

The background of the slide is a grayscale microscopic image of brain tissue, showing a complex network of dark, branching structures against a lighter, textured background. A white rectangular box is positioned in the upper left corner, containing the UAB logo and name. The text is centered on the slide.

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

Universitat Autònoma de Barcelona
Facultat de Psicologia
Departament de Psicologia Clínica i de la Salut

**Estudi longitudinal de les funcions
neurocognitives en pacients amb un
primer episodi psicòtic de l'espectre
esquizofrènic investigades per
variables del neurodesenvolupament**

Sílvia Campanera i Reig
2014

Universitat Autònoma de Barcelona
Facultat de Psicologia
Departament de Psicologia Clínica i de la Salut



Universitat Autònoma de Barcelona

**Programa de Doctorat
Psiquiatria i Psicologia Mèdica**

TESI DOCTORAL

**Estudi longitudinal de les funcions neurocognitives en pacients
amb un primer episodi psicòtic de l'espectre esquizofrènic
investigades per variables del neurodesenvolupament**

Sílvia Campanera i Reig
2014

Amb el vist-i-plau de:

La Directora de la Tesi:

La Codirectora de la Tesi:

Dra. Neus Barrantes-Vidal

Dra. Lourdes Fañanás Saura

Bellaterra, setembre 2014

Als meus pares,
i a les meves germanes Anna, Ester i Mireia
que m'han donat la vida i m'acompanyen en la vida.

Agraïments,

Primer de tot agrair als meus pares que gràcies a ells he estudiat, agrair al meu pare el seu sentit de l'humor i a la meva mare el seu sentit comú.

Agrair especialment aquesta tesi al Salvador Miret i Fallada, a ell fa més de deu anys li deia que m'agradaria investigar sobre un trastorn mental i la neuropsicologia, llavors ell havia fet els primers passos en el camp de la investigació i em va convidar a compartir aquest camí.

La primera persona que em va acompanyar, ensenyar i guiar en el camí de la investigació va ser la Dra. Neus Barrantes-Vidal, gràcies per “despertar-me” en la investigació.

I la persona que m'ha acompanyat en aquest final de camí en la investigació que aquí presento va ser la Dra. Lourdes Fañanás Saura, a qui li dono les gràcies.

I per últim un agraïment a la Dra. Mar Fatjó-Vilas i Mestre, sense l'empenta final no sé si hagués estat possible acabar la tesi, moltes gràcies Mar i Salvador.

ÍNDIX

I. INTRODUCCIÓ.

- 1.1. Breu introducció històrica al concepte d'esquizofrènia: l'aproximació categorial i dimensionalPàgina 10
- 1.2. Criteris diagnòstics del DSM-IV de l'esquizofrènia.....Pàgina 14
- 1.3. L'esquizofrènia i la cognició.....Pàgina 15
- 1.4. Funcions cognitives: definicions i mesures.....Pàgina 18
- 1.5. Alteracions cognitives en els trastorns de l'espectre esquizofrènic.....Pàgina 37

II. OBJECTIUS I HIPÒTESIS.....Pàgina 54

III. MÈTODE.

- 1. Disseny de l'estudi.....Pàgina 58
- 2. Anàlisi estadístic.....Pàgina 59
- 3. Mostra.....Pàgina 60
- 4. Mètode d'avaluació:
 - 4.1. Avaluació psicopatològica.....Pàgina 66
 - 4.2. Avaluació de la personalitat.....Pàgina 67
 - 4.3. Avaluació neuropsicològica.....Pàgina 69
 - 4.4.1. Intel·ligència.....Pàgina 69
 - 4.4.2. Atenció.....Pàgina 72
 - 4.4.3. Memòria verbal i capacitat d'aprenentatge.....Pàgina 74
 - 4.4.4. Funcions executives.....Pàgina 75
 - 4.4.5. Velocitat de processament de la informacióPàgina 75
 - 4.5. Avaluació de marcadors del desenvolupament prenatal.....Pàgina 76
- 5. Procediment.....Pàgina 77

VI. RESULTATS.

CAPÍTOL I.....Pàgina 80

OBJECTIU 1. Estudiar i descriure les alteracions de les funcions neuropsicològiques d'intel·ligència, atenció, memòria, funcions executives i velocitat de processament de la informació en pacients de primer episodi psicòtic clínicament estables, en una mostra de 42 pacients de primer episodi de trastorn psicòtic de l'espectre esquizofrènic atesos en l'àrea d'influència de l'Hospital Santa Maria de Lleida.....Pàgina 80

HIPÒTESI. 1.1. Els pacients amb un primer episodi psicòtic de l'espectre de l'esquizofrènia mostraran en general pitjor rendiment cognitiu respecte als valors esperats en la població general de referència.....Pàgina 88

HIPÒTESI 1.2 La variabilitat en l'afectació de les funcions cognitives estudiades pot explicar-se per les característiques clíniques d'inici de la malaltia, la naturalesa psicopatològica dimensional de l'episodi.....Pàgina 89

CAPÍTOL II.....Pàgina 98

HIPÒTESI 2. Als tres anys d'evolució de la malaltia hauríem d'observar una recuperació general de la funció cognitiva, dels pacients. Aquells pacients amb marcadors del neurodesenvolupament alterat, presentaran un pitjor rendiment cognitiu a 3 anys, en algunes funcions cognitives com atenció sostinguda i fluència verbal.....Pàgina 98

OBJECTIU 2. Valorar els cinc dominis cognitius investigats a temps T0, després de 3 anys d'evolució de la malaltia. Investigar la possible relació de les variables clíniques i premòrbides relacionades amb el neurodesenvolupament, en l'evolució diferencial dels 5 dominis cognitius investigats a 3 anys.
.....Pàgina 102

CAPÍTOL III.....Pàgina 105

HIPÒTESI 3. La heterogeneïtat observada en els dominis cognitius dels pacients de primer episodi psicòtic estan relacionats amb la presència de factors de risc en el neurodesenvolupament explorat mitjançant l'estudi de la presència de complicacions obstètriques, signes neurològics menors i anomalies físiques menors.....Pàgina 105

Els familiars de pacients amb signes neurològics menors i anomalies físiques menors mostraran més disfunció cognitiva i pitjor rendiment intel·lectual, en comparació amb els familiars de pacients sense la presència d'aquestes anomalies.....Pàgina 111

OBJECTIU 3. Estudiar els perfils cognitius dels familiars de primer grau de la cohort investigada (pare, mare i germà sa) i relacionar-los amb el perfil cognitiu transversal (T0) i evolutiu (T3) dels pacients de la cohort.....Pàgina 114

CAPÍTOL IV.....Pàgina 120

OBJECTIU 4. Analitzar si el perfil de personalitat o la presència de trets o Trastorn de la personalitat del Cluster A del DSM-IV-TR (esquizotípic) pot estar associat a un pitjor rendiment cognitiu en els familiars i els pacients amb diagnòstic de psicosi.....Pàgina 120

V. DISCUSSIÓ.....	Pàgina 130
VI. CONCLUSIONS.....	Pàgina 148
VII. BIBLIOGRAFIA.....	Pàgina 152
TAULES I FIGURES.....	Pàgina 182

I. INTRODUCCIÓ.

1.1. Breu introducció històrica al concepte d'esquizofrènia: l'aproximació categorial i dimensional.

Els orígens de la Psiquiatria científica moderna, coincidint amb la Psiquiatria clàssica francesa, es remonten a l'obra de Philippe Pinel (1745-1826); Pinel va humanitzar el tracte del malalt mental i va instaurar una aproximació clínica i científica que es veu consolidada amb l'obra desenvolupada posteriorment per Jean-Etienne Dominique Esquirol (1772-1840).

Posteriorment, i amb l'aparició de la *Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten* de 1845 i de 1861, i la seva afirmació: “les malalties mentals són malalties del cervell”, Wilhelm Griesinger (1817-1868) proclama la “carta magna” de la psiquiatria clínica moderna. Les causes i factors predisponents poden ser múltiples, però la malaltia mental no constitueix més que “un complex de símptomes d'estats anòmals del cervell”, que configuren formes d'emmalaltir que es transformen unes en altres, integrants d'una “psicosis única” (Einheitspsychose).

Models de símptomes positius i negatius

El model de símptomes positius i negatius va sorgir en un intent d'integrar aspectes clínics, evolutius i fisiopatològics del trastorn esquizofrènic. El concepte introduït per Reynolds (1858) i Jackson (1875) a Neurologia i per De Clérambault a Psiquiatria (1942), està ja implícit en la distinció de Bleuler entre símptomes fonamentals i símptomes accesoris. Aquest concepte és représ posteriorment per Venables (1957), Wing i Brown (1970) i particularment per Strauss i col.laboradors (Strauss et al., 1974), els quals van desenvolupar un model per classificar els símptomes, tenint en compte el seu significat clínic, en positius i negatius diferenciant aquests últims dels símptomes de disfunció social.

Segons Crow (1980) basant-se en la predominança dels símptomes positius o negatius (veure Taula 1), distingeix dos síndromes dins l'esquizofrènia, que recolzat en processos fisiopatològics diferents definiria dos tipus d'esquizofrènia:

Tipus I. Es caracteritza per símptomes positius (alucinacions, deliris i trastorns del pensament), presentació aguda, bon funcionament premòrbid, bona resposta al tractament neurolèptic, millor evolució i amb un mecanisme subjacent de disfunció dopaminèrgica.

Tipus II. Es caracteritza per la presència de símptomes negatius (abulia, aplanament afectiu, alogia i aïllament social), un mal ajust premòrbid, alteracions cognitives, escasa resposta als neurolèptics i pitjor evolució; aquesta tipologia es correspondria amb alteracions estructurals cerebrals.

Taula 1. Enumeració de símptomes positius i negatius presents en la psicosi, d'acord amb Crow (1980).

SÍMPTOMES POSITIUS	SÍMPTOMES NEGATIUS
Alucinacions	Poc contacte visual
Idees delirants	Expressió facial inmutable
Comportament extravagant	Moviments espontanis disminuïts
Trastorns formals del pensament	Pobresa afectiva
	Incongruència afectiva i absència de resposta
	Alogia
	Abúlia
	Anhedònia

Aquest model inicial es revisat posteriorment pel propi autor fent referència a que els dos síndromes representarien dimensions diferents d'una mateixa malaltia, com processos semiindependents, amb possibilitat d'associar-se en un mateix pacient al llarg de la seva evolució (Crow, 1985).

Andreasen (Andreasen i Olsen, 1982) desenvolupa els primers criteris operatius per a l'esquizofrènia positiva i negativa, així com les escales d'avaluació per als símptomes positius (SAPS; Andreasen, 1984a) i per als símptomes negatius (SANS; Andreasen, 1984b). Sobre la base de característiques clíniques, cognitives, fisiopatològiques i farmacològiques, en base a dos processos diferents, proposa dos tipus d'esquizofrènia: la positiva i la negativa, a les que afegeix posteriorment un tercer tipus o mixta (Andreasen, 1985a). El model d'Andreasen s'inscriu en una lògica categorial i representa un plantejament teòric, etiopatogènic i clínic.

El model categorial dicotòmic de símptomes positius i negatius, tant pels seus aspectes heurístics com per la seva utilitat clínica, va tenir una forta influència en la pràctica clínica i investigadora. Tot i que progressivament va ser abandonat per raons com el fet que la majoria de pacients no pertenyien a cap de les dues tipologies "pures" positiva i negativa (Andreasen, 1985a), que els subtipus no es mantenien estables en el temps (Marneros et al., 1992) o a aspectes relatius a la seva validesa (Peralta et al., 1995).

Al model anatòmic-clínic, Emil Kraepelin (1856-1926) desenvolupa la idea de l'existència de malalties psíquiques independents, en el sentit "d'unitats nosològiques naturals" que compartirien una mateixa etiologia, manifestació, curs clínic i histopatologia. Cap a 1899 i d'acord amb la seva classificació basada en el curs clínic i pronòstic, Kraepelin conclou que existeixen dues formes bàsiques de malaltia: la *dementia praecox* i la mania-depressió, formes que es corresponen també a trastorns de l'intel·lecte i de les emocions, en concordància amb la predominant llavors "Psicologia de les Facultats" (una tercera malaltia, la de les funcions volitives, es correspondria amb la psicopatia). Tot i que la descripció de la *dementia praecox* apareix per primera vegada en la cinquena edició de la seva *Psychiatrie* el 1896, aquest concepte va evolucionant en les successives edicions.

Amb posterioritat a Kraepelin, sorgeixen noves aportacions, i també notables crítiques, que van complementant el concepte originari d'esquizofrènia i que adquireixen sentit en relació al concepte actual.

Eugen Bleuler (1857-1939) aporta l'altre pilar bàsic en la conceptualització inicial de l'esquizofrènia en el seu "*Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*" de 1911. Tot i que la idea va nèixer cap a 1907, en aquesta publicació de 1911 denomina a la *dementia praecox* amb el nom d'*esquizofrenies* (de l'arrel grega *skhistós*: escindir i *phrenos*: ment, esperit). Influenciat per la psicologia associacionista i la teoria psicoanalítica de Carl Gustav Jung (1875-1961), Bleuler posa l'accent en la definició d'una estructura psicopatològica en la que la laxitud de les associacions constitueix el seu aspecte central.

La psiquiatria europea, en els seus orígens cimentada sobre la base de la tradició psiquiàtrica francesa, i posteriorment edificada entorn a la robusta i imponent psiquiatria germànica, inicia el concepte clàssic d'esquizofrènia. No obstant, si retrocedim en el temps, diferents i complexos motius sociopolítics- lligats al sorgiment de la heretobiologia d'Ernst Rüdin (1874-1952) conduiran a la progressiva disolució de l'hegemonia alemanya, el que suposa el desplaçament del centre de gravetat cap a l'altre costat de l'Atlàntic i cap a altres aspectes, entre ells els terapèutics.

De fet durant la dècada de 1960 i pel que respecta a la conceptualització de les psicosis, el punt de vista de Bleuler és el dominant en la Psiquiatria americana, mentre que a Europa i a la resta del món prevaleix l'enfocament de Kraepelin i de Kurt Schneider. Així, mentre al DSM-II (APA, 1968) l'esquizofrènia es defineix sobre la base de la "pèrdua dels límits del Jo", a l'ICD-8 (WHO, 1965) s'enfatitza sobre els símptomes positius i els aspectes de cronicitat i evolució deteriorant.

