la tasca de “shadowing”. Els resultats del nostre estudi, doncs, no permeten confirmar la teoria neuronal que explica que les AAV estan causades per activacions espontànies anormals en l'escorça auditiva primària.



Letter to the Editor

The interfering effects of frequent auditory verbal hallucinations on shadowing performance in schizophrenia



Sir

Currently, two broad theoretical approaches to auditory verbal hallucinations (AVH) in schizophrenia are recognized (Jones, 2010). The 'neurological' model proposes that they are essentially perceptual in nature, arising from pathological overactivity in brain systems devoted to auditory perception. In contrast, the 'cognitive' model maintains that they are due to a failure to recognize internal, non-perceptual stimuli – for example, inner speech, mental imagery or intrusive memories – as being self-generated. While the cognitive approach has been tested in a variety of experimental paradigms (Waters et al., 2012), the main support for the neurological model is circumstantial, coming from clinical observations that auditory phenomena, up to and including people speaking, can be seen in patients with epilepsy (Bisulli et al., 2004) or elicited by electrical stimulation of the superior temporal gyrus in patients undergoing neurosurgery (Penfield and Perot, 1963).

At the same time, the neurological model does make a testable prediction: this is that if AVH are perceptual in nature then their presence at high frequency should interfere with the performance of tasks that make competing auditory-perceptual demands. To test this, we sought patients from five psychiatric hospitals in Barcelona and Zaragoza who reported experiencing near-continuous AVH ($N = 22$; age 41.31 ± 8.60 ; m/f 17/5; premorbid IQ estimated using a word pronunciation test (Gomar et al., 2011) 100.38 ± 8.27). Subjective voice frequency was confirmed by asking the patients to tap each time they experienced a voice during a 5-min period; any who tapped <5 times were excluded (12 tapped between 5 and 20 times; 5 between 21 and 49 times; and 5 50 or more times). A comparison group of patients who currently experienced AVH less than once a week ($N = 28$; age 43.29 ± 11.47 ; m/f 17/11; estimated premorbid IQ 100.29 ± 8.96) were also tested, as were healthy volunteers ($N = 20$; age 43.70 ± 9.93 ; m/f 14/6; estimated premorbid IQ 103.60 ± 5.08). The three groups were matched for age ($F = 0.34$; $p = 0.71$), sex ($\chi^2 = 1.59$; $p = 0.45$) and estimated premorbid IQ ($F = 1.25$; $p = 0.29$). The patients all met DSM-5 criteria for schizophrenic/schizoaffective disorder and were all on drug treatment. All participants gave written informed consent and the study was approved by the local research ethics committee.

The participants listened to 12 passages of speech that were presented binaurally through headphones and were instructed to repeat them verbatim as they heard them. Half of the passages were short narratives (taken from two memory batteries: the Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT) (Wilson et al., 1985) and the Wechsler Memory Scale (WMS-III) (Wechsler, 2000)). All stories were read by the same speaker; they had a length of 62–90 words (mean = 70.50) and lasted 24–36 s (mean = 28.33). The other 6 passages consisted of short conversations between two speakers that dealt with the same topics as

the stories. The dialogues had a length of 81–120 words (mean = 92.67) and a duration of 25–38 s (mean = 29.83). Responses were recorded onto a laptop. Scoring was made by three independent raters, who were blind to the participant's group and diagnosis and for whom good inter-rater reliability had previously been established.

Overall shadowing performance is shown in Fig. 1. There were significant differences between groups (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 16.09$, $p < 0.001$): both groups of patients performed significantly more poorly than the healthy controls (Mann-Whitney, $p = 0.001$ in both cases). However, performance did not differ significantly between the patients with and without AVHs (Mann-Whitney, $p = 0.95$).

Significant differences between the patient groups did not emerge when the narrative and dialogues conditions were considered separately. Voice frequency in the hallucinating patients, as measured by the tapping test, was not significantly associated with shadowing performance ($\rho = 0.17$, $p = 0.46$).

Our results represent, as far as we know, the first attempt to directly test the neurological model of AVH in schizophrenia, and they strikingly fail to provide support for it. It does not seem likely that this negative finding was due to the task used – the disruptive effects of irrelevant auditory material on shadowing performance is well-recognized, for example forming the basis of the widely used dichotic listening task. Nor does it seem credible that the frequency of voices the patients experienced was insufficient to interfere with shadowing performance – 45% of the sample of hallucinators experienced voices at a frequency of ≥ 20 times/min. Also arguing against this interpretation is the fact that there was no significant correlation between shadowing performance and hallucination frequency as measured by tapping. It remains possible that the act of speaking during the shadowing task somehow acted to suppress the patients' voices; however, the evidence that such a manoeuvre actually reduces auditory hallucinations is not strong (Bick and Kinsbourne, 1987; Gallagher et al., 1994; Green and Kinsbourne, 1990).

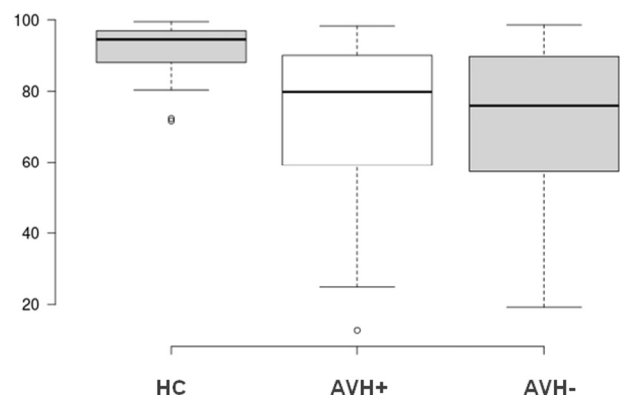


Fig. 1. Shadowing task performance for the three groups. Vertical axis indicates percent correctly repeated words (HC, healthy controls, AVH+, patients with frequent hallucinations, AVH-, patients with no current hallucinations).

All authors declare that they have no conflicts of interest. Financial support: Catalan Government (2017-SGR-1271 and 2017-SGR-1265 to FIDMAG); Miguel Servet Research Contract (CPII16/00018 to EP-C), Juan de la Cierva-formation Contract (FJCC-2015-02285) and Research Project Grants (PI14/01148 to EP-C, PI14/01691 to P.M. and FFI2016-77647-C2 to WH). WH was additionally supported by the Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO, Spanish Government, grants FFI2013-40526P, FFI042177665-77665-4-16).

References

- Bick, P.A., Kinsbourne, M., 1987. Auditory hallucinations and subvocal speech in schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry* 144, 222–225.
- Bisulli, F., Tinuper, P., Avoni, P., Striano, P., Striano, S., d'Orsi, G., Vignatelli, L., Bagattin, A., Scudellaro, E., Florindo, I., Nobile, C., Tassinari, C.A., Baruzzi, A., Michelucci, R., 2004. Idiopathic partial epilepsy with auditory features (IPEAF): a clinical and genetic study of 53 sporadic cases. *Brain* 127, 1343–1352.
- Gallagher, A.G., Dinan, T.G., Baker, L.J., 1994. The effects of varying auditory input on schizophrenic hallucinations: a replication. *Br. J. Med. Psychol.* 67, 67–75.
- Gomar, J.J., Ortiz-Gil, J., McKenna, P.J., Salvador, R., Sans-Sansa, B., Sarro, S., Guerrero, A., Pomarol-Clotet, E., 2011. Validation of the word accentuation test (TAP) as a means of estimating premorbid IQ in Spanish speakers. *Schizophr. Res.* 128, 175–176.
- Green, M.F., Kinsbourne, M., 1990. Subvocal activity and auditory hallucinations: clues for behavioral treatments? *Schizophr. Bull.* 16, 617–625.
- Jones, S.R., 2010. Do we need multiple models of auditory verbal hallucinations? Examining the phenomenological fit of cognitive and neurological models. *Schizophr. Bull.* 36, 566–575.
- Penfield, W., Perot, P., 1963. The Brain's record of auditory and visual experience. A final summary and discussion. *Brain* 86, 595–696.
- Waters, F., Allen, P., Aleman, A., Fernyhough, C., Woodward, T.S., Badcock, J.C., Barkus, E., Johns, L., Varese, F., Menon, M., Vercammen, A., Laroi, F., 2012. Auditory hallucinations in schizophrenia and nonschizophrenia populations: a review and integrated model of cognitive mechanisms. *Schizophr. Bull.* 38, 683–693.
- Wechsler, D., 2000. *Escala de memoria de Wechsler. WMS-III. TEA*, Madrid.
- Wilson, B.A., Cockburn, J., Baddeley, A.D., 1985. *The Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT)*. Thames Valley Test Co. Reading, UK.

Paola Fuentes-Claramonte

*Fundació per a la Investigació i la Docència Maria Angustias Giménez,
Barcelona, Spain
CIBERSAM (Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental),
Spain*

Joan Soler

*Benito Menni Complex Assistencial de Salut Mental,
Barcelona, Spain*

Wolfram Hinzen

*Fundació per a la Investigació i la Docència Maria Angustias Giménez,
Barcelona, Spain
Catalan Institute for Advanced Studies and Research (ICREA),
Barcelona, Spain.
Department of Translation and Language Sciences, Universitat Pompeu
Fabra, Barcelona, Spain.*

Nuria Ramiro-Sousa

Hospital de Sant Rafael, Barcelona, Spain

Alfonso Rodriguez-Martinez

Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain

Carmen Sarri-Closa

*Benito Menni Complex Assistencial de Salut Mental,
Barcelona, Spain*

Salvador Sarró

*Fundació per a la Investigació i la Docència Maria Angustias Giménez,
Barcelona, Spain
CIBERSAM (Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental),
Spain*

Jesús Larrubia

*Pedro Pablo Padilla
Centro Neuropsiquiátrico N.S. del Carmen, Zaragoza, Spain*

Peter J. McKenna*

Edith Pomarol-Clotet

*Fundació per a la Investigació i la Docència Maria Angustias Giménez,
Barcelona, Spain
CIBERSAM (Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental),
Spain*

*Corresponding author at: FIDMAG Germanes Hospitalàries Research
Foundation, C/Dr. Antoni Pujadas, 38, E-08830 Sant Boi de Llobregat,
Barcelona, Spain.

E-mail address: mckennapeter1@gmail.com (P.J. McKenna).

30 April 2018

8. Discussió

L'objectiu d'aquesta tesi doctoral ha sigut posar a prova la teoria neuronal o perceptiva de les al·lucinacions auditives a través de tres estudis que han utilitzat dues tasques de neuroimatge funcional i una prova neuropsicològica.

El primer estudi d'aquesta tesi doctoral tractava d'esbrinar les àrees que s'activen durant les AAV en pacients amb esquizofrènia, i els pacients havien de pulsar un botó cada cop que les presentaven durant la ressonància magnètica funcional. El fet de prémer el botó durant la ressonància permetia poder capturar el moment exacte en el que els pacients sentien les al·lucinacions auditives verbals. Els resultats d'aquest estudi mostren que en els moments en què els pacients experimenten al·lucinacions auditives no activen l'escorça auditiva primària, el Heschl gyrus. Aquesta manca d'activació ens porta a argumentar que hauríem de descartar la teoria neuronal i sí que s'hauria de tenir en compte alguna de les teories cognitives que expliqui les al·lucinacions.

Aquest resultat va en contra d'estudis que sí que demostren la participació del Heschl Gyrus durant l'experiència d'AAV. En un estudi de Dierks es demostra l'activació d'aquesta àrea, però només utilitza 3 pacients en la mostra del seu estudi (104). Copolov, en una mostra de 8 pacients, i utilitzant la tècnica de tomografia per emissió de positrons, mostra activacions en l'escorça temporal durant els 60 segons que durava l'adquisició d'imatges, amb una tasca en la qual els pacients reportaven al·lucinacions mitjançant un botó, de la mateixa manera que hem emprat en el nostre estudi (106). Shergill, que també demostra l'activació de l'escorça temporal de forma bilateral, utilitza 6 pacients (105). La manera en la que aquests 6 pacients constataren les al·lucinacions no era durant les sessions d'escaneig sinó que els pacients reportaven si havien tingut al·lucinacions o no un cop acabada la sessió de ressonància magnètica funcional. Per tant, les imatges obtingudes es relacionaven amb la presència o no d'al·lucinacions a posteriori, segons els comentaris de cada pacient. En el nostre estudi, en canvi, el pacient, durant el procés d'adquisició d'imatges, clicava un botó estant dins la màquina per assenyalar els moments precisos en els que tenien al·lucinacions. Així, entenem que les correlacions són més fiables que no pas amb la impressió feta posteriorment a l'adquisició de les imatges.

El resultat principal d'aquesta tesi, la no implicació de l'escorça auditiva primària en les al·lucinacions, sí que convergeix amb el resultat de la tesi doctoral presentada també a la Universitat de Barcelona per la Dra. Font fa dinou anys (116), en la que utilitzant tomografia d'emissió de positrons van evidenciar que l'escorça auditiva primària no s'activava durant la presència d'al·lucinacions auditives en una mostra de 9 pacients amb esquizofrènia, resultats que també s'observen en altres estudis (108,109).

En el segon estudi plantejat, vam utilitzar una tasca d'escolta de parla utilitzant 3 condicions diferents. En els pacients amb AAV esperàvem veure una disminució de les activacions en l'escorça auditiva degut a la presència simultània de dos estímuls auditius, els àudios i les al·lucinacions. Si la teoria neuronal fos certa, i les al·lucinacions tinguessin l'origen en l'escorça auditiva primària, en presència simultània d'un altre estímul auditiu (en forma de paraules, frases o parla no intel·ligible escoltades a través d'auriculars en el nostre estudi), hi hauria d'haver una competició entre aquests dos estímuls a aquesta zona (al·lucinacions i àudios). Per tant, es podria produir un augment d'activació, per l'efecte sumatori, o per altra banda, com esperàvem, una disminució, deguda a la competició dels dos estímuls i anul·lació conseqüent de les activacions. La nostra hipòtesis s'havia formulat en favor d'aquesta última possibilitat degut a la major evidència científica demostrada en literatura científica publicada els últims 15 anys (113,115,117).

En el nostre estudi, però, en contra de l'esperat, en comparar pacients amb al·lucinacions i sense al·lucinacions, durant la tasca d'escolta de paraules, frases o parla no intel·ligible, no veiem diferències entre els dos grups en l'escorça auditiva, ni augment d'activacions ni disminució.

Així, considerant conjuntament els resultats dels dos estudis de neuroimatge, podem argumentar que l'escorça auditiva primària no estaria involucrada amb "l'estat" d'al·lucinació, ja que no s'activa en resposta a les al·lucinacions i no presenta diferències entre els pacients amb i sense AAV.

Es podria argumentar que no podem comprovar si els pacients sentien al·lucinacions durant la tasca d'escolta d'àudios. Per controlar-ho, els pacients, un cop acabada la tasca, reportaven la freqüència d'al·lucinacions que havien tingut. També, per altra banda, es podria argumentar que els pacients amb o sense AAV, podien no parar atenció a les 3 condicions que escoltaven. Per a controlar aquesta variable, un cop acabada la sessió, es preguntava als pacients el contingut dels àudios que havien escoltat, i aquells pacients que no havien atès al contingut dels àudios eren descartats de l'anàlisi de les dades. Llavors, en el nostre estudi sí que hem tingut en compte aquests factors a diferència d'altres estudis que posaven a prova la teoria neuronal mitjançant aquesta tasca i no els controlaven (114).

Un altre aspecte a tenir en compte és la modalitat de l'estímul auditiu utilitzat. Si bé hi ha hagut estudis que han posat a prova la competició de l'escorça auditiva primària utilitzant tons, vam considerar utilitzar contingut verbal, en forma de paraules i frases, per a que fossin el més similars a les AAV que sentien els pacients.

Seguint en la mateixa línia tracta el tercer estudi d'aquesta tesi, que es basa en una tasca neuropsicològica que també tracta de posar a prova la teoria neuronal. Si aquesta fos certa, si un pacient sent al mateix temps al·lucinacions i estímuls auditius (àudios en forma de diàlegs o "historietes"), la seva capacitat de repetir les paraules que sent pels auriculars (la realització de la tasca *shadowing*) es veurà afectada, ja que les AAV actuarien com a element distractori pel fet de competir amb els àudios per la mateixa àrea cerebral de processament d'informació.

Els resultats, però, de nou, no donen suport a aquesta teoria ja que no hi havia diferències entre el percentatge de paraules repetides correctament entre pacients amb veus i sense veus. Així, entenem que l'escorça auditiva no es veu implicada.