Durant la dècada de 1970 s'imposa la necessitat de trobar un llenguatge comú que permeti equiparar el diagnòstic entre els diferents països, el que impulsa el desenvolupament de diferents criteris operacionals; adicionalment en el terreny epidemiològic es duen a terme dos importants estudis en relació a les pràctiques nosogràfiques: el "*UK-US Diagnostic Project*" (Kendell et al., 1971; Cooper et al., 1972) i el "*International Pilot Study of Schizophrenia*" (Sartorius et al., 1972; WHO, 1973) les seves principals conclusions són el sobrediagnòstic del trastorn per part dels psiquiatres norteamericans i la constatació de que l'element comú en el diagnòstic de l'esquizofrènia no té relació amb la seva etiologia i evolució sino amb la seva simptomatologia.

Els criteris operacionals actuals sorgeixen en el context, en cert punt lògic i comprensible, de l'evolució històrica de la conceptualització de l'esquizofrènia, i marca l'inici dels models clínics i dels sistemes diagnòstics contemporanis.

Els models clínics en l'esquizofrènia.

Les diferents descripcions que històricament s'han efectuat expliciten la heterogeneïtat clínica de l'esquizofrènia, ja reconegut en l'inicial denominació de *Bleuler* de "grup de les esquizofrenies".

Tot i la descripció dels signes i símptomes de l'esquizofrènia s'ha mantingut relativament invariable al llarg dels anys, els enfocaments i models clínics que s'han proposat, difereixen en la conceptualització.

Els models categorials es troben entre els mètodes més simples de classificació, la qual cosa repercuteix en la seva utilitat clínica a efectes d'identificació, diagnòstic i tractament de casos, també des del punt de vista pragmàtic i d'ús senzill. La major simplicitat que suposa el maneig de models unicausals front a la complexitat que ofereixen els models multicausals. La pervivència i predominança del model categorial fa que persisteixi en el temps des dels inicis que estableix els fonaments Kraepelin fins als darrers sistemes diagnòstics DSM-IV, DSM-IV-TR i l'ICD-10.

Model dimensional.

Una estratègia posterior per investigar la heterogeneïtat del fenotip de l'esquizofrènia, va sorgir amb el model dimensional. Mentre el model categorial podem dir que classificava les persones, el model dimensional classifica els símptomes (Fuller, Schultz, Andreasen, 2003).

Bilder (1985) identifica tres dimensions principals: la desorganitzada, la negativa i la positiva. Andreasen i Grove ho repliquen el 1986 i Liddle, al 1987.

Des del model dimensional cada individu pot ser valorat amb procediments estadístics en cada una de les dimensions de la malaltia. Aquest sistema és més flexible ja que cada individu pot tenir una puntuació diferent en cadascuna de les tres dimensions positiva, negativa i desorganitzada. Tot i que en la clínica el model dimensional no és atractiu, pels investigadors aquesta classificació correspon millor a la realitat i té més validesa clínica ja que els símptomes psicopatològics s'expressen de forma quantitativa no des d'una perspectiva qualitativa i el fet de poder captar els graus en les dimensions positives, negatives i desorganitzat, agraden a l'investigador pel fet de captar millor la diversitat (Van Os, 2000). Van Os també destaca que en l'estudi de la heterogeneïtat psicopatològica és millor, en lloc d'estudiar els diferents subgrups de l'esquizofrènia que ens podem trobar en la aproximació dicotòmica, examinar els tipus de símptomes en cada individu.

Des del punt de vista de Van Os i col.laboradors, (2000) es proposa que en la búsqueda de determinats fenotips l'èxit dependrà en gran manera en com serà mesurat aquest fenotip i, per tant, quina base teòrica segueix.

Tal com destaquen autors com Peralta (1997), Van Os (2000) els tres síndromes positiu, negatiu i desorganitzat no és específic de l'esquizofrènia i també es pot observar en les psicosis afectives; és a dir, encara que la categoria diagnòstica difereix la manifestació dels símptomes és similar. Diferents estudis validen com el cluster negatiu i desorganitzat estan més associats amb dèficits cognitius (Liddle 1991) que l'esquizofrènia de tipus positiu.

Actualment en el model dimensional hi ha una ampliació de les dimensions i ja no és tracta únicament de tres dimensions sino de models multidimensionals (Oosthuizen et al., 2008; Barrantes-Vidal et al, 2013). Mentre el model categorial descriu la simptomatologia en relació a la presència o no d'un símptoma, l'avantatge del model dimensional és que pot ampliar la visió de la simptomatologia ja que contempla símptomes que es poden presentar en un pacient de forma lleu. El model dimensional també presenta desavantatges com el fet de contemplar gran quantitat de símptomes de cada pacient i encara no existeix consens en relació a quin nombre de dimensions es poden contemplar en el diagnòstic d'esquizofrènia. Les dimensions en que més autors estan d'acord que formen part de la malaltia de l'esquizofrènia són de 5 dimensions: la dimensió positiva, la dimensió negativa, la dimensió mania, la dimensió dels dèficits cognitius, la dimensió depressió.

1.2. Criteris diagnòstics DSM-IV de l'esquizofrènia i trastorns de l'espectre esquizofrènic.

Durant els anys 60 i 70 existien un nombre considerat de treballs que intentaven establir un sistema de diagnòstic, des de l'APA es va publicar la tercera edició del DSM que establí criteris de diagnòstic en base a símptomes específics. Aquesta classificació va permetre establir un consens en la comunicació clínica i científica. Posteriorment s'ha pogut estandaritzar el diagnòstic d'esquizofrènia en el DSM-IV i l'ICD-10.

Aquest sistema de classificació té però limitacions ja que s'inclouen entitats que difereixen entre elles en patofisiologia neuroanatòmica, en l'inici, i el curs en el tractament i possiblement també en etiologia.

Actualment es disposa ja dels nous criteris DSM-V. Però tenint en compte que en la present tesi s'ha utilitzat els criteris del DSM-IV per al diagnòstic i la inclusió de casos en aquest estudi, a continuació s'enumeren els criteris de forma detallada.

Taula 2. Criteris diagnòstics DSM-IV-TR per esquizofrènia.

A.Símptomes característics: Dos (o més) dels següents, cadascún d'ells present durant una part significativa d'un període de 1 mes (o menys si ha estat tractat amb èxit): Idees delirants. Al.lucinacions. Llenguatge desorganitzat (p.e.descarrilament freqüent o incoherència) Comportament catatònic o greument desorganitzat. Símptomes negatius, p.e. aplanament afectiu, alogia o abulia.

B.Disfunció social/laboral: Durant una part significativa del temps desde l'inici de l'alteració, una o més àrees importants d'activitat, com són el treball, les relacions interpersonals o la cura d'un mateix, estan clarament per sota del nivell previ a l'inici del trastorn (quan l'inici és en la infància o adolescència, hi ha un fracàs per tal d'arribar al nivell esperable de rendiment interpersonal, acadèmic o laboral).

C.Duració: Persisteixen signes continus de l'alteració durant al menys 6 mesos. Aquest període de 6 mesos ha d'incloure al menys 1 mes de símptomes que compleixin el criteri A i pot incloure els períodes de símptomes prodròmics i residuals. Durant aquests períodes prodròmics o residuals, els signes de l'alteració poden manifestarse solament per símptomes negatius o per dos o més símptomes de la llista del criteri A, presents de forma atenuada (p.e. creences rares, experiències perceptives no habituals).

D.Exclusió dels trastorns esquizoafectiu i de l'estat d'ànim: El trastorn esquizoafectiu i el trastorn de l'estat d'ànim amb símptomes psicòtics s'han descartat degut a :

1. no ha aparegut cap episodi depressiu major, maníac o mixte concurrent amb els símptomes de la fase activa.
2. si els episodis d'alteració anímica han aparegut durant els símptomes de la fase activa, la seva duració total ha estat breu en relació amb la duració dels períodes actius i residual.

E.Exclusió del consum de substàncies i de malaltia mèdica: El trastorn no és degut als efectes fisiològics directes d'alguna substància (p.e. una droga d'abús, un medicament) o d'una malaltia mèdica.

F.Relació amb un trastorn generalitzat del desenvolupament: Si hi ha història de trastorn autista o d'un altre trastorn generalitzat del desenvolupament, el diagnòstic adicional d'esquizofrènia sols es realitzarà si les idees delirants o les al.lucinacions també es mantenen durant al menys 1 mes.

1.3. L'esquizofrènia i la cognició.

Kraepelin ja va introduir en denominar a l'esquizofrènia *dementia praecox*, la rellevància i importància dels aspectes cognitius en aquesta malaltia. Aquest interès per els aspectes cognitius no s'ha recuperat fins dècades després, en aquest sentit hi ha hagut un augment progressiu en la investigació en aquest tema que es resumeix en llibres com Foster Green, M. (1998); Sharma y Harvey, 2001; Balanzá V et al. (2005); Harvey (2013) en aquests últims anys es considera que:

i. Les alteracions cognitives es troben presents en pràcticament tots els pacients amb esquizofrènia, tot i que amb diferent grau d'afectació. Aquestes alteracions constitueixen un símptoma cardinal del trastorn i no guarden correlació amb la simptomatologia psicòtica ja que persisteixen al llarg el curs de la malaltia, no guarden relació amb la seva duració i es mostren com un tret estable de la mateixa.

ii. Tot i observar-se variabilitat individual, poblacionalment els pacients amb esquizofrènia mostren un rendiment cognitiu entre una desviació estàndard i

mitjana o dues per sota dels subjectes normals (Keefe i Fenton, 2007), el que equivaldria a un dèficit cognitiu lleu, aquesta diferenciació és robusta (Mesholam-Gately et al, 2009).

iii. Es pot considerar que el dany cognitiu es produeix tant a nivell generalitzat com a nivell específic (Dickinson et al., 2008), particularment en el que es refereix a funcions executives, atenció i memòria. En aquest sentit, podrien identificar-se els següents dominis cognitius com els principals components dels dèficits cognitius en l'esquizofrènia: a) memòria i aprenentatge verbal i memòria episòdica (Achim i Lepage, 2005; AnnFaerden et al. (2013); b) memòria i aprenentatge visual, c) velocitat de processament de la informació (Bonner-Jackson et al, 2010); d) fluència verbal (Szöke et al, 2008); e) atenció/vigilància (Gooding et al, 2006); f) funcions executives i memòria de treball (*working memory*) (Conklin et al, 2005); g) raonament i resolució de problemes (Dunn et al, 2007); i h) cognició social (Fiszdon et al, 2013; Lam et al, 2014).

iv. Els dèficits cognitius estan ja presents en la fase premòrbida i prodròmica de la malaltia i, per tant, són previs a l'inici del tractament (Seidman et al, 2006). Un cop presentat el quadre psicòtic, aquests dèficits es mantenen relativament estables (Hoff et al, 2005). En línies generals, tot i que falta un aclariment precís el curs evolutiu de les alteracions cognitives, es constataria un dèficit cognitiu premòrbid, amb un deteriorament significatiu previ a l'aparició o en l'inici dels símptomes psicòtics; després d'una discreta milloria amb el tractament, es produiria una relativa estabilització a partir d'aquest moment, tot i que de forma heterogènia entre els pacients.

v. Memòria verbal, memòria de treball i velocitat de processament de la informació es mostrarien com els indicadors neurocognitius predictius més sensibles de transició a la psicosi (keefe et al, 2006).

vi. Tot i no disposar de tractaments farmacològics específics per a la funció cognitiva, s'ha observat una discreta milloria al llarg del curs del tractament amb fàrmacs antipsicòtics (Szöke et al, 2008), no describint-se diferències substancials entre antipsicòtics de primera i segona generació. En aquest sentit, la millora de la disfunció cognitiva s'ha convertit en un objectiu primari del tractament de l'esquizofrènia.

vii. El deteriorament cognitiu és un fort predictor evolutiu de la disfuncionalitat social i ocupacional, amb major poder explicatiu que la pròpia simptomatologia positiva o negativa (Bowie et al, 2008). En aquest sentit, s'ha evidenciat també una consistent correlació entre els dèficits en la cognició social i la funcionalitat del pacient (Sprong et al, 2007; Fiszdon et al, 2013).

viii. Les alteracions cognitives dels pacients amb esquizofrènia no serien de naturalesa qualitativament diferent als dels trastorns afectius, tant psicòtics com no psicòtics, sino que constituïrien dèficits específics més severos i persistents, probablement lligats a l'etiopatogenia del trastorn (Krabbendam et al, 2005).

ix. Un patró similar d'alteracions cognitives, amb un gradient decreixent en relació a la severitat, s'ha constatat entre els pacients i els seus familiars no afectats (Sitskoorn et al, 2004; Hoff et al, 2005; Trandafir et al, 2006), fet relacionat probablement amb la vulnerabilitat genètica subjacent a desenvolupar el trastorn esquizofrènic (Hoff et al, 2005; Barrantes-Vidal et al, 2007; Touloupoulou et al, 2007). Aquestes característiques entre altres, converteixen a

alguns paràmetres neurocognitius en potencials candidats marcadors endofenotípics (Jablensky, 2010).

Un interrogant obert encara en l'actualitat és en relació al perfil de dèficits neuropsicològic i si aquests són una alteració generalitzada o si pel contrari és un dèficit específic d'una funció neuropsicològica. Com es desenvolupa posteriorment en aquesta tesi actualment els estudis recolzen l'existència de dèficits específics, especialment en tres gran àrees: atenció i processament de la informació, memòria i funcions executives: planificació, abstracció, categorització, memòria de treball, flexibilitat cognitiva i regulació de l'acció.

Una mesura per excel·lència de l'atenció sostinguda és el CPT, ja que els dèficits en atenció entre altres són presents en els familiars dels malalts amb esquizofrènia (Chen et al. 1998; Egan et al. 2000; Filbey et al. 2008).

Després de l'atenció s'observen altres dèficits cognitius en els familiars dels malalts amb esquizofrènia. Les àrees més afectades són les prefrontals i temporals. Les mesures més utilitzades són WCST, test de fluència verbal i test de memòria WMS-R i CVLT, on s'observa la tendència a un rendiment pobre en els familiars de primer grau. Altres proves utilitzades en els estudis més actuals són TMT A-B de velocitat psicomotora.

En resum, els familiars dels pacients esquizofrènics presenten dèficits bàsicament atenció, *Working memory*/ funcions executives i memòria verbal, les quals poden estar relacionades amb risc genètic per a l'esquizofrènia.