El fet de no trobar diferències entre pacients amb veus i pacients sense veus es podria posar en dubte argumentant que podria ser degut al fet que els pacients amb AAV, durant la tasca, no sentien veus. La mostra d'aquest estudi ja estava seleccionada expressament amb pacients amb al·lucinacions contínues al llarg del dia per a que les tinguessin durant les tasques. De fet, en la mostra d'aquest tercer estudi, 10 pacients dels 22 de la mostra d'al·lucinadors, sentien més de 20 al·lucinacions cada

minut mentre que els diàlegs o les “historietes” que sentien pels auriculars duraven 28 segons i 29 segons de mitjana respectivament. Llavors, entenem que hi havia una alta probabilitat de què es presentessin al·lucinacions auditives verbals durant l'escolta d'almenys una part dels àudios en forma de diàlegs o “historietes”.

Així doncs, els resultats dels tres estudis no ens permeten confirmar que la teoria neuronal sigui la que permet explicar l'origen de les al·lucinacions.

Troballes que donen suport a la teoria cognitiva del discurs intern

Si bé com ja hem comentat els resultats dels nostres estudis no recolzen la teoria neuronal, sí que han mostrat cert nivell d'evidència a favor d'una possible alternativa ja coneguda: la possibilitat que la teoria cognitiva sigui la que expliqui l'origen de les al·lucinacions.

Destaquen dos teories cognitives, que estan en debat, la teoria del discurs intern i la teoria de la mala atribució de memòries com a causants de les AAV.

En el primer estudi, durant la presència d'al·lucinacions, es van observar activacions en àrees relacionades amb el processament de llenguatge: l'àrea de Broca, l'àrea de Wernicke i les seves respectives àrees dretes, el gir precentral i l'àrea motora suplementària de forma bilateral. Així, no observem activacions en l'àrea cerebral que processa la informació sensorial auditiva (escorça auditiva) i en canvi, sí que observem activacions en àrees que participen del processament del significat de la informació auditiva.

En el nostre estudi no podem argumentar que la teoria cognitiva que explica que les AAV són degudes a un error en l'atribució de memòries o experiències passades sigui certa ja que no hem observat la implicació de les àrees que participen d'aquests processos cognitius (per exemple, les que pertanyen a la xarxa neuronal per defecte) (118).

Sí que podem dir que els resultats obren una porta a la possibilitat que la teoria cognitiva del discurs intern de Frith (119) com a possible origen de les al·lucinacions.

La implicació de les regions cerebrals del llenguatge en les AAV ha rebut suport parcial en la literatura científica.

Els nostres resultats, que demostren l'activació de l'àrea de Broca i Wernicke durant la presència d'AAV, convergeixen amb els resultats de metaanàlisis on sí que observen l'activació d'aquestes àrees durant l'experiència al·lucinatòria (110–112).

Per altra banda, Sommer realitza un estudi utilitzant ressonància magnètica funcional en 24 pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia, trastorn esquizoafectiu o trastorn psicòtic no especificat i durant la presència d'al·lucinacions no troba activació de l'àrea de Broca però sí de la seva àrea homòloga dreta. En canvi, durant la producció de parla en silenci, o discurs intern, sí que van trobar l'activació de l'àrea de Broca (109).

De la mateixa manera trobem resultats contraris pel que fa al paper de l'àrea de Broca durant les al·lucinacions auditives verbals en els resultats de la tesi doctoral de la Dra. Font. Si bé en el nostre estudi hem trobat activació de l'àrea de Broca i per tant, entenem com a plausible la teoria del discurs intern en la producció de les al·lucinacions, en l'estudi de Font no troben activacions de l'àrea de Broca, utilitzant una mostra menor que la utilitzada en els nostres estudis (9 pacients amb AAV versus 15) i sense disposar de grup control.

Jones argumenta que si bé la fenomenologia de les al·lucinacions és variada, una possibilitat seria que cada teoria expliqués un tipus de presentació fenomenològica de les al·lucinacions (120). Argumenta que els estudis que es realitzen per a posar a prova la teoria neuronal o cognitiva, haurien d'agrupar i seleccionar les al·lucinacions segons la seves característiques, i no al revés com fins ara, realitzant paradigmes per a posar a prova una teoria per a tots els tipus d'al·lucinacions sense tenir en compte les diferents característiques fenomenològiques amb les que es presenten.

Jones descriu la possibilitat que la teoria neuronal, d'activacions cerebrals anormals a l'escorça auditiva, expliqui les al·lucinacions auditives no verbals, per exemple en forma de fresses d'animals i música; que la teoria de la mala atribució de records explicaria les al·lucinacions de pacients que han passat experiències traumàtiques

amb contingut al voltant d'aquestes ("ets culpable...") i la teoria del discurs intern, explicaria les al·lucinacions que regulen i comenten tasques del dia a dia dels pacients ("has de fer això..").

Ford, juntament amb altres autors, plantegen l'estudi de les al·lucinacions sense tenir en compte els diagnòstics sinó utilitzant l'estructura de Research Domain Criteria, segons dimensions de comportaments observables i mesures neurobiològiques (121). Una manera d'estudiar les al·lucinacions en aquesta línia seria l'estudi realitzat per Rolland i col·laboradors, que raonen, basant-se en les diferents modalitats psicofarmacològiques de provocar al·lucinacions (mitjançant activació de receptors dopaminèrgics D2 amb psicoestimulants, activació de receptors serotoninèrgics 5HT2A amb psicodèlics i bloqueig de receptors NMDA glutamatèrgics amb anestèsics) que igual que hi ha mecanismes farmacològics diferents, també cada sistema explicaria les diferents presentacions clíniques existents (122).

Altres troballes

En el segon estudi, si bé els resultats ens permeten descartar la teoria neuronal ja que no hi ha diferències en el patró d'activacions comparant entre pacients amb AAV i pacients sense AAV, sí que observem diferències entre el grup de pacients en conjunt comparat amb els controls sans.

En les condicions de frases i parla no intel·ligible, els pacients amb esquizofrènia mostren en conjunt una menor activació de l'escorça auditiva primària comparat amb controls sans. Si bé el nostre estudi no estava dissenyat per identificar un dèficit sensorial o perceptiu en l'esquizofrènia, aquesta troballa s'ha descrit prèviament en la literatura científica, per exemple en estudis utilitzant potencials evocats (P50 i P100) (123). Podria ser, doncs, un dèficit a tenir en compte en els pacients amb esquizofrènia.

També en el segon estudi, confirmem que els pacients de la mostra, amb i sense al·lucinacions, mostren un error en la desactivació de la xarxa neuronal per defecte, específicament en l'escorça del cingulat posterior i el gir lingual. La xarxa neuronal per defecte és un conjunt d'àrees cerebrals que s'activen en repòs i es desactiven en

tasques cognitives que requereixen mantenir l'atenció. Els pacients amb esquizofrènia no desactiven aquestes àrees cerebrals durant certes tasques cognitives (48,49) . En el cas de la tasca de processament lingüístic emprada en aquest estudi, trobem una desactivació d'aquestes regions en la condició de frases en el grup de controls. Això seria així degut a que les frases impliquen que la seqüència de paraules arriba a tenir un significat semàntic, tal com un pensament, que implica, per tant, un procés cognitiu diferent al d'escoltar llistes de paraules soltes o frases no intel·ligibles.

Fortaleses i limitacions

Si bé la proposta de Jones d'estudiar cada presentació fenomenològica segons una teoria diferent pot ser considerada com una possibilitat, durant la realització d'aquesta tesi doctoral hem comprovat la dificultat que implica obtenir una mostra gran de pacients ja que no és fàcil reclutar pacients amb el diagnòstic d'esquizofrènia amb al·lucinacions contínues que, al mateix temps, acceptin participar a l'estudi i també acabin realitzant tots els procediments correctament, com per exemple, el fet de no poder moure's durant l'adquisició d'imatges durant la ressonància magnètica. El reclutament de pacients es va iniciar l'any 2015 i es va tancar l'any 2019. La mostra finalment aconseguida de pacients amb al·lucinacions contínues és de les mostres més grans en la literatura científica que estudia aquest símptoma utilitzant tècniques de neuroimatge funcional.

Una dificultat a tenir en compte, doncs, la trobem en el propi reclutament de pacients amb al·lucinacions. Donat que està descrit que el 70% dels pacients amb esquizofrènia les presenten, hom podria suposar que és fàcil aconseguir una mostra gran amb aquest percentatge elevat de prevalença d'aquest símptoma. Però la realitat és que participar en un estudi que tracta d'un símptoma que la majoria de cops és molest o amb connotacions negatives (77) no és agradable i pot arribar a ser angoixant. No obstant això, en aquesta tesi vam aconseguir una exploració psicopatològica molt detallada amb una descripció profunda de les AAV de cada pacient i les seves característiques, fet que ens va permetre controlar la freqüència i la intensitat de les mateixes durant la seva participació. De fet, la teràpia cognitivo-conductual que es realitza en pacients amb AAV té l'objectiu de poder aconseguir que no provoquin malestar emocional i en ocasions una forma és poder arribar a desviar

l'atenció (124). I en els nostres estudis que componen aquesta tesi doctoral, durant l'entrevista i tasques en la ressonància magnètica, es busca que el subjecte verbalitzi exactament el que sent i identifiqui cada moment que les té. Era una tasca no gens fàcil, no només pel contingut pejoratiu i negatiu de les al·lucinacions que la majoria de cops senten els pacients reclutats sinó que, molts pacients, durant aquesta tasca, referien que mai abans havien verbalitzat fil per randa el contingut exacte de les veus. Fins i tot, al verbalitzar en veu alta les al·lucinacions auditives, un pacient es va començar a angoixar i vam haver de parar l'entrevista d'avaluació.

I entenem, per tant, que aquest procés pot ser angoixant. Per tant, s'ha de posar èmfasi en la bona predisposició dels pacients a participar en aquests estudis.

Durant el reclutament dels pacients, també hem evidenciat la poca cultura que els pacients, amb al·lucinacions cròniques alguns d'ells, puguin parlar d'aquest símptoma de forma tranquil·la, sense que el propi pacient tingui opinions estigmatitzants respecte a aquest símptoma, malgrat que la persona de davant sigui un professional de la salut mental.

En moltes ocasions, el propi pacient entenia que era estigmatitzant referir que sentia veus i el fet de realitzar l'entrevista de forma acollidora, aconseguint un clima de confiança, facilitava que el pacient pogués parlar del seu símptoma. És crucial, doncs, tenir temps suficient per establir aquest clima durant l'entrevista. Una entrevista amb finalitat d'investigació, on en ocasions la durada d'aquesta no està definida, és diferent a les entrevistes clíniques de la pràctica clínica diària, on els professionals tenim el temps comptat per cada visita. Llavors, entenem que caldria valorar aquest aspecte per a poder atendre millor aquests pacients.

Aquests fets indiquen que posar a prova la teoria de les al·lucinacions auditives implica haver de realitzar un reclutament d'una mostra difícil d'aconseguir, ja que no només és necessari que la persona tingui el tret (pacient amb esquizofrènia amb al·lucinacions) sinó també l'estat, que el pacient tingui al·lucinacions continues al llarg del dia per a poder avaluar la teoria neuronal un cop es faci la tasca. De fet, els estudis relacionats amb l'estudi de les teories de les al·lucinacions, no inclouen, malauradament, mostres molt grans per aquest motiu.

Això ens fa plantejar que malgrat que les al·lucinacions són un símptoma molt freqüent en els nostres pacients, potser per falta de temps en la pràctica clínica, no hi ha temps suficient com per preguntar, indagar i parlar el suficient temps amb els pacients per a desestigmatitzar el fet de sentir al·lucinacions auditives, un símptoma molt freqüent.

En la pràctica clínica, els psiquiatres, en moltes ocasions, degut a tenir una agenda de visites amb pacients cada 30 minuts, per exemple, no disposen del temps necessari com per conversar amb el pacient de forma específica sobre cada símptoma. Així, és de rellevància comentar que durant el reclutament dels pacients, ens trobàvem, que els pacients comentaven que mai havien parlat tant extensament amb cap professional sobre les al·lucinacions que presentaven.

Tal i com hem comentat, si bé la mostra aconseguida és gran comparada amb estudis similars que s'han realitzat (la mostra del primer estudi és de les més grans en estudis del mateix tipus), convindria que la mostra fos de major número de subjectes.

Una altra limitació relacionada amb els propis subjectes de la mostra és que no podíem controlar que els pacients dels estudis prenguessin antipsicòtics.

També hem de comentar el fet que, en el primer estudi, durant la ressonància magnètica, els pacients haguessin de polsar un botó, ja que aquesta acció podia activar àrees cerebrals motores. Tot i que és una limitació pròpia d'aquest tipus d'estudi, el nostre equip està treballant en una versió de la tasca que pugui controlar estadísticament les activacions motores per identificar específicament aquelles degudes a les al·lucinacions. Del segon estudi, s'ha de comentar el fet plausible que es produïssin activacions degudes a les al·lucinacions i als àudios al mateix temps i no ser capaçs de diferenciar-les.

Futures implicacions

El fet que no invertim molt de temps en un símptoma tant freqüent en els pacients que atenem en el dia a dia, potser no és per falta de motivació sinó per falta de coneixement. Això ens porta al fet central d'aquesta tesi doctoral, que no podem donar explicació als pacients del com i on s'originen les al·lucinacions auditives. És de vital importància investigar en aquest camp per poder arribar algun dia a alguna conclusió que ens permeti poder, llavors, ajudar de forma més precisa als pacients.

Fins a data d'avui, hi ha resultats contradictoris pel que fa a quina de les dos teories és la certa.

Com hem comentat, alguns autors defensen que les al·lucinacions auditives podrien ser degudes a una combinació de teories on a cada pacient es presenten d'una forma i per tant, s'activen diferents àrees cerebrals en cada pacient. Llavors, si això fos cert, les opcions terapèutiques s'haurien de personalitzar en cada pacient segons, per exemple, el patró d'activacions en les regions cerebrals (125), que van dirigides a dianes terapèutiques. Així doncs, estaríem parlant d'una psiquiatria personalitzada basada en la psiquiatria de precisió, tenint un tractament personalitzat pel símptoma en específic (126)

Fins llavors, hem de seguir aportant coneixement per a poder arribar a prendre decisions inequívokes. Així, els resultats obtinguts en aquesta tesi ens motiven a seguir estudiant aquest fenomen de la sensopercepció, però des d'un altre punt de partida: posant a prova les teories cognitives. Podem dir, doncs, que gràcies als resultats d'aquesta tesi doctoral, havent descartat la teoria neuronal, entenem que si es dissenya un estudi específic per a poder confirmar la teoria cognitiva, aquesta haurà de donar resultats confirmatoris. Dins les opcions que planteja la teoria cognitiva, els resultats actuals semblen indicar que la teoria del discurs intern compta amb major suport. No obstant, caldran estudis futurs que directament contrastin ambdues possibilitats, la del discurs intern i la dels records intrusius, per determinar quin procés està més involucrat en la generació de les AAV. Aquesta línia ja l'estem desenvolupant, amb un nou projecte focalitzat en posar a prova les diferents possibilitats plantejades per la teoria cognitiva.

Aquesta tesi, doncs, intenta aportar coneixement per a poder esbrinar quin és el mecanisme que genera les al·lucinacions auditives verbals a nivell cerebral. Després dels resultats obtinguts, tenim clar que convé seguir estudiant les al·lucinacions, ja que hem comprovat que és un símptoma molt freqüent però poc discutit. I si volem arribar a atendre i millorar la qualitat de vida de les persones que el pateixen, es requereix seguir investigant.

9. Conclusions

En conjunt, els resultats dels estudis presentats en aquesta tesi recolzen les següents conclusions:

1. En contra d'algunes troballes anteriors existents, les al·lucinacions auditives verbals no poden explicar-se per una activació anormal de l'escorça auditiva primària, com proposen les teories perceptives o "neuronals".
2. Les al·lucinacions auditives verbals no interfereixen en el processament d'estímuls auditius, i específicament en el processament de la parla, a l'escorça cerebral auditiva.
3. D'acord amb els resultats del punt anterior, a nivell conductual, les al·lucinacions auditives verbals no interfereixen en l'escolta d'un segon estímul auditiu presentat simultàniament.
4. En conjunt, les troballes reportades en aquesta tesi doctoral suggereixen que les al·lucinacions auditives podrien involucrar la participació d'àrees cerebrals implicades en la producció de la parla, com l'àrea de Broca, que dona suport a la teoria del discurs intern de les al·lucinacions auditives verbals.
5. Investigar les teories cognitives ha de ser el següent objectiu per esclarir si aquestes obtenen un major suport a l'hora d'explicar l'origen de les al·lucinacions auditives verbals.