Diferents autors han intentat relacionar els dèficits cognitius capturats per diferents instruments amb alteracions en àrees cerebrals específiques, amb la idea de concretar disfuncions neurofisiològiques cerebrals el més específiques possibles; tot i que aquesta tasca ha resultat, en general, infructuosa.

Per exemple, Kolb i cols.(1983) investiguen suposats tests neuropsicològics específics en relació a les àrees cerebrals. Conclouen que els pacients esquizofrènics presenten alteracions bilaterals en les funcions fronto-temporals, però tenen preservat el lòbul parietal. Goldberg i Weinberger (1995) suggereixen que en els trastorns esquizofrènics existeix una hipofunció prefrontal. Per verificar la seva hipòtesi utilitzen proves de neuroimatge funcional i tests neuropsicològics específics com el WCST. Aquests autors proposen que les alteracions cognitives podrien ser secundàries a una alteració en el procés de neurodesenvolupament. Així s'incorpora una teoria etiològica respecte la raó que els trastorns cognitius en aquests malalts no són degeneratius, si no que són anteriors als símptomes esquizofrènics.

Cuesta i Peralta (1998) comparteixen les conclusions del grup de Liddle, en les alteracions en la dimensió desorganitzada, on s'observen dèficits en la fluència verbal, memòria a curt plaç i en temps d'execució; mentre en la dimensió negativa els dèficits predominants són en la memòria visual i l'atenció. En les dues dimensions s'observa un nivell d'intel·ligència menor que en la població normal i pitjor rendiment en processos visomotors.

Kremen W, Seidman L, Pepple J, Lyons M, Tsuang M i Faraone S. (1994) analitzen els factors neuropsicològics com a marcadors de vulnerabilitat. L'estudi dels dèficits

cognitius com a possibles fenotips en l'etiologia genètica de l'esquizofrènia. En les seves mostres utilitzen tant pacients com els seus familiars no psicòtics, on s'observa un dèficit que indicaria alteracions genètiques en l'esquizofrènia. Aquest grup d'investigadors es centra en tres funcions neuropsicològiques com indicadors de risc per a l'esquizofrènia: atenció, memòria i funcions executives.

Cornblatt (1994) investiga en pacients i realitza un estudi longitudinal en familiars dels pacients. En les investigacions es manifesta com l'atenció està afectada tant en pacients esquizofrènics com en poblacions d'alt risc d'esquizofrènia, fills, germans i pares.

Podem observar en aquesta breu visió històrica la progressió en l'estudi dels dominis cognitius en l'esquizofrènia, des d'una perspectiva descriptiva des de la nosologia psiquiàtrica. Les investigacions han evolucionat rapidament ampliant el camp d'exploració del funcionament cognitiu, amb l'estudi de les implicacions neurològiques i investigant si els dèficits cognitius s'objectiven a través de la existència d'una disfunció cerebral específica en aquests trastorns psicòtics.

En els últims deu anys, la recerca es centra en la investigació de l'existència d'una funció neuropsicològica amb més pes per poder actuar com un bon endofenip en la investigació de l'esquizofrènia (Egan i Goldberg, 2003). En aquest sentit hi ha acord en que les funcions executives, la memòria i l'atenció són les tres principals funcions neuropsicològiques afectades tant en pacients com en familiars no psicòtics.

En conclusió, les alteracions cognitives de l'esquizofrènia constitueixen una manifestació del trastorn, de gran rellevància clínica (Keefe i Fenton, 2007), i que cal tenir en compte a efectes d'intervenció precoç i durant el curs de la malaltia. Aquesta línia d'investigació és, per tant, rellevant per al millor diagnòstic i tractament dels pacients.

1.4. Funcions cognitives: definicions i mesures.

Donada la seva rellevància en els objectius de la present tesi, passarem a descriure i enumerar les principals funcions cognitives humanes en la investigació de les psicosis.

En la definició de les diferents funcions cognitives no existeix consens. Les principals funcions neuropsicològiques implicades en la psicosis són l'atenció, la memòria, el llenguatge, la percepció, les pràxies i les funcions executives. Els autors Dickinson i Gold (2008) suggereixen una visió dimensional i no categorial dels diferents dominis cognitius, així la correlació entre el rendiment cognitiu que presenten els pacients en varies àrees cognitives indicaria que les diferents funcions cognitives comparteixen subestructura neuroanatòmica, entre altres variables. Per exemple, la falta de consens en la classificació de la *working memory* o atenció sostinguda es manifestaria en com aquesta funció es classifica dins el domini cognitiu de l'atenció o dins el domini cognitiu de les funcions executives. L'atenció sostinguda o *working memory* ha estat també definida com a atenció executiva. En un article de Dickinson i Gold (2008) analitzen les funcions neuropsicològiques en pacients amb esquizofrènia i manifesten la correlació que existeix entre el rendiment cognitiu entre els diferents dominis cognitius. Harvey et al. (2006) van suggerir dues grans dimensions neuropsicològiques l'atenció i les habilitats

verbals i d'aprenentatge. Possiblement faltaria alguna dimensió visoperceptiva i de funcionament executiu/raonament abstracte.

Atenció.

Existeix dificultat en trobar una definició consensuada del concepte atenció, Lezak (1995) afirmava i encara és vigent la falta de definició clara i universalment acceptada del concepte. Aquest fet pot ser degut a la complexitat de funcions que responen al nom d'atenció.

El primer en definir l'atenció va ser William James (1890) destacant-ne dos aspectes: l'atenció com un procés automàtic i reflexiu; i en segon lloc que és un procés voluntari, controlat per la pròpia persona. Posteriorment un important investigador de les funcions cognitives Luria (1975) va definir l'atenció com un procés selectiu de la informació que permet consolidar un programa d'acció i mantenir el control permanent. Hamilton (1983) afegeix que l'atenció és un mediador funcional indispensable en tots els processos cognitius i en el processament de la informació. Mirsky (1989) defineix l'atenció com a processament de la informació. Lezak (1995) defineix l'atenció com una capacitat o procés relacionat amb aspectes de com l'organisme esdevé receptiu a un estímul i com aquest és processat. Una de les característiques principals del sistema atencional és la seva capacitat limitada (Gazzaniga, 1987; Posner, 1988).

L'atenció és la capacitat de mantenir l'alerta, captar estímuls o ordres i seleccionar la informació del nostre entorn de forma limitada. És un estat neurocognitiu cerebral anterior a la percepció i a l'acció. És el resultat de connexions cortico-subcorticals de predomini a l'hemisferi dret. En l'atenció hi participen components perceptius, motors, límbics o motivacionals.

Existeixen diverses classificacions de l'atenció, aquí partirem d'aquests tipus d'atenció:

- Vigilància: capacitat de sostenir i focalitzar l'atenció.
- Atenció focalitzada: És la capacitat per respondre discretament a un estímul específic visual, auditiu o tàctil.
- Atenció sostinguda: equival a la concentració.
- Atenció selectiva: és la capacitat per focalitzar estímuls rellevants en presència d'estímuls distractors i seleccionar la informació.
- Atenció alternant: la capacitat de flexibilitat mental que permet captar dues tasques amb diferents necessitats cognitives.
- Atenció dividida: la capacitat per respondre a varies tasques al mateix temps i donar dos o més respostes simultàniament.

El Substrat neuroanatòmic de l'atenció.

L'atenció des del punt de vista neuroanatòmic es pot dividir en 3 grans sistemes:

Sistema d'Alerta o arousal: Segons el model proposat per Posner i Petersen aquest sistema depèn de la integració del sistema reticular activador i de les seves connexions reguladores talàmiques, límbiques, frontals i dels ganglis basals. Seria equivalent segons

el model de Mesulam a l'*atenció matriu o atenció estat*, la qual regula la capacitat d'informació global, aportant el que anomenem consciència. La patologia d'aquest sistema donaria lloc a estats confusionals o de coma.

Sistema Atencional Posterior: Permet l'orientació i localització d'estímuls, és la capacitat per a ser selectius amb la informació prioritària, és l'atenció perceptiva o d'exploració. El nucli pulvinar està implicat en la supressió d'estímuls irrelevantes o sorolls, a la vegada que potencia els senyals significatius precedint a la percepció i a l'acció. Si es dona una lesió en el parietal posterior dret es manifestarà un dèficit atencional en els dos hemisferis. En resum el sistema atencional posterior permet l'atenció de "desplaçament", l'atenció selectiva espacial i l'atenció "serial".

Sistema Atencional Anterior: Segons el model de Mesulam (1990) aquest sistema atencional anterior aporta la representació motivacional. Regula la direcció i l'objectiu de l'atenció. Shallice et al. (1984) l'anomenen el sistema atencional supervisor. És el que dirigeix l'atenció a l'acció o execució. Luria (1979) localitza aquest sistema a nivell de regions prefrontals, les quals programen, regulen, verifiquen i modifiquen l'activitat de la conducta humana. La disfunció d'aquest sistema dona lloc a perseveracions, distractibilitat, trastorns de la vigilància o de la concentració.

La localització d'aquest sistema atencional anterior estaria situat en zones del cingulat anterior, zones prefrontals dorsolaterals, orbitofrontals i nucli caudat del nigroestriat (veure figura 1). El cingulat anterior i l'àrea motora suplementària estan implicats en el control dels moviments oculars. Amb connexions amb el sistema atencional posterior del còrtex parietal. El còrtex cingulat anterior té connexions amb el còrtex parietal posterior i amb el còrtex prefrontal dorsolateral. El sistema atencional anterior està implicat en l'atenció dividida, l'atenció de "preparació", la inhibició, l'atenció sostinguda i l'atenció del color, forma i moviment dels objectes. El còrtex cingulat anterior forma part de la xarxa neuronal per a l'atenció i té un paper bàsic en l'atenció selectiva. Mesulam (1990) descriu que l'atenció té un component perceptiu, un motor i un límbic. En aquest circuit per tant hi estan implicats, el còrtex parietal posterior, el còrtex dorsolateral premotor i prefrontal i el còrtex cingulat. El nucli pulvinar del tàlem, el cos estriat i el colícul superior també estan connectats amb aquestes àrees.

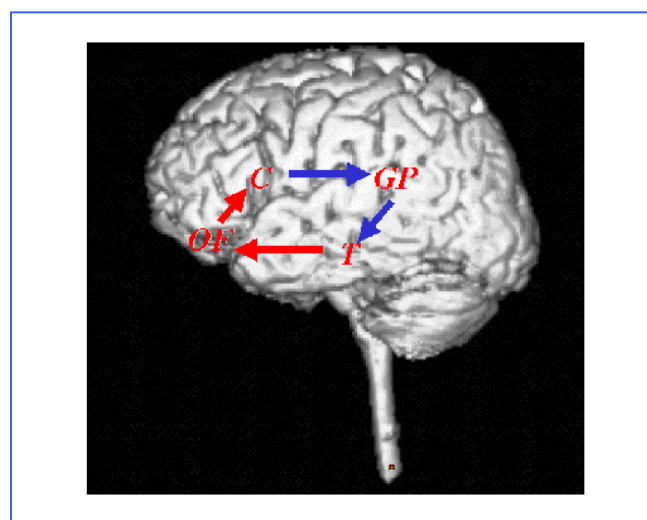


Figura 1: Circuit còrtex-estriat-talàmic-cortical. OF: Còrtex orbito frontal; C: Caudat; GP: Globus pallidus; T: Tàlem. (1986) Alexander i cols.

Instruments de mesura de l'atenció

Entre el gran nombre d'instruments de mesura de l'atenció, Lezak selecciona els següents:

Taula 3. Classificació dels instruments d'avaluació de l'atenció seguint el model de Lezak (1995).

Tipus d'atenció	Instruments
Vigilància	<ul style="list-style-type: none">- Attentional Capacity Test (Weber, 1988)- Cancellation Test, Letter Cancellation Test and Variants (Weinberg, Diller, 1974)- Digit Vigilance Test (Lewis and Kupke, 1977) (Lewis and Rennick, 1979)- Perceptual Speed (Moran and Mefferd, 1959)- Visual Search and Attention Test (Trenerry, 1990)
Atenció a curt Terme	<ul style="list-style-type: none">- Digit Span Forward (WAIS-R)- Corsi Block-tapping Test (Milner, 1971) Visual Memory Span forward (WMS-R)- Point Digit Span (Smith, 1975)- Letter Span- Knox Cube Test (Arthur, 1947)- Sentence Repetition (Benton and Hamsher, 1989)- Silly Sentences (Botwinick and Storandt, 1974)
Control Mental	<ul style="list-style-type: none">- Reversing Serial Order: Digits backward.(WAIS-R)- Reversing Serial Order: Spelling and Common Sequences.- Mental Control (WMS-R, 1987)- Sequential Operations Series (SOS) L'alfabet a l'inrevés, seqüències de restes.- PASAT (Gronwall, 1977)- STROOP (Stropp, 1935)
Atenció Complexa	<ul style="list-style-type: none">- Clau de números (WAIS-R)- Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (Smith, 1982)- Trail Making Test- Color Trails (Maj, 1993)- Trails (Naglieri and Das, 1987)

Una mesura per excel·lència de l'atenció sostinguda, la capacitat de mantindre l'atenció durant un període de temps, és el CPT-IP: Continuous Performance Test-Identical Pairs version (Cornblatt et al., 1988).

L'original CPT el va desenvolupar Rosvold et al. (1956) per a mesurar atenció sostinguda en persones amb lesions orgàniques cerebrals. Al llarg dels anys han aparegut gran quantitat de versions noves. La majoria d'estudis actualment utilitzen la versió informatitzada seguint la versió de Cornblatt et al. (1988), el CPT-IP en la versió de parelles idèntiques és més exigent que altres versions del test (Cornblatt and Keilp, 1994).

El CPT-IP que hem administrat en la versió informatitzada 2.0 a través d'un ordinador portàtil, el qual genera estímuls visuals en la pantalla. El programa d'ordinador està dissenyat per a generar diferents tipus d'estímuls i diferents formes de presentació. El subjecte ha de respondre el més ràpid que pugui únicament quan dos estímuls idèntics es presentin de forma successiva. La resposta es realitza fent "click" en el botó més a l'esquerra del ratolí amb la mà dominant. Hi ha una sèrie d'intents d'entrenament curt de 50 estímuls abans de començar per tal de confirmar la comprensió de la tasca.