10. Bibliografia

1. Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. The Lancet [Internet]. 2022;399(10323):473–86. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01730-X/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01730-X/abstract)
2. Osborn TL, Wasanga CM, Ndeti DM. WHO.int [Internet]. World mental health report: Transforming mental health for all. Ginebra: World Health Organization; 2024. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240049338>
3. Enric J. N, Rafael H. El síndrome de Kraepelin-Bleuler-Schneider y la conciencia moderna: Una aproximación a la historia de la esquizofrenia. Clin Salud [Internet]. 2010;21(3):205–19. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1130-52742010000300002
4. Bleuler, Eugen. Traduït per Joseph Zinkin, M.D. Pròleg de Nolan D. C. Lewis MD. Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias [Internet]. Traduït per Joseph Zinkin, M.D., Foreword by Nolan D. C. Lewis MD, editor. New York: International Universities Press; 1950. 548 p. Available from: <https://philarchive.org/rec/BLDPO-2>
5. Ban TA. Fifty years chlorpromazine: A historical perspective. Neuropsychiatr Dis Treat [Internet]. 2007;3(4):495–500. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19300578/>
6. Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis, autoimmunity, and psychosis. Schizophr Res [Internet]. 2016 Sep 1;176(1):36–40. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920996414005465?via%3Dihub>
7. Carpenter WT, Buchanan RW. Schizophrenia. N Engl J Med [Internet]. 1994;330(10):681–90. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199403103301006>
8. Valle R. Schizophrenia in ICD-11: Comparison of ICD-10 and DSM-5. Rev Psiquiatr Salud Ment [Internet]. 2020 Apr 1;13(2):95–104. Available from: <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-psiquiatria-salud-mental-486-articulo-schizophrenia-in-icd-11-comparison-icd-10-S2173505020300145>
9. de Leon J. Is psychiatry scientific? A letter to a 21st century psychiatry resident. Psychiatry Investig. 2013 Sep;10(3):205–17.
10. Cuthbert BN. Research Domain Criteria (RDoC): Progress and Potential. Curr Dir Psychol Sci [Internet]. 2022 Apr 1;31(2):107–14. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/09637214211051363>
11. WHO. Schizophrenia [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 31]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia?gclid=Cj0KCQjw9MCnBhCYARIsAB1WQVVNJglDowj11vz53ke_tW8ZvebKWyFMTZkTJjz8QqZmJ1Gpf1zBv0UaAk9YEALw_wcB
12. Jongsma HE, Turner C, Kirkbride JB, Jones PB. International incidence of psychotic disorders, 2002–17: a systematic review and meta-analysis. Lancet Public Health [Internet]. 2019 May 1 [cited 2023 Aug 15];4(5):e229–44. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667\(19\)30056-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667(19)30056-8/fulltext)
13. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A concise overview of incidence, prevalence, and mortality. Epidemiol Rev [Internet]. 2008 Nov;30(1):67–76. Available from: <https://academic.oup.com/epirev/article/30/1/67/621138?login=false>
14. Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. Vol. 399, The Lancet. Elsevier B.V.; 2022. p. 473–86.

15. Chou IJ, Kuo CF, Huang YS, Grainge MJ, Valdes AM, See LC, et al. Familial aggregation and heritability of schizophrenia and co-aggregation of psychiatric illnesses in affected families. *Schizophr Bull* [Internet]. 2017 Sep 1;43(5):1070–8. Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/43/5/1070/2549014>
16. Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T, Panagiotaropoulou G, Awasthi S, Bigdeli TB, et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature* [Internet]. 2022 Apr 21;604(7906):502–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-022-04434-5>
17. Carpenter WJ Jr, Buchanan RW. Schizophrenia. <https://doi-org.sire.ub.edu/101056/NEJM199403103301006> [Internet]. 1994 Mar 10 [cited 2022 Nov 26];330(10):681–90. Available from: <https://www-nejm-org.sire.ub.edu/doi/10.1056/NEJM199403103301006>
18. Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* [Internet]. 2014;10:425–48. Available from: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153657>
19. Correll CU, Solmi M, Croatto G, Schneider LK, Rohani-Montez SC, Fairley L, et al. Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry* [Internet]. 2022 Jun 1;21(2):248–71. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wps.20994>
20. Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. [Internet]. Vol. 24, *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England). 2010. p. 81–90. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1359786810385490>
21. Grube BS, Bilder RM, Goldman RS. Meta-analysis of symptom factors in schizophrenia [Internet]. Vol. 31, *Schizophrenia Research*. ELSEVIER; 1998 [cited 2024 May 23]. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920-9964\(98\)00011-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920-9964(98)00011-5)
22. Ventura J, Thames AD, Wood RC, Guzik LH, Helleman GS. Disorganization and reality distortion in schizophrenia: A meta-analysis of the relationship between positive symptoms and neurocognitive deficits. *Schizophr Res* [Internet]. 2010 Aug;121(1–3):1–14. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S092099641001354X?via%3Dihub>
23. Poli F. Prodromal Psychosis: Diagnosis and Treatment. 2012 [cited 2024 May 23];18(1999):1–11. Available from: <https://www.eurekaselect.com/article/21260>
24. Archie S, Akhtar-Danesh N, Norman R, Malla A, Roy P, Zipursky RB. Ethnic diversity and pathways to care for a first episode of psychosis in Ontario. *Schizophr Bull* [Internet]. 2010 Jul;36(4):688–701. Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/36/4/688/1909980>
25. López-Araquistain Serrano L, Paola Fuentes-Claramonte FIDMAG D, García Rizo CU. Trastorno formal del pensamiento en la esquizofrenia: correlatos neuropsicológicos y de neuroimagen funcional Memoria de Tesis Doctoral presentada por. 2023.
26. Clinicaltrials.gov NCT03319953. <https://clinicaltrials.gov/show/nct03319953>. 2017. p. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT033> A Proof of Activity Study to Evaluate the Effects of TAK-041 on Motivational Anhedonia as Add-On to

- Antipsychotics in Participants With Stable Schizophrenia. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01565126/full>
27. Welham J, Isohanni M, Jones P, McGrath J. The antecedents of Schizophrenia: A review of birth cohort studies. *Schizophr Bull* [Internet]. 2008 May;35(3):603–23. Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/35/3/603/1869652>
 28. Lewandowski KE, Cohen BM, Öngür D. Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med*. 2011 Feb;41(2):225–41.
 29. Stahl S. *Psicofarmacología Esencial de Stahl*. 4th ed. 2013.
 30. Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, Murray RM, Valli I, Tabraham P, et al. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2009 [cited 2024 May 11];66(1):13–20. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/482943>
 31. McCutcheon R, Beck K, Jauhar S, Howes OD. Defining the locus of dopaminergic dysfunction in schizophrenia: A meta-analysis and test of the mesolimbic hypothesis. *Schizophr Bull* [Internet]. 2018 [cited 2024 May 11];44(6):1301–11. Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/44/6/1301/4781456>
 32. McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment [Internet]. Vol. 19, *World Psychiatry*. 2020 [cited 2024 May 10]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wps.20693>
 33. Olney JW, Farber NB. Glutamate Receptor Dysfunction and Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2013;52:998–1007. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/>
 34. Olney JW. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia [Internet]. Vol. 33, *Journal of Psychiatric Research*. 1999 [cited 2024 May 10]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022395699000291>
 35. Citri A, Malenka RC. Synaptic plasticity: Multiple forms, functions, and mechanisms [Internet]. Vol. 33, *Neuropsychopharmacology*. 2008 [cited 2024 May 10]. p. 18–41. Available from: <https://www.nature.com/articles/1301559>
 36. Bliss TVP, Collingridge GL. A synaptic model of memory: Long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* [Internet]. 1993 [cited 2024 May 10];361(6407):31–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/361031a0>
 37. Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: An embarrassment of riches. *Neuron* [Internet]. 2004 [cited 2024 May 10];44(1):5–21. Available from: [https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273\(04\)00608-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0896627304006087%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273(04)00608-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0896627304006087%3Fshowall%3Dtrue)
 38. Martin SJ, Grimwood PD, Morris RGM. Synaptic Plasticity and Memory: An Evaluation of the Hypothesis. *AnnRevNeurosci* [Internet]. 2000 [cited 2024 May 10];23(23):649–711. Available from: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev.neuro.23.1.649>
 39. Takeuchi T, Duzsikiewicz AJ, Morris RGM. The synaptic plasticity and memory hypothesis: Encoding, storage and persistence. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* [Internet]. 2014 Jan 5 [cited 2024 May 10];369(1633). Available from: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.2013.0288>
 40. Moghaddam B, Javitt D. From revolution to evolution: The glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment [Internet]. Vol. 37, *Neuropsychopharmacology*. 2012 [cited 2024 May 10]. p. 4–15. Available from: <https://www.nature.com/articles/npp2011181>

41. Beck K, Hindley G, Borgan F, Ginestet C, McCutcheon R, Brugger S, et al. Association of Ketamine with Psychiatric Symptoms and Implications for Its Therapeutic Use and for Understanding Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020 May 21 [cited 2024 May 11];3(5). Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2766225>
42. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, et al. Subanesthetic Effects of the Noncompetitive NMDA Antagonist, Ketamine, in Humans: Psychotomimetic, Perceptual, Cognitive, and Neuroendocrine Responses. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1994 [cited 2024 May 11];51(3):199–214. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/496531>
43. Pomarol-Clotet E, Honey GD, Murray GK, Corlett PR, Absalom AR, Lee M, et al. Psychological effects of ketamine in healthy volunteers: Phenomenological study. *British Journal of Psychiatry* [Internet]. 2006 Aug [cited 2024 May 11];189(AUG.):173–9. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/psychological-effects-of-ketamine-in-healthy-volunteers/689D03827BEC7554C078F816563C7BD9>
44. Powers AR, Gancsos MG, Finn ES, Morgan PT, Corlett PR. Ketamine-Induced Hallucinations. *Psychopathology* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2024 May 11];48(6):376–85. Available from: <https://karger.com/psp/article/48/6/376/285043/Ketamine-Induced-Hallucinations>
45. Johnstone EC, Frith CD, Crow TJ, Husband J, Kreel L. Cerebral Ventricular Size and Cognitive Impairment in Chronic Schizophrenia. *The Lancet* [Internet]. 1976 Oct 30 [cited 2023 Aug 31];308(7992):924–6. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(76\)90890-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(76)90890-4/fulltext)
46. Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CME, Nimmo-Smith, McKenna PJ. Hypofrontality in schizophrenia: A meta-analysis of functional imaging studies [Internet]. Vol. 110, *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2004 [cited 2024 May 10]. p. 243–56. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0447.2004.00376.x>
47. Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2009;66(8):811–22. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/483150>
48. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain’s default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2008 Mar [cited 2024 May 10];1124:1–38. Available from: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1196/annals.1440.011>
49. Raichle ME, Snyder AZ. A default mode of brain function: A brief history of an evolving idea. *Neuroimage* [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2023 Sep 22];37(4):1083–90. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811907001309?via%3Dihub>
50. Ramachandiraiah CT, Subramaniam N, Tancer M. The story of antipsychotics: Past and present. *Indian J Psychiatry*. 2009 Oct 1;51(4):324.
51. Kane JM, Honigfeld GP, Singer J, Meltzer H, Clozaril Collaborative Study Group. Clozapine for the Treatment-Resistant Schizophrenic. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Sep;45:789–95.
52. Beck AT. Cognitive therapy and the emotional disorders [Internet]. Int.Univ.Press,New York. Oxford, England: Oxford, England: International

- Universities Press; 1976 [cited 2024 May 10]. Available from:
<https://psycnet.apa.org/record/1976-28303-000>
53. Rupke SJ, Blecke D, Div MW, Renfrow M. Cognitive Therapy for Depression [Internet]. 2006. Available from: www.aafp.org/afp.
 54. Bentall RP, Haddock G, Slade PD. Cognitive behavior therapy for persistent auditory hallucinations: From theory to therapy. *Behav Ther* [Internet]. 1994 [cited 2024 May 10];25(1):51–66. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0005789405801455>
 55. Fowler D, Morley S. The Cognitive-Behavioural Treatment of Hallucinations and Delusions: A Preliminary Study. *Behavioural Psychotherapy* [Internet]. 1989 [cited 2024 May 10];17(3):267–82. Available from:
<https://www.cambridge.org/core/journals/behavioural-and-cognitive-psychotherapy/article/abs/cognitivebehavioural-treatment-of-hallucinations-and-delusions-a-preliminary-study/0F2B077D77D0ECA87FA86E2EF2F5CD>
 56. Garety PA, Kuipers L, Fowler D, Chamberlain F, Dunn G. Cognitive behavioural therapy for drug-resistant psychosis. *British Journal of Medical Psychology* [Internet]. 1994 [cited 2024 May 10];67(3):259–71. Available from:
<https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/26/1/73/1927993?login=false>
 57. Kingdon DG, Turkington D. The use of cognitive behavior therapy with a normalizing rationale in schizophrenia: Preliminary report [Internet]. Vol. 179, *Journal of Nervous and Mental Disease*. 1991 [cited 2024 May 10]. Available from:
<https://psycnet.apa.org/record/1991-25155-001>
 58. Tarrier N, Beckett R, Harwood S, Baker A, Yusupoff L, Ugarteburu I. A trial of two cognitive-behavioural methods of treating drug-resistant residual psychotic symptoms in schizophrenic patients: I. Outcome. *British Journal of Psychiatry* [Internet]. 1993 [cited 2024 May 10];162(APR.):524–32. Available from:
<https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/abs/trial-of-two-cognitivebehavioural-methods-of-treating-drugresistant-residual-psychotic-symptoms-in-schizophrenic-patients-i-outcome/3AFCD96DA701CED50E5257F5F8E5DE79>
 59. Watts FN, Powell GE, Austin S V. The modification of abnormal beliefs. *British Journal of Medical Psychology* [Internet]. 1973 [cited 2024 May 10];46(4):359–63. Available from: <https://bpspsychub.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.2044-8341.1973.tb02260.x>
 60. Kuipers E, Garety P, Fowler D, Dunn G, Bebbington P, Freeman D, et al. London-East Anglia randomised controlled trial of cognitive-behavioural therapy for psychosis. I: Effects of the treatment phase. *British Journal of Psychiatry* [Internet]. 1997 [cited 2024 May 10];171(OCT.):319–27. Available from:
<https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/abs/londoneast-anglia-randomised-controlled-trial-of-cognitivebehavioural-therapy-for-psychosis/1407E610472E44FD0AFAB10EE8A8359E>
 61. Jauhar S, McKenna PJ, Radua J, Fung E, Salvador R, Laws KR. Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: Systematic review and meta-analysis with examination of potential bias [Internet]. Vol. 204, *British Journal of Psychiatry*. Royal College of Psychiatrists; 2014 [cited 2024 May 10]. p. 20–9. Available from:
<https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/cognitivebehavioural-therapy-for-the-symptoms-of-schizophrenia-systematic-review-and-metaanalysis-with-examination-of-potential-bias/10B5A4BB22C8A82FE55E578A15975753>