L'estímul és com un flash constant d'un símbol per segon en la pantalla. L'estímul apareix al centre de la pantalla 50 milisegons. Hi ha dos tipus d'estímuls: números de quatre xifres o formes sense sentit. Els números són considerats essencialment verbals donat que les xifres tendeixen a ser processades d'una forma verbal. En contrast les formes sense sentit estan dissenyades per tal de ser processades de forma holística i són resistents a una etiqueta verbal, és a dir són visualitzades com un estímul espacial primari. Els estímuls de números (verbals) i les figures sense sentit (espacials) contenen cadascuna 150 intents amb 30 parelles, és un percentatge del 20% del total. Les respostes a les parelles són puntuades com correct detection responses or hits.

Cada presentació inclou també 30 intents, un 20% del total on els estímuls presentats són molt similars al precedent però són idèntics. Aquestes respostes són considerades commission error, o false alarm. Els random errors són com els "commission error" però són analitzats de forma diferent que els "false alarm" per la possibilitat de que representin diferents dèficits de processament (Cornblatt et al. 1988 i 1989). En l'actualitat els "commission error" es consideren per separat dels "random error". Finalment, els omission errors reflecteixen l'error en respondre a un estímul. A més l'ordinador calcula la mitjana del temps de reacció en cada condició.

Normalment els índexs més utilitzats en l'anàlisi del rendiment en el CPT és els hits i els diferents tipus d'error. Els investigadors interpreten la capacitat atencional d' ja que és una mesura de com discrimina la persona entre l'estímul diana i el no diana. El valor d' és una mesura d'avaluació de la capacitat de discriminar i detectar estímuls.

Memòria.

Definició i tipus de memòria.

La memòria la defineix C. Junqué (1995) com la capacitat d'emmagatzemar, processar i recuperar la informació. La memòria implica un procés de registre de la informació, retenció o consolidació de la informació i per últim un procés de recuperació.

No existeix consens en la classificació dels diferents tipus de memòria, es poden classificar en funció del tipus de material visual o verbal, del temps d'emmagatzematge, del tipus de material processat.

Memòria declarativa i memòria no declarativa (Squire, 1992):

Subdivideix la memòria en declarativa, fa referència a una adquisició de la informació explícita, amb intenció. Dins la memòria declarativa aquest autor subdivideix la memòria semàntica (coneixements generals) i la memòria episòdica (autobiogràfica).

La memòria no declarativa, Squire la defineix com a aprenentatges no conscients que s'expressa a través d'una execució. Dins la memòria no declarativa diferència quatre subgrups: la memòria d'habilitats, el Priming, la memòria de disposicions i la memòria no associativa.

Memòria explícita i implícita:

La memòria explícita consisteix en l'aprenentatge conscient i intencionat d'un material. Mentre la memòria implícita fa referència a una forma d'aprenentatge inconscient, sense intenció. Els aprenentatges motors es classifiquen normalment com a memòria implícita per exemple l'aprenentatge d'anar en bicicleta, conduir o practicar esports com fútbol, natació, sovint s'aprenen observant un model i sense requerir un procés de voler aprendre aquella activitat.

Dins la memòria explícita podem trobar una nova classificació la memòria episòdica i memòria semàntica. (Kolb i Wishaw, 2006). La memòria episòdica es defineix com la memòria autobiogràfica, és a dir els fets que una persona recorda en relació a la seva vida, a les seves experiències personals passades. La memòria semàntica fa referència al record dels coneixements del món, de fets històrics, els aprenentatges escolars com vocabulari, lectura, escriptura, matemàtiques.

Dins la memòria semàntica Wang classifica la memòria com retrospectiva aquella que fa referència al record de fets del passat i la memòria prospectiva que fa referència a l'habilitat de recordar i mantenir una acció que volem realitzar en el futur (Wang et al., 2010).

Memòria a curt plaç i a llarg plaç:

Broadbent el 1954 va classificar la memòria en funció del temps que tarda a recuperar-se, és una classificació molt antiga però encara vigent en els nostres dies. La memòria a curt terme és la memòria en que recuperem la informació als pocs minuts de aprendre-la. La memòria a llarg terme fa referència a recuperar material després d'uns trenta minuts com a mínim de temps, fins a hores, dies, mesos o anys després d'haver integrat la informació.

La memòria es pot codificar mitjançant el circuit fonològic el que reté la informació verbal o mitjançant el circuit visuoespacial on retenim la informació associant-la a una localització espacial.

Substrat neuroanatòmic de la memòria.

Hi ha diferència en el substrat neuroanatòmic que permet la memòria explícita i la memòria implícita. En el cas de l'estructura que permet utilitzar la memòria explícita depèn de com el subjecte processa la informació les quals es troben en el lòbul temporal i són principalment l'amígdala, l'hipocamp, l'escorça olfactiva i l'escorça prefrontal. La connexió entre el lòbul temporal i l'escorça prefrontal es realitza a través del tàlam (veure Figura 2). Els neurotransmissors implicats són l'acetilcolina, la serotonina i la noradrenalina (Kolb i Wishaw, 2006). La memòria explícita també ha estat denominada memòria declarativa i la memòria implícita com la memòria procedimental.

Les bases neurològiques de la memòria implícita depèn de com es reb la informació sensorial i com no són conscients els processos corticals superiors no manipulen la informació. Però com és un aprenentatge passiu pot haver dificultats en recuperar la informació de forma conscient però si hi ha un estímul associat al moment d'aprenentatge la recuperació de la informació és ràpida. Les estructures bàsiques són els ganglis basals (nucli caudat i putamen), els ganglis basals reben projeccions entre altres de la substància negra (contenen el neurotransmissor de la dopamina) i les envien a l'escorça premotora. (Kolb i Wishaw, 2006).

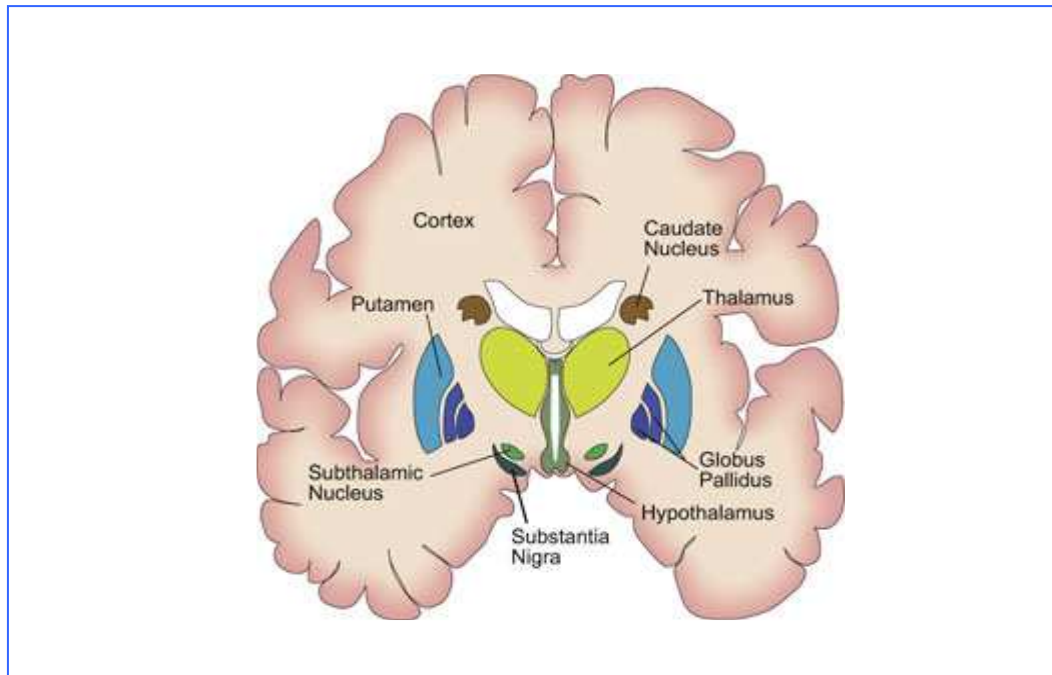


Figura 2: Representació gràfica d'un tall coronal dels ganglis basal on es senyalen el nucli caudat, putamen i substància negra. (Brain Factor, A. Qui et al. 2008).

La memòria a curt plaç implica tan el lòbul temporal (permet emmagatzemar la informació verbal com paraules, lletres, frases i dígits) com el lòbul frontal (implicat en el record de la localització temporal dels estímuls).

No existeix consens en classificar la memòria de treball dins un tipus de memòria. La memòria de treball implica la retenció d'informació per molt poc temps (per exemple uns segons o un minut), és una informació transitòria que no es guarda.

Instrumentes de mesura de la memòria verbal.

L'instrument clàssic de mesura de la memòria verbal i visual és la Wechsler Memory Scale. La primera edició d'aquesta escala de Wechsler de memòria consta del 1945. Es va actualitzar amb la versió més utilitzada en la literatura d'investigació que és la Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) de l'any 1987.

L'escala de memòria de la Wechsler és un instrument clínic, d'aplicació individual, dissenyat per mesurar la memòria i la capacitat d'aprenentatge en adolescents i adults.

L'any 1987 es va revisar la WMS per Prigatano (1978) en que va incorporar millors barems, instruccions més detallades i nous tests amb estímuls visuals. Aquests nous test van ser dissenyats per Wechsler tot i que la revisió final no va ser publicat fins després de la mort de l'autor. La mostra d'edat de la WMS-R era de sis grups d'edat amb 50 casos a cada grup. Així la mostra total va ser de 300 subjectes dels 16 als 74 anys. El fet que la mostra fos petita repercuteix en augmentar els errors i una pitjor estimació respecte la població real.

Actualment la versió de la Wechsler Memory Scale és la tercera (WMS-III) a Espanya va ser publicada per TEA l'any 2004, a EEUU va ser publicada l'any 1997. Aquesta nova versió inclou la construcció de nous tests, la revisió d'elements de la WMS-R que van demostrar menys fiabilitat i validesa. Tal com explica el manual de la WMS-III es va realitzar una aplicació experimental a nivell de l'estat espanyol per tal de conèixer l'esbiaix, el funcionament del test. Va ser aplicat a població normal i població clínica d'Espanya. Es van realitzar estudis psicomètrics per cada subtest i per sexes. Es va aplicar l'escala de la WMS-III a 450 casos. Respecte a la WMS-R s'incorpora tasques de reconeixement mnèsic en la major part de test possibles.

La mostra americana de la WMS-III va ser de 1250 persones de 16 a 89 anys d'edat. Es van realitzar 13 grups per edat amb 100 casos a cada grup de la franja d'edat de 16 a 79 anys, amb 75 casos en el grup d'edat de 80 a 84 anys i 75 casos en el grup de 85 a 89 anys d'edat.

L'escala de la WMS-III conté 11 tests, 5 són opcionals: informació, orientació, llistes de paraules, dibuixos, control mental i dígit. Els subtest obligatoris per poder obtenir el quocient intel·lectual mnèsic són: textos (les historietes en la WMS-R), cares, parelles de paraules, escenes, lletres i números, localització espacial.

La WMS-III permet identificar disfuncions de la memòria, quantificar-les, avaluar els dèficits de codificació i els de recuperació, especifica diferents tipus de memòria (auditiva, visual) i finalment identifica punts forts i dèbils de la memòria per tal de planificar un tractament rehabilitador.

La WMS-III dóna un quocient extret de les puntuacions escalars. Amb una mitjana de 100 i una desviació típica de 15 (com en el WAIS-III).

Instruments àmpliament utilitzats per valorar memòria verbal són les llistes de paraules, els instruments més utilitzats són test d'aprenentatge verbal de Rey, mesura capacitat d'aprenentatge verbal i memòria verbal a curt i a llarg termini (RAVLT, 1941, 1964). Una mesura similar és la prova la memòria verbal de Califòrnia (CVLT, 1987) amb la versió espanyola TAVEC (Benedet i Alejandre, 1998) on es passa una llista de paraules durant 5 assaigs i després es demana el record a curt i a llarg termini.

Una prova d'aprenentatge de record lliure i amb facilitat de Buschke (Kessler et al., 1987) es presenten unes paraules escrites es facilita l'aprenentatge amb clau semàntica, es realitza una tasca de distracció de contar enrera de 3 en 3 i després de la interferència s'han de dir de memòria les paraules anteriorment presentades i les que no es recorden es dóna una clau semàntica.

La memòria de treball també es pot valorar amb la tasca de Brown-Peterson, que consisteix en recordar unes paraules i com a tasca distractora han de restar i després han de dir de memòria les tres paraules.

Instruments de mesura de la memòria visual.

Per mesurar memòria visual el test més freqüent és la Figura Complexa de Rey (1987) que avalua memòria visual a curt i a llarg termini.

Una altra mesura de memòria visual és el subtest de la WMS-R (1987): Visual Reproduction, on el subjecte ha de dibuixar de memòria a curt i a llarg termini 4 dissenys amb diferent grau de complexitat. Un subtest de l'escala de memòria de la Wechsler és memòria visual a través del reconeixement visual a curt termini de cares.

Un altre test de memòria visual forma part de la Bateria de Retenció visual de Benton (1945) on hi ha dos subtest de memòria visual un de discriminació visual de memòria visual immediata on es mostra un dibuix durant 10 segons i després el subjecte ha de discriminar quin dels quatre dissenys és el mostrat anteriorment. I el test de Retenció visual de Benton on l'examinador presenta un dibuix durant uns segons i el subjecte ha de dibuixar-lo de memòria, mesura memòria visual a curt termini.

Una mesura de memòria des del paradigma ecològic és la Prova de memòria de Rivermead, de Wilson et al. (1985) valora els dèficits mnèsics des de tasques de funcionament de la vida diària com on es deixen unes claus, recordar un nom, reconeixement de cares, recordar un trajecte..valora memòria auditiva verbal a curt i a llarg termini i memòria visual.

Funcions executives

Les funcions executives estan implicades en capacitats cognitives molt variades com l'afectivitat, el caràcter, atenció, memòria, raonament, solució de problemes, percepció, càlcul, control del moviment i llenguatge depenent de la localització. Modulen per tant la conducta humana i les seves emocions bàsic per el desenvolupament social, laboral de les persones.

Definició i tipus de funcions executives.

És un constructe definit per la International Neuropsychological Society (Loring, 1999) com les habilitats necessàries per a la conducta complexa que permet l'adaptació a grans canvis i demandes de l'ambient. Les funcions executives inclouen l'habilitat de planejar i anticipar demandes (implica flexibilitat cognitiva) i dirigir l'atenció per a conèixer les demandes i succeos novedosos. Implica autocontrol i estat d'alerta que són necessaris per a una conducta apropiada des d'una varietat individual davant una realitat canviant.