62. Bighelli I, Salanti G, Huhn M, Schneider-Thoma J, Krause M, Reitmeir C, et al. Psychological interventions to reduce positive symptoms in schizophrenia: systematic review and network meta-analysis. *World Psychiatry* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2024 May 10];17(3):316–29. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wps.20577>
63. Turner DT, Burger S, Smit F, Valmaggia LR, van der Gaag M. What constitutes sufficient evidence for case formulation-driven CBT for psychosis? Cumulative meta-analysis of the effect on hallucinations and delusions. *Schizophr Bull* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 May 10];46(5):1072–85. Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/46/5/1072/5813008>
64. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. NICE Clinical Guideline 178. [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence. 2014 [cited 2024 May 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248060/>
65. Rathod S, Phiri P, Kingdon D. Cognitive behavioral therapy for schizophrenia [Internet]. Vol. 33, *Psychiatric Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2010 [cited 2024 May 10]. p. 527–36. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0193953X10000511?via%3Dihub>
66. Thornicroft G. Stigma and discrimination limit access to mental health care. Vol. 17, *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*. Il Pensiero Scientifico Editore s.r.l.; 2008. p. 14–9.
67. Thornicroft G, Sunkel C, Alikhon Aliev A, Baker S, Brohan E, el Chammay R, et al. The Lancet Commission on ending stigma and discrimination in mental health. *The Lancet* [Internet]. 2022 [cited 2024 May 11];400(10361):1438–80. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)01470-2/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)01470-2/abstract)
68. Killaspy H. From the asylum to community care: Learning from experience. *Br Med Bull* [Internet]. 2006 Jun;79–80(1):245–58. Available from: <https://academic.oup.com/bmb/article/79-80/1/245/327153>
69. Patel V, Saxena S, Lund C, Thornicroft G, Baingana F, Bolton P, et al. The Lancet Commission on global mental health and sustainable development [Internet]. Vol. 392, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2018 [cited 2024 May 23]. p. 1553–98. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)31612-X/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)31612-X/abstract)
70. Sartorius N, Chiu H, Heok KE, Lee MS, Ouyang WC, Sato M, et al. Name change for schizophrenia [Internet]. Vol. 40, *Schizophrenia Bulletin*. Oxford University Press; 2014 [cited 2024 May 23]. p. 255–8. Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/40/2/255/1944451>
71. Thornicroft G, Rose D, Kassam A, Sartorius N. Stigma: ignorance, prejudice or discrimination? *British Journal of Psychiatry* [Internet]. 2007 [cited 2024 May 23];190(MAR.):192–3. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/stigma-ignorance-prejudice-or-discrimination/E6F23CE48666A53C8E99870F0474E1AA>
72. Chong HY, Teoh SL, Wu DBC, Kotirum S, Chiou CF, Chaiyakunapruk N. Global economic burden of schizophrenia: A systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2016 Feb 16;12:357–73. Available from: <https://www.dovepress.com/global-economic-burden-of-schizophrenia-a-systematic-review-peer-reviewed-fulltext-article-NDT>
73. Fasseeh A, Németh B, Molnár A, Fricke FU, Horváth M, Kóczyán K, et al. A systematic review of the indirect costs of schizophrenia in Europe. *Eur J Public Health*

- [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2024 May 23];28(6):1043–9. Available from: <https://academic.oup.com/eurpub/article/28/6/1043/5161203>
74. Marwaha S, Johnson S, Bebbington P, Stafford M, Angermeyer MC, Brugha T, et al. Rates and correlates of employment in people with schizophrenia in the UK, France and Germany. *The British Journal of Psychiatry* [Internet]. 2007 Jul [cited 2022 Nov 30];191(1):30–7. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/rates-and-correlates-of-employment-in-people-with-schizophrenia-in-the-uk-france-and-germany/6F61E394C3D975F5F3F3F33868E0E616>
 75. Knapp M, Wong G. Economics and mental health: the current scenario [Internet]. 2020 [cited 2024 May 23]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wps.20692>
 76. Knapp M, Mcdaid D, Parsonage M. Mental health promotion and mental illness prevention: The economic case [Internet]. 2011 [cited 2024 May 23]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/mental-health-promotion-and-mental-illness-prevention-the-economic-case>
 77. McCarthy-Jones S. Hearing voices: the histories, causes and meanings of auditory verbal hallucinations [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2012 [cited 2024 May 23]. Available from: <https://www.cambridge.org/core/books/hearing-voices/31169FBF7DA16509D202A6FD1FD48514>
 78. Mata Garcia G. Historia de las alucinaciones en la antigüedad. *Gallaecia: revista de arqueología e antigüidade* [Internet]. 2011;(30):211–22. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3725216>
 79. Bradford DT. Brain and psyche in early Christian asceticism. *Psychol Rep*. 2011;109(2):461–520.
 80. Lozano Sánchez FS. Epidemias por ergotismo o fuego de San Antonio. *Historia, ciencia y arte. Revista de Medicina y Cine* [Internet]. 2021 Jan 29 [cited 2024 May 23];16(e):207–36. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7937057>
 81. Ph D, Weiner B. Philippe Pinel's "Memoir on Madness" of December 11, 1794: a fundamental text of modern psychiatry. 1992 [cited 2024 May 23];(June):725–32. Available from: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/ajp.149.6.725>
 82. Étienne Esquirol, Raimundo de Monasterio y Correa (tr.), Pedro Mata (col.). *Tratado completo de las enajenaciones mentales*. Año de 1er. Extramuros Edición, editor. Sevilla; 2007.
 83. Blom JD. Auditory hallucinations [Internet]. 2015 [cited 2024 May 23]. Available from: <https://www.sciencedirect.com.sire.ub.edu/science/article/pii/B978044462630100024X?via%3Dihub>
 84. McCarthy-Jones S, Trauer T, MacKinnon A, Sims E, Thomas N, Copolov DL. A new phenomenological survey of auditory hallucinations: Evidence for subtypes and implications for theory and practice. *Schizophr Bull*. 2014 Jan 1;40(1):225–35.
 85. Sadh K, Mehta UM, Muralidharan K, Shivashankar N, Jain S. Experiencing bird voices as auditory hallucinations - Phenomenological lessons from Phylogeny & Ethnography. *Schizophr Res* [Internet]. 2019 Jun 1;208:470–1. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920996419300696?via%3Dihub>
 86. Tovar A, Fuentes-Claramonte P, Soler-Vidal J, Ramiro-Sousa N, Rodriguez-Martinez A, Sarri-Closa C, et al. The linguistic signature of hallucinated voice talk in schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2019;206:111–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.12.004>

87. Sanjuan J, Gonzalez JC, Aguilar EJ, Leal C, Van Os J. Pleasurable auditory hallucinations. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2004 Oct [cited 2024 May 23];110(4):273–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0447.2004.00336.x>
88. Haddock G, McCarron J, Tarrier N, Faragher EB. Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: The psychotic symptom rating scales (PSYRATS). *Psychol Med* [Internet]. 1999;29(4):879–89. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/scales-to-measure-dimensions-of-hallucinations-and-delusions-the-psychotic-symptom-rating-scales-psyrats/F98A9A5A0D5CB9715161C1547DB010B8>
89. McCarthy-Jones S, Longden E. Auditory verbal hallucinations in schizophrenia and post-traumatic stress disorder: Common phenomenology, common cause, common interventions? *Front Psychol* [Internet]. 2016 [cited 2024 May 23];6(SpecialIssue1):1–12. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/psychology/articles/10.3389/fpsyg.2015.01071/full>
90. Dubovsky SL, Ghosh BM, Serotte JC, Cranwell V. Psychotic Depression: Diagnosis, Differential Diagnosis, and Treatment. *Psychother Psychosom* [Internet]. 2021 [cited 2024 May 23];90(3):160–77. Available from: <https://karger.com/pps/article/90/3/160/294375/Psychotic-Depression-Diagnosis-Differential>
91. Cavelti M, Thompson K, Chanen AM, Kaess M. ScienceDirect Psychotic symptoms in borderline personality disorder : developmental aspects. *Curr Opin Psychol*. 2021;37:26–31.
92. Van Os J, Hanssen Manon, Bijl R V., Ravelli A. Strauss (1969) revisited: a psychosis continuum in the general population? *Schizophr Res* [Internet]. 2000;45(2000):11–20. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996499002248?via=ihub>
93. Maijer K, Begemann MJH, Palmen SJMC, Leucht S, Sommer IEC. Auditory hallucinations across the lifespan: A systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* [Internet]. 2018 Apr 1;48(6):879–88. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/auditory-hallucinations-across-the-lifespan-a-systematic-review-and-metaanalysis/59BA9936F451CA2CBDF38B2B225175EF>
94. Johns LC, Kompus K, Connell M, Humpston C, Lincoln TM, Longden E, et al. Auditory verbal hallucinations in persons with and without a need for care. *Schizophr Bull* [Internet]. 2014;40(SUPPL. 4):255–64. Available from: https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/40/Suppl_4/S255/1873600
95. Bisulli F, Tinuper P, Avoni P, Striano P, Striano S, D’Orsi G, et al. Idiopathic partial epilepsy with auditory features (IPEAF): A clinical and genetic study of 53 sporadic cases. *Brain* [Internet]. 2004 Jun [cited 2024 May 23];127(6):1343–52. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/127/6/1343/271789?login=false>
96. Hauf M, Wiest R, Schindler K, Jann K, Dierks T, Strik W, et al. Common mechanisms of auditory hallucinations-perfusion studies in epilepsy. *Psychiatry Res Neuroimaging* [Internet]. 2013 Mar 30 [cited 2024 May 23];211(3):268–70. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S092549271200131X?via%3Dihub>
97. Miller EE, Grosberg BM, Crystal SC, Robbins MS. Auditory hallucinations associated with migraine: Case series and literature review [Internet]. Vol. 35, *Cephalalgia*.