Stuss i Benson (1986) incideixen en la capacitat d'anticipar, seleccionar, planejar en funció del feedback activitats novedoses front a noves situacions.

Lezak (1995) defineix les funcions executives com aquelles capacitats que permeten a la persona resoldre amb èxit una situació, de forma independent, amb autocontrol i de forma decidida.

Sharma i Harvey (2001) defineixen les funcions executives com les habilitats que permeten una resposta adaptativa que permet canviar les conductes en funció de la demanda de l'entorn. Amb una resposta reflexiva, amb anticipació al futur. Per respondre amb èxit a l'entorn cal tenir coneixement del medi, capacitat d'abstracció i planificació, avaluar i prendre decisions, capacitat d'iniciativa, autocontrol, flexibilitat mental, capacitat d'inhibir i capacitat de respondre de forma ràpida. Tot i que aquesta definició no tracta de la *Working memory* en específic aquests autors resalten que les funcions executives requereixen de la *working memory* ja que és el mecanisme que permet guardar la informació per un interval breu de temps que ens permetrà la resposta o prendre una decisió adaptativa i ràpida.

La *working memory* una de les principals funcions executives la defineix Zanelli et al. (2010) de forma senzilla i breu com l'habilitat de mantenir i manipular la informació per un període de temps breu.

No existeix consens en classificar la *working memory* com un tipus d'atenció o un tipus de funció executiva. Aquest fet pot ser indicatiu que des d'una classificació categorial hi hauria d'haver un consens però des d'una classificació dimensional de les funcions cognitives, la *working memory* es trobaria ubicada entre l'atenció i les funcions executives.

Substrat neuroanatòmic de les funcions executives.

El lòbul frontal es pot dividir des del punt de vista anatòmic i funcional: còrtex prefrontal dorsolateral, còrtex prefrontal orbital, còrtex premotor, còrtex ventromedial. Les àrees motores centrals, el còrtex dorsolateral, la regió orbital i la regió medial.

El còrtex prefrontal està connectat amb àrees corticals especialment amb el lòbul parietal, temporal i occipital. Dóna ordres i rep la informació dels diferents estímuls i programa la resposta motora, permet la representació interna del món extern (Goldman-Rakic, 1987).

El còrtex frontal està a la vegada connectat amb àrees subcorticals com el tàlam, l'amígdala i l'hipocamp del lòbul temporal medial, els ganglis basals. Tres circuits prefrontals amb connexió a àrees subcorticals són l'àrea prefrontal dorsolateral, prefrontal lateral orbital i el prefrontal cingulat.

El circuit prefrontal dorsolateral és l'implicat en la memòria de treball espacial. El circuit lateral orbitofrontal realitza projeccions al nucli caudat ventromedial i al globus pàlid dorsomedial. El còrtex prefrontal dorsolateral està implicat en la flexibilitat mental, en la capacitat de búsqueda d'estratègies i en no perseverar en l'acció.

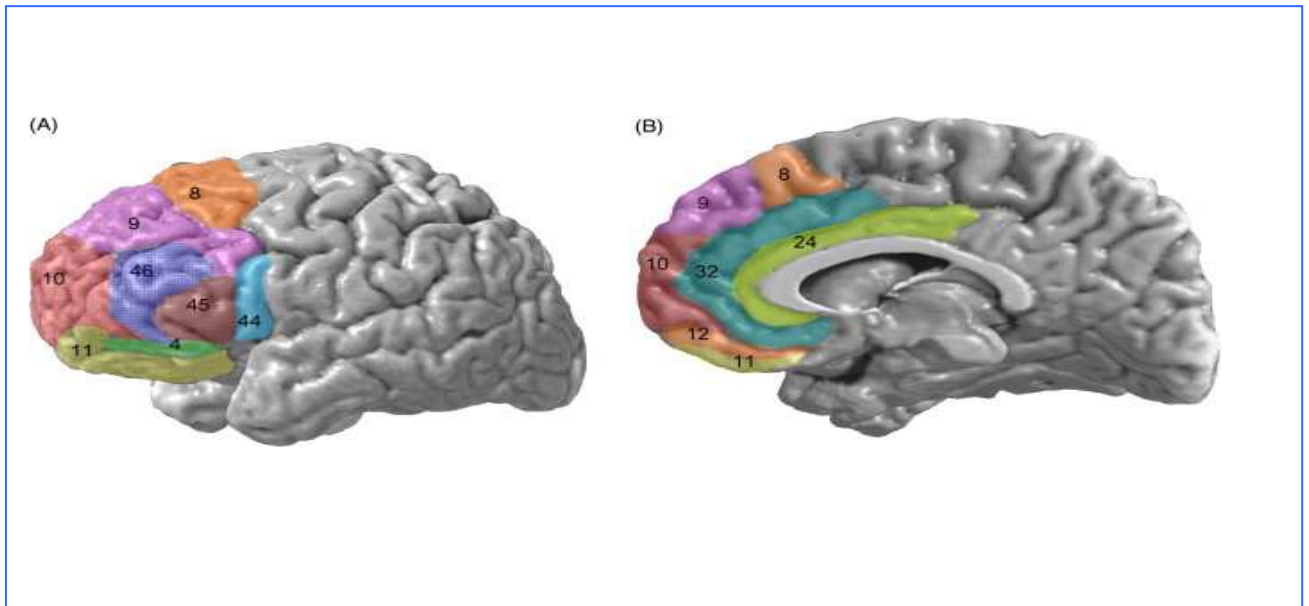


Figura 3 . Lateral (A) i medial (B) il·lustra les Àrees de Brodman del orbitofrontal, dorsolateral prefrontal, prefrontal dorsolateral, prefrontal medial i el còrtex anterior cingulat. El còrtex orbitofrontal inclou les àrees de Brodman 11, 12 i 47. El còrtex prefrontal dorsolateral inclou les àrees de Brodman 8, 9, 10 i 46. El còrtex prefrontal ventrolateral inclou les àrees de Brodman 44 i 45. El còrtex prefrontal medial inclou les àrees de Brodman 8, 9, 10, 11 i 12. El còrtex anterior cingulat inclou les àrees de Brodman 24 i 32. Extret de Psychiatry Research: Neuroimaging. Yang i Raine, 2009.

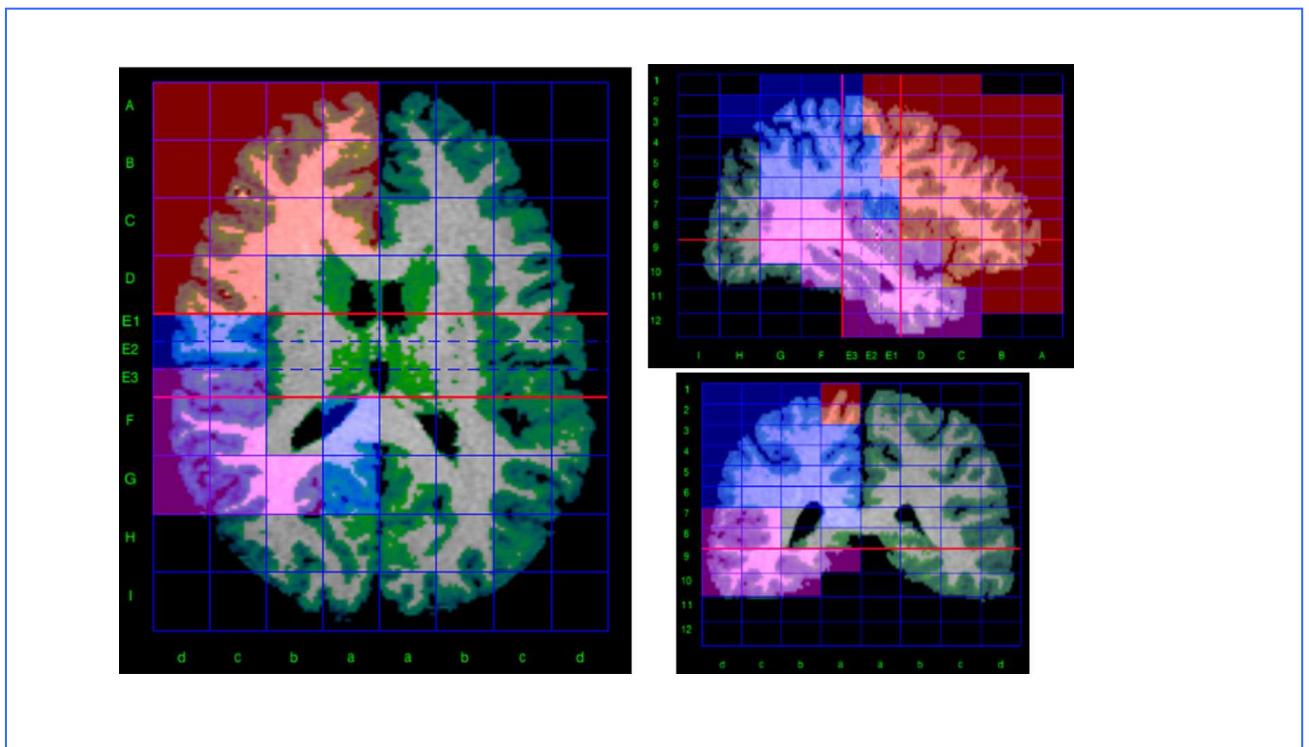


Figura 4 . La figura mostra una visió de tres plans segmentada i quantificada basada amb el mètode de Talairach Proportional Grid System. El color vermell mostra el lòbul frontal, el lòbul parietal (rosa) i les regions temporals (blau). El color verd superposada sobre la imatge de ressonància magnètica mostra la matèria grisa. Extret de Schizophrenia Bulletin, 2011 Reig S. et al.

Funcions de les diferents àrees del lòbul frontal:

L'escorça motora i premotora frontal està implicada en el control del moviment. Les àrees motores primàries estan relacionades amb la coordinació i expressió del moviment tan motricitat fina com motricitat gruixuda. L'escorça motora controla els moviments de mans, peus, dits i cara. Té connexió amb els ganglis basals. Una lesió d'aquesta àrea pot produir paràlisi (Junqué i Barroso, 1995). El còrtex premotor modula el control dels impulsos, la programació i execució dels moviments i l'aprenentatge de nous programes motors. Quan es lesiona aquesta àrea produeix moviments lents, incoordinats, dificultat en alternar moviments, alteració de la coordinació de les dues mans i agrafia. La seva lesió produeix que no es pugin elaborar moviments seqüenciats, pot aparèixer mutisme, pot produir espontaniament moviments de subjecció d'objectes inexistents. L'àrea de Broca (àrea 44 de Brodmann de l'hemisferi esquerra) forma part del còrtex premotor i regula l'articulació de la parla. Totes les àrees premotors reben projeccions del còrtex prefrontal dorsolateral que controla el moviment dels ulls.

El còrtex prefrontal dorsolateral permet la interacció entre la informació sensorial que es processada, amb influència del sistema límbic, així l'humor influència en el pensament segons Mesulam (1985). L'escorça prefrontal dorsolateral té connexions amb vies parietals.

El còrtex prefrontal orbital està implicada en la conducta social, la lesió d'aquesta àrea pot donar lloc a conductes desinhibides especialment desinhibició verbal. Reb connexions principalment del lòbul temporal, amb projeccions subcorticals cap a l'amígdala i l'hipotàlam fet que permet la influència sobre el sistema autònom que controla la tensió arterial, la respiració...canvis fisiològics que es donen davant respostes emocionals com per exemple l'ansietat.

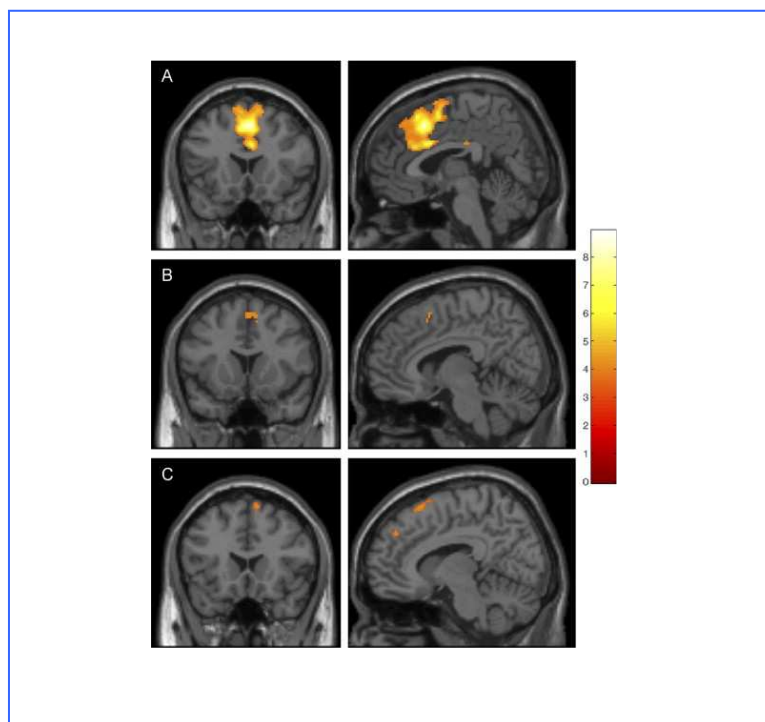


Figura 5: RM funcional durant una tasca d'stroop. A en pacients controls. B en pacients amb esquizofrènia. C diferències entre els dos grups. Extret de Reid et al. (2010).

El lòbul frontal està implicat igualment en la memòria declarativa i en la procedimental, en la episòdica i en la semàntica. Està implicat en evocar la informació, en organitzar la informació a nivell temporal i contextual. La metamemòria és a dir la capacitat d'un subjecte de valorar la seva capacitat mnèsica implicaria el lòbul frontal.

A part d'estar implicat el lòbul frontal en tasques cognitives té un pes primordial en el control de les emocions.

El lòbul frontal també està implicat en les habilitats lingüístiques com és la fluïdesa verbal. Lesions en el lòbul frontal del còrtex dorsolateral pot donar lloc a mutisme o alteracions en la prova de fluïdesa verbal semàntica i fonèmica. Una altra alteració en el llenguatge que es dona en lesions del còrtex prefrontal és la dificultat en interpretar refranys o frases amb doble sentit ja que els pacients tendeixen a entendre únicament el sentit literal. L'alteració en el ritme, to i melodia del llenguatge estaria relacionada amb una lesió en el lòbul frontal inferior i posterior.

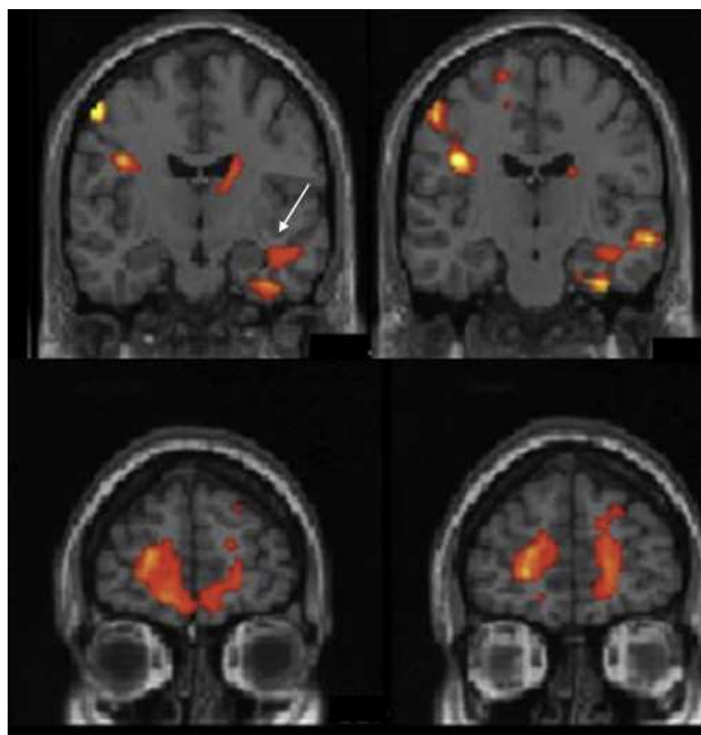


Figura 6: Resonància Magnètica funcional durant una tasca de fluïdesa verbal. Extret de N. Bargalló i X. Setoani (2012)

Pacients amb dèficits frontals també presenten alteració en funcions perceptives espaials com la dificultat en orientació espacial respecte el propi cos.

Una lesió en el lòbul frontal pot donar lloc a incapacitat per iniciar una conducta cap a una determinada meta. El subjecte és capaç de realitzar tasques rutinaries però incapaç de decidir entre dues opcions de resposta, no és capaç de planificar ni decidir quina és la opció millor per a aconseguir un objectiu.

Segons Mateer i Williams (1991) descriuen breument, els components de les funcions executives com:

- Direcció de l'atenció: captar la informació sensorial específica inhibint els estímuls no rellevants.
- Reconèixer els patrons de prioritat: reconèixer les jerarquies i el significat dels estímuls.
- Formulació de la intenció: reconèixer i seleccionar les metes.
- Pla de consecució d'un objectiu: anàlisi de les activitats necessàries, reconeixement de fonts i necessitats, elecció d'estratègies.
- Execució d'un pla: iniciar o inhibir activitats, valorar el progrès, modificar les estratègies segons la propietat del pla, mantenir la seqüència d'activitats i mantenir l'esforç.
- Reconeixement de l'obtenció de l'objectiu: reconèixer la necessitat d'alterar l'activitat, acabar-la i generar nous plans.

Junqué i Barroso (1995) resumeixen la implicació cognitiva del lòbul prefrontal en les funcions executives prèviament citades, de la següent manera:

Planificació (elaboració d'estratègies) i execució de seqüències de respostes planejades: tasques de designació amb autoordenació (laberints de Porteus); en l'autoregulació de la conducta amb resposta a les contingències del medi (incloient els propis errors): errors perseveratius en el WCST i en el test de laberints de Porteus; en el manteniment d'una estratègia conductual o cognitiva no automàtica: errors d'interferència en el test d'Stroop, errors en mantenir la categoria en el WCST, errors en l'alternança del TMT-B; en la espontaneïtat/productivitat mental sostinguda: fluència verbal amb consigna, fluència de dibuixos i, en la segmentació espai-temporal i organització de fets: judicis de recència, errors de posició.

En conclusió, el lòbul frontal està implicat en la conducta humana complexa com la capacitat d'ordenar, seqüenciar una tasca, atendre de forma simultània els estímuls, la capacitat de ser flexible i actuar depenent del context. La capacitat d'inhibir una resposta inapropiada a nivell verbal i conductual són tasques cognitives complexes que podem realitzar gràcies al lòbul frontal, ja que el lòbul frontal està implicat no només en les funcions cognitives sinó que també en el control de les emocions i l'afectivitat.

Una lesió en el lòbul frontal a nivell orbital medial inferior pot donar lloc a alteracions de la conducta social, alteracions en la motivació. Les connexions del lòbul frontal amb el sistema límbic recolzaria a nivell de substracte neuroanatòmic aquesta implicació del lòbul frontal en l'afectivitat i les emocions com dificultat en l'autocontrol, impulsivitat, falta d'empatia vers les emocions dels altres.

Instruments de mesura de les funcions executives

WCST

El Wisconsin Card Sorting Test és original de Berg, 1948 i Heaton et al., 1981, 1993. Originalment va ser creat per valorar habilitats de raonament abstracte, capacitat de resolució de problemes i estratègies cognitives de canvi en funció de l'entorn. Ha estat un test ampliament utilitzat en la clínica i en investigació de les funcions executives. La prova de WCST requereix estratègies de planificació, organització i de búsqueda tenint en compte els canvis de l'entorn per tal de dirigir la conducta cap a l'èxit i evitar respostes impulsives (Heaton et al., 1993).

La prova consisteix en la presentació de 128 "cartes" que varien en funció de la forma pot haver una creu, un cercle, un triangle o una estrella. Poden variar el color de les "cartes" pot ser blau, groc, verd, vermell. O pot variar el nombre de figures en cada carta pot haver una, dues, tres o quatre figures. La versió utilitzada és la versió informatitzada Al subjecte avaluat se li presenten quatre cartes que sempre estaràn presents. A la part inferior de la pantalla se li presenta una carta al subjecte i haurà d'escollir amb quina de les quatre "cartes estimul" faria parella. L'ordinador l'informa si és correcta o incorrecta la resposta realitzada.

El test ens informa del número de cartes que ha associat correctament el subjecte valorat, el nombre de cartes total utilitzades, el nombre d'errors, el percentatge d'errors, el nombre de respostes perseveratives, el percentatge de respostes perseveratives, els errors perseveratius, el percentatge d'errors perseveratius, els errors no perseveratius, el percentatge d'errors no perseveratius, les respostes de nivell conceptual, el percentatge de respostes de nivell conceptual, el nombre de categories complertes, els intents per completar la primera categoria, els errors en mantenir el test, la capacitat d'aprenentatge. S'obté la puntuació directa, puntuació estàndard, percentil i puntuació T en funció de l'edat i nivell educatiu.

Una categoria complerta és 10 respostes consecutives de color, forma o número. Es poden realitzar fins a sis categories o les 128 cartes. Si l'aparellament no és manté durant 10 cartes no es contabilitza com a categoria complerta. Les respostes de nivell conceptual contabilitza quan hi ha una associació de cartes per una categoria més de tres vegades consecutives però no arriba a les per una categoria. La puntuació d'errors en mantenir la categoria ens informa de la dificultat en mantenir l'atenció en l'associació d'una categoria abstracta. La puntuació aprendre a aprendre ens indica si el pacient ha entès la tasca de realitzar associacions de cartes per tres categories abstractes com són color, forma i número si el subjecte avaluat no realitza tres categories s'interpreta que no ha estat capaç d'entendre la tasca. El valor més utilitzat en investigació és el nombre d'errors perseveratius, a major nombre d'errors perseveratius menys flexibilitat cognitiva.

STROOP

El test Stroop de Colors i Paraules va ser desenvolupat per Stroop (1935) que va desenvolupar la idea que llegir paraules era una resposta automàtica, mentre que llegir el color de la tinta requeria més esforç. Es presenta una primera làmina en que la persona ha de llegir les paraules escrites en negreta durant 45 segons, les paraules

escrites són “azul, verde, rojo”. Una segona làmina consisteix en la lectura de les “x” que estàn escrites en tinta vermella, verda i blava durant 45 segons. I quan es presenta la tercera làmina en que el subjecte avaluat té una sèrie de paraules escrites que indiquen un color però el color de la tinta en que està escrita la paraula és diferent. En aquesta tercera tasca el subjecte avaluat ha de nombrar el color de la tinta en la que està escrita la paraula sense llegir la paraula (que és una resposta automàtica de la persona). S’observa que disminueix la velocitat de lectura en la tercera làmina per “efecte d’interferència color-paraula”. Aquesta tercera làmina per tant medeix la capacitat d’inhibir una resposta automàtica de lectura. Mentre que la primera i segona làmina medeixen velocitat de lectura (Golden, 1978).

Tower of Hanoi/London

El test de la Torre de Londres va ser desenvolupat respecte el test de la Torre de Hanoi que era l’original. La prova consisteix en dues taules amb tres pals cada una i amb tres boles perforades de color blau, vermell i verd. L’examinador realitza un disseny i el subjecte avaluat ha de realitzar el mateix disseny amb un màxim de 20 moviments i un temps màxim de dos minuts per a la realització. La torre de Hanoi presenta més dificultat ja que les boles tenen diferents tamanys a més hi ha la norma que quan dues o més boles es troben al mateix pal la bola més petita sempre ha d’estar a dalt. En la versió de la Torre de Londres el test mesura també la capacitat de planificació a través que el subjecte realitzi el mínim de moviments possibles per tal que unes boles que es troben en tres pals arribin a la posició inicial. Existeix diferent grau de dificultat (Lezak, 1995).

Controlled Oral Word Association Test (COWAT)

Prova originària de Benton (1968) per valorar l’habilitat de generar i produir paraules que comencen per una determinada lletra. Les lletres més utilitzades eren F,A,S, ja que tenien molta freqüència en la llengua anglesa, per això aquest test també és conegut com el FAS test. Cal anotar les perseveracions que realitza el subjecte avaluat.

Evocació categorial semàntica.

La prova consisteix en que el pacient té un minut per nombrar el màxim número d’animals possibles. Es valora la capacitat d’accedir a una categoria semàntica específica.

Evocació categorial fonèmica.

Consisteix en que el subjecte nombri el màxim nombre de paraules que comencin pel fonema indicat per l’examinador, durant un minut. No es permès nombrar noms propis.

Trail Making Test (TMT)

El TMT és una prova original de Heaton et al. (1981) que es subdivideix en dos subtest, la part B és la prova de funcionament executiu. El TMT part A medeix la velocitat motora a través d’una tasca d’unir de forma consecutiva i sense aixecar el bolígraf del paper els números del 1 al 25. La puntuació directa és els segons que ha requerit el subjecte en completar la prova correctament.

En la prova B del TMT el test consisteix en unir alternant números del més petit al més gran i lletres segons l'ordre de l'alfabet. La puntuació directa és el temps que requereix el subjecte en completar la prova correctament quan s'equivoca se li diu al subjecte i es penalitza augmentant el temps fins a la finalització de la prova.

En els dos subtest hi ha una primera làmina de prova per comprobar que el subjecte ha entès les instruccions, en aquesta part no es contabilitza el temps.

En realitat el subtest que mesura la *working memory* i per tant com a test de mesura de funcions executives és el TMT-B.

CPT-IP

És una mesura d'atenció sostinguda que també es pot classificar dins les proves que mesuren funció executiva (ja definida en el l'apartat de proves de mesura de l'atenció).

Velocitat de processament de la informació.

Definició de la velocitat de processament de la informació.

Des del punt de vista més clàssic el terme de velocitat de processament de la informació equivalia al temps de reacció d'un subjecte davant un estímul (Coscolluela et al. 1992). Aquest autor basat en els treballs de Hendrickson (1980 i 1982) van hipotetitzar que hi havia correlació significativa entre intel·ligència general i velocitat de resposta a potencials evocats. En l'estudi de Coscolluela es mostra que hi ha correlació entre a més elevat quocient intel·lectual temps de reacció de resposta més ràpid. Així entre els anys 80 i 90 es va introduir la hipòtesi que la velocitat de processament de la informació podia esdevenir una mesura de la intel·ligència general.

La velocitat de processament es refereix al nombre de respostes correctes que un individu és capaç de realitzar durant una tasca amb un temps determinat (Knowles et al., 2010).

Durant anys la velocitat de processament de la informació no ha estat considerada un domini cognitiu. Els dominis cognitius clàssics eren la memòria, l'atenció, les funcions executives entre altres. Darrerament s'ha integrat el domini cognitiu de la velocitat de processament de la informació com un domini cognitiu que es mostra deficitari en trastorns neurològics com l'esclèrosi múltiple, la paràlisi supranuclear progressiva, el parkinson, la hidrocèfalia normotensiva entre d'altres i en trastorns psiquiàtrics com l'esquizofrènia, la depressió, el TOC.

En un article de Morrens et al. (2007) es realitza una crítica a com l'alentiment psicomotor sovint ha estat reduït o equiparat a la velocitat de processament de la informació. L'alentiment psicomotor fa referència a la velocitat en realitzar moviments fins com escriure o moviments gruixuts com activitats manuals. Com relata Morrens l'alentiment psicomotor en l'esquizofrènia ja va ser descrit per Kraepelin i Bleuler, els quals també describien l'alteració dels moviments espontanis en aquest trastorn.

Després de la descripció dels moviments lents va venir l'equivalència de l'alentiment psicomotor al temps de reacció. El fet que en l'actualitat la MATRICS valori 7 dominis cognitius i entre ells el processament de la informació suggereix la importància d'aquest domini cognitiu en l'exploració cognitiva dels malalts amb diagnòstic d'esquizofrènia. Quan Morrens fa referència en un sentit ampli a l'alentiment psicomotor expressa l'objectiu d'investigar en un pacient tots els moviments o accions que tinguin un component de planificació, programació i execució que impliquin un moviment. Aquesta definició implica tan accions com obrir un llum, nadar, anar en bicicleta, escriure, tocar un instrument de música, vestir-se, cuinar.

En un article de Ojeda et al. (2012) es defineix el processament de la informació com el paràmetre de temps que necessita una persona per realitzar una activitat cognitiva (mental i psicomotora). Amb un rol important d'aquest domini cognitiu, segons l'autora en la qualitat de vida del pacient amb esquizofrènia.

Neuroanatomia de la velocitat de processament de la informació.

El substracte neuroanatòmic d'aquest constructe segons les neuropsicòlogues Carme Junqué i Mercè Jodar (1990) el situen en els ganglis basals i la substància blanca.