- SAGE Publications Ltd; 2015 [cited 2024 May 23]. p. 923–30. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0333102414563088>
98. Penfield W, Perot P. The brain's record of auditory and visual experience. A final summary and discussion. *Brain* [Internet]. 1963 Dec [cited 2024 May 8];86(4):595–696. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article-abstract/86/4/595/321416?redirectedFrom=fulltext&login=false>
 99. Hugdahl K. Auditory hallucinations: A review of the ERC “VOICE” project. *World J Psychiatry* [Internet]. 2015 [cited 2024 May 23];5(2):193. Available from: <https://www.wjgnet.com/2220-3206/full/v5/i2/193.htm>
 100. Frith CD. *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. London: Psychology Press; 1992.
 101. Fernyhough C, Alderson-Day B. Inner Speech: Development, Cognitive Functions, Phenomenology, and Neurobiology. *Psychol Bull* [Internet]. 2015 [cited 2024 May 11];141(5):931–65. Available from: <https://psycnet.apa.org/fulltext/2015-22639-001.html>
 102. Langland-Hassan P. Inner speech [Internet]. Vol. 12, *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*. Wiley-Blackwell; 2021 [cited 2024 May 10]. Available from: <https://wires.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/wcs.1544>
 103. Waters FAV, Badcock JC, Michie PT, Maybery MT. Auditory hallucinations in schizophrenia: Intrusive thoughts and forgotten memories. *Cogn Neuropsychiatry*. 2006 Jan 1;11(1):65–83.
 104. Dierks T, Linden DEJ, Jandl M, Formisano E, Goebel R, Lanfermann H, et al. Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron* [Internet]. 1999 [cited 2023 Feb 4];22(3):615–21. Available from: [https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273\(00\)80715-1?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0896627300807151%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273(00)80715-1?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0896627300807151%3Fshowall%3Dtrue)
 105. Shergill SS, Brammer MJ, Williams SCR, Murray RM, McGuire PK. Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2000/11/14. 2000;57(11):1033–8. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/481670>
 106. Copolov DL, Seal ML, Maruff P, Ulusoy R, Wong MTH, Tochon-Danguy HJ, et al. Cortical activation associated with the experience of auditory hallucinations and perception of human speech in schizophrenia: A PET correlation study. *Psychiatry Res Neuroimaging* [Internet]. 2003 Apr 1;122(3):139–52. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S092549270200121X?via%3Dihub>
 107. Dierken KMJ, Neggers SFW, Daalman K, Blom JD, Goekoop R, Kahn RS, et al. Deactivation of the parahippocampal gyrus preceding auditory hallucinations in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* [Internet]. 2010;167(4):427–35. Available from: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2009.09040456>
 108. Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grooten S, et al. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* [Internet]. 1995;378(6553):176–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/378176a0>
 109. Sommer IEC, Dierken KMJ, Blom JD, Willems A, Kushan L, Slotema K, et al. Auditory verbal hallucinations predominantly activate the right inferior frontal area. *Brain* [Internet]. 2008 [cited 2024 May 24];131(12):3169–77. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/131/12/3169/293276?login=false>
 110. Jardri R, Pouchet A, Pins D, Thomas P. Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A coordinate-based meta-analysis. *American Journal*

- of Psychiatry [Internet]. 2011;168(1):73–81. Available from: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2010.09101522>
111. Kühn S, Gallinat J. Quantitative meta-analysis on state and trait aspects of auditory verbal hallucinations in schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 2012 Jun;38(4):779–86. Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/38/4/779/1866530>
 112. Zmigrod L, Garrison JR, Carr J, Simons JS. The neural mechanisms of hallucinations: A quantitative meta-analysis of neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2016 Oct 1;69:113–23. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763415302669?via%3Dihub>
 113. Plaze M, Bartrés-Faz D, Martinot JL, Januel D, Bellivier F, De Beaurepaire R, et al. Left superior temporal gyrus activation during sentence perception negatively correlates with auditory hallucination severity in schizophrenia patients. *Schizophr Res* [Internet]. 2006;87(1–3):109–15. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996406002313>
 114. Ford J, Roach BJ, Jorgensen KW, Turner JA, Brown GG, Notestine R, et al. Tuning in to the Voices: A Multisite fMRI Study of Auditory Hallucinations. *Schizophr Bull* [Internet]. 2009;35(1):58–66. Available from: <http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/schbul/sbn140>
 115. Kompus K, Westerhausen R, Hugdahl K. The “paradoxical” engagement of the primary auditory cortex in patients with auditory verbal hallucinations: A meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neuropsychologia* [Internet]. 2011;49(12):3361–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0028393211003897>
 116. Font-Planells M. Alucinaciones auditivas en la esquizofrenia: estudio del metabolismo cerebral mediante PET con F18-FDG durante el primer episodio psicótico, tras remisión clínica y tras estimulación auditivo-lingüística [Internet]. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2005. Available from: <https://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/42770>
 117. David AS, Woodruff PW, Howard R, Mellers JD, Brammer M, Bullmore E, et al. Auditory hallucinations inhibit exogenous activation of auditory association cortex. *Neuroreport* [Internet]. 1996/03/22. 1996 [cited 2024 May 24];7(4):932–6. Available from: https://journals.lww.com/neuroreport/abstract/1996/03220/auditory_hallucinations_inhibit_exogenous.21.aspx
 118. Fuentes-Claramonte P, Martín-Subero M, Salgado-Pineda P, Alonso-Lana S, Moreno-Alcázar A, Argila-Plaza I, et al. Shared and differential default-mode related patterns of activity in an autobiographical, a self-referential and an attentional task. *PLoS One* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 May 10];14(1). Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0209376>
 119. Frith CD. *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia* [Internet]. Classic ed. The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia. London and New York: Psychology Press; 2014 [cited 2024 May 24]. Available from: <https://www-taylorfrancis-com.sire.ub.edu/books/mono/10.4324/9781315785011/cognitive-neuropsychology-schizophrenia-christopher-donald-frith>
 120. Jones SR. Do we need multiple models of auditory verbal hallucinations? examining the phenomenological fit of cognitive and neurological models. *Schizophr Bull* [Internet]. 2010;36(3):566–75. Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/36/3/566/1880696>

121. Ford JM, Morris SE, Hoffman RE, Sommer I, Waters F, McCarthy-Jones S, et al. Studying hallucinations within the NIMH RDoC framework. *Schizophr Bull* [Internet]. 2014;40(SUPPL. 4):S295–304. Available from: https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/40/Suppl_4/S295/2886724?login=false
122. Rolland B, Jardri R, Amad A, Thomas P, Cottencin O, Bordet R. Pharmacology of hallucinations: Several mechanisms for one single symptom? *Biomed Res Int* [Internet]. 2014;2014. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/307106/>
123. Javitt DC. Sensory processing in schizophrenia: Neither simple nor intact. *Schizophr Bull* [Internet]. 2009 Nov [cited 2024 May 10];35(6):1059–64. Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/35/6/1059/1845204>
124. Pontillo M, Crescenzo F De, Vicari S, Pucciarini ML, Aversa R, Santonastaso O, et al. Cognitive behavioural therapy for auditory hallucinations in schizophrenia: A review. *World J Psychiatry* [Internet]. 2016;6(3):372. Available from: <https://www.wjgnet.com/2220-3206/full/v6/i3/372.htm>
125. Vercammen A, Knegtering H, Bruggeman R, Westenbroek HM, Jenner JA, Slooff CJ, et al. Effects of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation on treatment resistant auditory-verbal hallucinations in schizophrenia: A randomized controlled trial. *Schizophr Res* [Internet]. 2009 Oct [cited 2024 May 24];114(1–3):172–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920996409003338>
126. Vieta E. Personalised medicine applied to mental health: Precision psychiatry. *Rev Psiquiatr Salud Ment* [Internet]. 2015;8(3):117–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1888989115000907?via%3Dihub>