La implicació de la substància blanca com a suport neuroanatòmic que presenta alteració en pacients amb esquizofrènia ho defensa l'autor Bertisch et al. (2010). En un article de Ríos-Lago (2008) defensa com el substracte neuroanatòmic de la velocitat de processament de la informació es la substància blanca cerebral.

El tàlam i els ganglis basals són estructures anatòmiques implicades en l'activació o arousal cerebral (Junqué i Barroso, 1995). Els ganglis basals que presentin una lesió pot donar lloc a moviments hipercinètics o hipocinètics, ja que estan implicats en la modulació del moviment (Kolb i Whishaw, 2006).

En l'article de Morrens et al. (2007) es revisen diferents publicacions en relació al substracte anatòmic de la velocitat psicomotora i es reforça la implicació dels ganglis basals presenten una hiperactivació durant una tasca de Finger Tapping en pacients sense tractament farmacològic. A la vegada aquest autor destaca una hipoactivitat en l'àrea suplementària motora, en el còrtex sensoriomotor primari esquerra, en l'àrea premotora bilateral i en el còrtex parietal inferior. Alguns autors a qui fa referència Morrens destaquen la implicació dels ganglis basals i especialment del nucli caudat.

El nucli caudat està implicat en la latència de resposta elevada (Junqué i Barroso, 1995). El cos callós està implicat en el rendiment lent en tasques motores, especialment en tasques que impliquen les dues extremitats superiors, també poden mostrar els pacients amb lesió en el cos callós alentiment de la parla i alentiment en la percepció (Lezak, 1995).

Instrumentes de mesura de la Velocitat de processament de la informació.

Els principals instruments que mesuren el domini cognitiu de la velocitat de processament de la informació són els següents:

Stroop

La prova de l'stroop especialment les dues primeres parts de lectura de colors i lectura de paraules són tasques senzilles, amb poca implicació de l'atenció i tal com diu (Ríos-Lago, 2008) en una tasca més senzilla que requereix poca quantitat d'atenció i d'implicació de funcions executives, la velocitat de processament de la informació és el factor principal en l'execució de la tasca. Per tant es pot observar més clarament si existeix un alentiment en el processament de la informació. Mentre que en la tercera part del test és una prova d'inhibició, que implica la necessitat d'atenció sostinguda i per tant no pot exercir com a mesura de velocitat de processament de la informació.

TMT-A

És una mesura de la velocitat motora que requereix el pacient per unir el més ràpid possible els nombres del 1 al 25, presentats en una làmina.

Clau de números del WAIS-III

És el subtest del WAIS que mesura en un temps limitat el nombre de símbols escrits correctament. A cada número del 1 al 9 li correspon un símbol diferent.

Finger Tapping

Un test originari de Halstead de 1947, Spreen i Strauss (1991) inclouen el Finger Tapping en el seu compendi de test neuropsicològics; Reitan i Wolfson (1993) van desenvolupar la teoria i interpretació del Finger Tapping test. És un test ampliament utilitzat (Lezak, 1995) que consisteix en colpejar una tecla el més ràpid possible durant 30 segons, es realitza amb la mà esquerra i amb la mà dreta. La mà dominant sempre mostrarà major rapidesa de resposta que la mà no dominant, en el cas que no hi hagi una lesió.

Purdue Pegboard Task

Creada per Tiffin (1968). És un test sensible a la destressa manual. Consisteix en que el subjecte manipuli com uns "claus" en una taula presentada de forma vertical i on es troben uns forats on encaixar els "claus", primer ho realitza el subjecte amb la mà dominant, amb la mà no dominant i després amb les dues mans de forma simultània. Cada assaig són 30 segons, per tant és un total de 90 segons.

1.5. Alteracions cognitives en els trastorns de l'espectre esquizofrènic.

Atenció en els trastorns de l'espectre esquizofrènic.

Com s'ha comentat previament l'anormalitat en la funció atencional ja era considerada com un tret central en les descripcions de l'esquizofrènia de Kraepelin (1899) i Bleuler (1911). Tot i que aquest últim autor considerava els dèficits cognitius secundaris a les al·lucinacions i els deliris.

El món de la neuropsicologia entra en contacte amb l'estudi de l'esquizofrènia per poder permetre estudiar les bases biològiques i neuroanatòmiques lligades a aquest trastorn. A la vegada hi ha una búsqueda d'alteracions neuroanatòmiques prioritàries en una zona cerebral per tal de confirmar com una funció neuropsicològica té major alteració i per tant poder exercir de fenotip de la malaltia, la primera hipòtesi era que l'atenció seria la funció cognitiva més alterada en l'esquizofrènia.

Als anys 60 es van començar a introduir tècniques d'avaluació del rendiment neuropsicològic de l'atenció, memòria i quocient intel·lectual. En l'observació dels pacients amb trastorn psicòtic es recull una gran dificultat d'aquests malalts en captar la informació de l'entorn, en focalitzar l'atenció i en mantenir la concentració (Gold et al., 2003). Shakow (1979) va observar una latència de resposta elevada i sense capacitat de millora amb l'aprenentatge dels malalts.

El primer a estudiar el subtipus d'atenció, la vigilància i els dèficits que presenten els pacients amb esquizofrènia va ser Mirsky (1989) amb el CPT. Així mateix, Erlenmeyer-Kimling i Cornblatt (1989) són investigadores pioneres en l'estudi del rendiment de l'atenció, amb el CPT en l'esquizofrènia; Rund et al. (1992) en l'estudi on compara pacients amb esquizofrènia, trastorns afectius i controls, on l'atenció és mesurada amb el CPT, s'observa dèficits atencionals més severos en el grup de psicòtics.

Així Addington i Addington (1997) exploren l'atenció a través del CPT en malalts esquizofrènics ingressats, en comparació amb pacients bipolars ambulatoris i amb un grup control. Observen que els dèficits atencionals són majors en el grup de psicòtics que en el grup de bipolars, que tot i la millora clínica dels pacients amb esquizofrènia es manté el dèficit, especialment si el pacient amb esquizofrènia presenta simptomatologia negativa.

Chen et al. (2001) en una investigació realitzada a pacients de primer episodi psicòtic s'analitza el rendiment en atenció a través del CPT i altres funcions cognitives com memòria (mitjançant la WMS) i el rendiment en funcions executives (WCST, stroop i fluència semàntica). Els pacients presenten pitjor rendiment cognitiu respecte els controls en memòria lògica, fluència verbal, WCST i el CPT, no en l'stroop. El resultat mostra dèficit en atenció, memòria i funcions executives.

Carter et al. (2010) mostra com els pacients amb esquizofrènia presenten menys atenció selectiva que els controls. Hi ha diferències significatives en una tasca d'atenció simple entre els controls i els pacients amb esquizofrènia. S'observa que el grup control activa més unes zones en funció de la dificultat de la tasca, mentre els pacients tenen dificultat en modular l'activació cerebral en funció de la tasca requerida. En la RMf s'observa que

els pacients psicòtics presenten menys activació del nucli caudat en una tasca d'atenció sostinguda.

L'atenció no és un constructe unitari si no que està composta per diferents subtipus, en l'actualitat no queda clar quin d'aquests subtipus són els més afectats en la malaltia de l'esquizofrènia. Un subtipus de l'atenció podria ser l'atenció executiva que pot fer referència a l'atenció que requereix una manipulació de la informació, és a dir a l'atenció sostinguda. De fet l'atenció sostinguda no hi ha consens des del punt de vista neuropsicològic, en ser considerada dins el domini cognitiu de l'atenció o dins el domini cognitiu de les funcions executives.

Un dilema que en l'actualitat tampoc està resolt, és com pot afectar els dèficits en les funcions atencionals i si aquestes modulen els dèficits en les altres funcions. És a dir el dèficit atencional exerciria de dèficit primari i el dèficit en la resta de funcions cognitives podrien ser secundaries a l'alteració en aquesta funció neuropsicològica.

En l'estudi de revisió de Kremen (1994) respecte els dèficits cognitius en la malaltia de l'esquizofrènia l'atenció és el factor cognitiu més important. Un altre grup Cornblatt i Keilp (1994) fan una revisió de 40 estudis del rendiment en atenció en esquizofrènics i els seus familiars. En tots els estudis la mesura de l'atenció és el CPT i en aquests s'observa que el CPT és més sensible a una hipofunció subcortical i que el dèficit d'atenció està més relacionat amb la malaltia que el nivell intel·lectual. Les principals conclusions d'aquesta revisió d'estudis són que el dèficit atencional és independent del moment clínic, detectable abans de la malaltia, específic en la esquizofrenia, hereditari i un factor predictiu de trastorn del comportament. El CPT és més sensible al funcionament subcortical que cortical.

Un dels principals estudis longitudinals en nens d'alt risc és el New York High-Risk Project (NYHRP) de Erlenmeyer-Kimling & Cornblatt 1984, 1989, 1992. La mostra d'aquest estudi són fills d'esquizofrènics, fills de trastorn afectiu (trastorn depressiu major i trastorn bipolar I) i fills de pares sense patologia psiquiàtrica, aquesta mostra és seguida des de la mitjana infància fins a adults joves. L'estudi fou iniciat al 1971 i és un dels principals estudis longitudinals des de el paradigma de la investigació en mostres d'alt risc. L'objectiu és la identificació de variables que poden predir el desenvolupament de l'esquizofrènia. L'estudi durant l'interval de 1971 al 1996 on s'han pogut seguir 282 subjectes que eren avaluats cada dos anys i mig. Amb aquest estudi s'observa un major risc de trastorns de la personalitat en els dos grups de risc respecte els control, però sense diferències en el risc de patir un trastorn esquizotípic de la personalitat entre els fills d'esquizofrènics i els fills dels trastorns afectius. Sí que s'observa que els fills d'esquizofrènics presenten més solitud a nivell social, menys empatia i més inseguretat social.

Respecte als factors cognitius es manifesta diferències significatives en el grup de fills d'esquizofrènics amb el rendiment atencional en els nens, el quocient intel·lectual i mesures neuromotors, amb pitjor rendiment. Més dèficits en la *Working memory* verbal, més alteració de la conducta en l'escola durant l'adolescència, en la disciplina, conductes de lluita, pobresa en la relació amb els germans, en l'alimentació i pitjor quocient intel·lectual (Erlenmeyer-kimling & Cornblatt, 1984, 1989, 1992, Ott et al., 1998).

En conclusió les autores Erlenmeyer-Kimling & Cornblatt (1992) proposen que el pobre rendiment en mesures atencionals en els nens entre 7 i 12 anys de fills d'esquizofrèncics, aquests factors cognitius s'associen a un pobre ajust global durant l'adolescència. Cornblatt hipotetitza que el precoç funcionament deficitari en l'atenció afecta a nivell de poder interferir en el desenvolupament de les relacions socials. Segons Amminger et al. (1999) aquest factor es relaciona amb un possible posterior desenvolupament de trastorns de personalitat del cluster A. Mentre aquests factors socials en els fills de trastorns afectius i controls es pot associar al desenvolupament d'abús de substàncies.

En resum les autores consideren tres mesures neuroconductuals de predicció que s'han mostrat significatives en els fills d'esquizofrèncics: l'índex d'atenció (Erlenmeyer-Kimling i Cornblatt 1992), la *Working memory* verbal ja que el 88'9% dels fills d'esquizofrèncics que desenvolupen la malaltia presentaven dèficits en la infància i la disfunció motora (Erlenmeyer-Kimling et al. 1998). Les tres mesures són específiques del grup de risc d'esquizofrènia. Aquest fet suggereix a les autores que els gens implicats en aquest factor estàn implicats en l'esquizofrènia.

En un estudi d'atenció mesurat a través dels dígitos directes i inversos del WAIS (entre altres proves cognitives) realitzat a pacients amb esquizofrènia i familiars de primer grau (pares, germans i un fill). L'estudi de Krabbendam et al. 2001 confirma dèficits cognitius en els familiars de primer grau respecte als controls. Es mostren dèficits en atenció sostinguda en els familiars de primer grau respecte els controls, independent al quocient intel·lectual. El rendiment en la *working memory* dels familiars es mostra en un nivell intermig entre els pacients i els controls.

En un estudi realitzat a pares de pacients amb trastorn esquizofrènic s'estudia la *working memory* a través del CPT-IP, els dígitos inversos i el TMT-B entre altres proves neuropsicològiques. En aquest estudi d'Appels et al. (2003) es mostra que els pares dels pacients mostren major dèficit cognitiu que els pares dels controls especialment en el CPT, fluència verbal, memòria i habilitats motores. És interessant el que mostra l'autora que els pares no mostren dèficits cognitius en totes les àrees sino en algunes en específic.

En una metaanàlisi realitzada per Sitskoorn et al. (2004) respecte els dèficits cognitius en els familiars d'esquizofrèncics es manifesta com els test per avaluar atenció més utilitzats són: CPT, TMT-B, span de dígitos del WAIS. Es mostra diferències significatives entre els familiars i els controls especialment en els test TMT-B i memòria verbal.

Un article que corrobora els dèficits atencionals en els familiars de primer grau dels malalts amb esquizofrènia és l'estudi de Chen et al. (2009) on estudia el rendiment cognitiu en la *working memory*, memòria episòdica i funcions executives. L'estudi està realitzat a pacients amb esquizofrènia, germans dels malalts, controls i germans dels controls. La *working memory* l'avalua mitjançant tres subescales del WAIS-III: lletres i números, span a través de dígitos i span visual, mitjançant el CPT-AX (d') i percentatge de respostes correctes de la N-Back Task. Es demostra l'heretabilitat del funcionament neuropsicològic en els germans dels pacients. Les funcions cognitives amb major grau d'heretabilitat són la , memòria episòdica i funcions executives.

Memòria en l'espectre esquizofrènic.

Des de fa anys s'investiga els dèficits cognitius en l'esquizofrènia, especialment la investigació en dèficits cognitius en aquesta malaltia es va centrar en els dèficits en l'atenció, funcions executives i es va deixar d'investigar en la memòria, tot i haver un consens en que els dèficits neuropsicològics en la psicòsi es mostraven de forma generalitzada i no específica d'una sola àrea cognitiva. Posteriorment s'ha iniciat un estudi dels dèficits en la capacitat d'aprenentatge i en memòria visual i verbal que presenten els pacients amb esquizofrènia.

Els dèficits en memòria van començar a investigar-se amb autors com Goldberg et al. 1989 on en estudis amb pacients s'observa que aquests tenen dèficits en la capacitat d'atenció, dèficits d'abstracció i dèficits en la capacitat d'aprenentatge i en la memòrització tan d'estímul verbals com visuals. Per exemple en el llibre de *Cognition in Schizophrenia* de Sharma i Harvey de l'any 2001 analitza els dèficits cognitius investigats fins aquella data en els pacients amb psicòsi i en el seu llibre ja dedica un capítol a la *working memory*, un altre capítol als dèficits en les funcions executives, un altre capítol al dèficit en l'atenció i un als dèficits que presenten els pacients en la capacitat d'aprenentatge i en la memòria.

Sovint els dèficits en la memòria s'han considerat secundaris als dèficits en les funcions atencionals que mediarien en la dificultat d'aprendre i retenir la informació. Però s'ha vist que no a major dèficit atencional hi ha major dèficit en memòria (Saykin et al., 1991) controlant estadísticament els dèficits atencionals observen que es manté el deteriorament en memòria. Aquesta investigació suggereix que en la capacitat d'aprenentatge i emmagatzematge de la informació hi intervé l'atenció, entre d'altres funcions cognitives com les funcions executives que permeten associar informació nova amb informació anteriorment apresada. Pacients amb l'atenció intacta poden presentar dèficits severos en memòria.

Estudis sobre l'habilitat mnèsica i l'habilitat atencional en pacients amb esquizofrènia s'ha pogut observar un major grau de dèficit en la memòria que en la funció atencional.

En diversos estudis s'ha controlat el tractament neurolèptic com una possible variable de distorsió comparant el rendiment mnèsic amb pacients sense tractament farmacològic i s'ha observat que els dèficits mnèsics es mostren en els dos grups. També en els estudis longitudinals s'ha pogut corroborar que els dèficits mnèsics es mantenen al llarg del temps tot i poder millorar el rendiment en memòria.

Els dèficits en memòria són d'un grau major en els pacients amb simptomatologia negativa com s'observa en la resta de dèficits cognitius, on els pacients amb predomini de simptomatologia positiva presenten un rendiment cognitiu global millor que els pacients amb predomini de simptomatologia negativa.

Estudis dels dèficits mnèsics en pacients amb esquizofrènia s'ha pogut observar una alteració en la búsqueda de la informació anteriorment apresada, amb un dèficit en el record de la informació a curt i a llarg termini, però amb una llista de reconeixement els pacients milloren de forma significativa i reconeixen el material prèviament presentat i per tant que sí han codificat però sense estratègies per organitzar el material. En estudis

de neuroimatge en pacients amb psicosi s'ha observat dèficits en àrees temporals medials, especialment en l'hipocamp (Sharma i Harvey, 2001).

En els estudis dels dèficits mnèsics en pacients amb esquizofrènia s'ha detectat que els dèficits mnèsics són greus tant quan el material presentat és verbal com visual, és a dir els dèficits mnèsics s'han demostrat en test de memòria verbal com en test que valoren memòria visual.

Un altre factor que sovint no s'ha controlat en l'estudi dels dèficits mnèsics en pacients amb esquizofrènia és el quocient intel·lectual. És a dir pot ser que els pacient amb un quocient intel·lectual inferior presentin dèficits en el rendiment en memòria però no sigui degut a una alteració en la memòria sino a un quocient intel·lectual de base inferior. Hi ha un estudi amb una àmplia mostra de malalts amb psicòsi de primer brot al Regne Unit (AESOP study) amb 100 pacients on controlen i subdivideixen els pacients segons el quocient intel·lectual normal o inferior i en aquests pacients s'explora la memòria verbal (RAVLT) i visual (Visual Reproduction de la WMS-R) on observen que independentment del quocient intel·lectual del pacient els malalts amb diagnòstic de psicòsi presenten dèficits en la memòria verbal i visual (Kravariti et al., 2009; Zanelli et al., 2010).

En un altre estudi també al Regne Unit amb pacients amb psicòsi de primer episodi que valoren la memòria a través de la tasca de memòria verbal (RAVLT) manifesten també que tot i corregir estadísticament el quocient intel·lectual en el seu grup de pacients persisteix el dèficit en el rendiment mnèsic verbal (Leeson et al, 2010). En aquest estudi es mostra com els pacients no utilitzen estratègies d'associació (fonètiques o semàntiques) que facilitin la codificació així els pacients mostren dèficits en el primer pas que permet després el record de la informació, és a dir ja mostren dificultat en la codificació de la nova informació, ja que quan a aquests pacients sel's suggereix que associïn el material (verbal o visual) presentat milloren el rendiment mnèsic. En els pacients amb psicòsi quan sel's facilita "claus", no milloren fet que suggereix una alteració en l'aprenentatge. Així es podria fer la hipòtesi que en els pacient amb psicòsi existeix una alteració en la codificació (aprenentatge) i en la retenció, tan a curt com a llarg termini. Aquesta hipòtesi pot suggerir que els dèficits mnèsics tenen un substrate neurològic diferent, al lòbul temporal medial esquerra, que la resta dèficits cognitius com la *working memory* que es situen a nivell del lòbul frontal (Leeson et al., 2009).

Ivleva E. (2012) en l'estudi del rendiment cognitiu en familiars de primer Grau de pacients amb esquizofrenia es manifesta com el rendiment mnèsic es situa en un valor intermig entre el rendiment en memòria dels pacients i el rendiment mnèsic dels controls.

En estudis sobre rendiment mnèsic en familiars de primer grau (pares, fills i germans) trobem que es confirma que els familiars presenten pitjor rendiment mnèsic que els controls i els familiars sans mostren millor rendiment mnèsic que els pacients. Així els familiars es situen en un rendiment intermig entre els pacients i els controls en tots els estudis que presentaré tot seguit.

L'estudi de "New York High-Risk Project" (NYHRP) és un estudi longitudinal de seguiment d'una mostra de fills de pares amb diagnòstic de psicòsi. Els fills dels pacients explorats tenien una mitjana de 9 anys en la primera exploració

neuropsicològica, una mitjana de 23 anys en la segona exploració cognitiva i en la tercera valoració una mitjana de 27 anys, sense retard mental. En aquest article es manifesta que els descendents de pares amb psicosi presenten dèficits cognitius bàsicament en tres àrees cognitives l'atenció, la memòria i les habilitats motores (Erlenmeyer-kimling et al. 2000).

Un altre estudi realitzat conjuntament a fills i germans de pacients amb esquizofrènia és l'estudi de "Harvard Adolescent High-Risk Study" (HAHRS) i el "Hillside Family Study" (HFS) on la memòria verbal s'avalua en aquest estudi amb record d'històries, la llista d'aprenentatge verbal de paraules de Rey, la història del Rivermead i parelles de paraules. La memòria visual s'explora amb els dissenys i reproducció visual. Es compara el rendiment entre el grup de familiars (germans i fills) respecte el grup control mostrant pitjor rendiment cognitiu mnèsic.

En estudis de germans sans (comparteixen el 50% de gens amb els pacients), pacients amb psicòsi i controls (baremats per edat, sexe, raça, ma dominant i nivell educatiu) s'observa dèficits en la memòria verbal mesurada a través de la (WMS-R històries lògiques i parelles de paraules més la prova d'aprenentatge verbal de la CVLT). Es mostra dèficits en la memòria verbal en germans sans dels pacients, mentre que aquests germans no mostren dèficits en la memòria espacial/visual (WMS-R reproducció de dissenys i reconeixement de cares) a la vegada els germans sans presenten millor rendiment mnèsic que els pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia (Cannon et al., 1994).

En diferents estudis de Faraone et al., 1995 a familiars no psicòtics (germans i fills adults) de pacients amb esquizofrènia estudia el rendiment cognitiu de diferents funcions neuropsicològiques entre elles la memòria a través de la WMS-R (històries lògiques, reproducció de dissenys i parelles de paraules) on es manifesta que els familiars mostren dèficits mnèsics respecte al grup control comparatiu. En un altre estudi d'aquest grup de Faraone, Seidman, Kremen, Pepple, Lyons i Tsuang de 1999 a familiars sans germans, pares i fills adults de pacients amb psicòsi on s'estudia entre altres funcions cognitives la memòria (WMS-R històries lògiques i reproducció de dissenys) i es compara amb grup control. Es realitza un retest cognitiu en el grup control i en els familiars als 4-5 anys. En aquest estudi es mostra diferències significatives entre els familiars i el grup control especialment en memòria verbal no en la memòria visual i aquests dèficits mnèsics es mantenen en el temps.

Un altre estudi en aquesta línia que corrobora els dèficits mnèsics en els familiars (pares, germans i fills adults) de pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia quan els compara amb els controls (de la mateixa raça, zona geogràfica, estudis, edat). Com a mesura de memòria verbal les Històries lògiques de la WMS-R, es manifesta dèficits en la memòria verbal no en la memòria visual en els familiars quan es comparen amb el grup control. Suggestint que els dèficits mnèsics i en general els dèficits cognitius són indicatius d'una predisposició genètica a l'esquizofrènia segons els autors d'aquest article Toomey et al. 1998.

En un estudi de Egan et al. 2001 realitzat únicament a germans sans de pacients amb esquizofrènia comparant-los amb controls, analitzen el rendiment cognitiu i el rendiment mnèsic mitjançant la CVLT i les Històries lògiques i Reproducció de

dissenys de la WMS-R. Es mostra que els germans sans dels pacients mostren un rendiment mnèsic inferior al grup control comparatiu.

Un altre estudi realitzat a familiars de primer grau sans de pacients amb psicosis, els familiars estaven integrats per pares i germans bàsicament es compara el dèficit cognitiu amb els controls (amb edat, sexe i escolaritat equivalents) i els pacients amb esquizofrènia. L'estudi mnèsic es realitza mitjançant l'escala Auditory Verbal Learning Test de Brand i Jolles, 1985. El rendiment en els familiars es troba entremig del rendiment mnèsic dels pacients i controls independentment del quocient intel·lectual que es corregeix en l'anàlisi estadístic. Es reforça la hipòtesi que les funcions cognitives i el seu rendiment són un factor hereditari i segons el autor pot esdevenir un marcador genètic per l'esquizofrènia i per tant un endofenotip (Krabbendam L et al., 2001).

En un estudi comparatiu entre pares de pacients amb psicosis i pares de controls on s'avalua la memòria mitjançant l'escala CVLT es mostra que els pares dels pacients presenten un dèficit cognitiu global i especialment en la memòria verbal, juntament amb la *working memory* i fluència verbal (Appels et al., 2003).

En la mateixa direcció, un estudi realitzat a germans no psicòtics de pacients amb esquizofrènia respecte el rendiment cognitiu global, en l'estudi de la memòria a través de la WMS-R (histories lògiques) i la CVLT. En aquest estudi tenen controls i germans dels controls que tenen la mateixa edat, sexe, raça i escolaritat que els pacients i els seus germans. En aquest estudi s'observa una correlació elevada entre el rendiment cognitiu entre germans per les diferents funcions cognitives, recolzant la hipòtesi de que el rendiment cognitiu i el rendiment mnèsic té un factor hereditari, mostrant un rendiment mnèsic els pacients i germans en memòria respecte els control i els germans dels controls (Chen et al. 2009).

Un estudi mixte realitzat a pares i germans de pacients amb psicosis realitzat a Xina estudia la memòria prospectiva que fa referència a l'habilitat de recordar i mantenir una acció que volem realitzar en el futur (Wang et al., 2010). La mostra està formada per 14 pares i 12 germans de pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia. S'explora la memòria prospectiva a través d'unes proves realitzades per aquest grup d'investigació, a la vegada s'explora la memòria verbal a través de les Històries Lògiques de la WMS-R i la memòria visual a través de Reproducció de Dissenys de la WMS-R. Aquest article corrobora la literatura prèvia on es mostra que els familiars de pacients amb esquizofrènia mostren dèficits mnèsics quan es compara amb un grup control.

Funcions executives en l'espectre esquizofrènic.

Per una bona adaptació social a l'entorn totes les persones requerim d'habilitats com resolució de problemes amb rapidesa, capacitat d'interacció social, canvi d'estratègies en funció de l'entorn, persistència per tal d'obtenir un objectiu. Un recolzament a aquesta hipòtesi de la relació de la *working memory* com una funció executiva es manifesta a través de les proves de neuroimatge funcional on s'observa que durant la tasca del WCST el subjecte activa zones prefrontals, mentre un subjecte realitza la tasca de la Torre de Londres es manifesta una activació de la regió frontal. També existeix estudis que correlacionen mal rendiment en funcions executives i poc insight (Sharma i Harvey, 2001).

Diferents estudis de relació entre la psicopatologia dels pacients amb diagnòstic de esquizofrènia i el rendiment cognitiu mostra que els pacients amb trastorn psicòtic amb predominança de simptomatologia positiva no mostren elevada alteració neuropsicològica. Mentre els pacients amb psicòsi i predominança de simptomatologia negativa correlacionen amb dèficits neuropsicològics especialment en funcions executives que dona lloc a una mala adaptació social (Sharma i Harvey, 2001).

Valorar les funcions executives implica també la valoració de la *working memory*. La *working memory* és un constructe que tal com diu Goldman-Rakic es considera part de les funcions executives, ja que la investigació empírica mostra que la *working memory* està implicada en la major part de test que avaluen les funcions executives però historicament s'havia considerat i persisteix encara com un tipus d'atenció.

El rendiment cognitiu en pacient amb esquizofrènia de debut infantil, és a dir abans dels 13 anys presenten el mateix tipus de dèficits neuropsicològics que els pacients amb esquizofrènia de debut posterior. Respecte a les funcions executives els test on s'observa major alteració són el TMT-B com a mesura de *working memory* i els dígitos segons l'estudi de Gochman et al. (2004).

En un estudi de funcionament de funcions executives en pacients de mitjana d'edat 30 anys amb diagnòstic d'esquizofrènia es va explorar amb els següents tests: fluència verbal fonèmica (amb la lletra "p") i fluència verbal semàntica (animals), el TMT, el WCST i l'Stroop. De les diferents proves avaluades la fluència verbal es mostra significativament pitjor que els controls, també l'Stroop es mostra com un test amb pitjor rendiment en pacients que en controls. (Dollfus et al. 2002)

En un estudi bastant actual de Zanelli et al. (2010) en una avaluació neuropsicològica en pacients amb esquizofrènia es manifesta en l'estudi a través del TMT-B i lletres i números del WAIS que un dèficit selectiu en aquests pacients és la *working memory*. En aquest estudi s'observa que el subtest del WAIS és un test significativament més alterat en pacients que en controls, evidenciant un patró de dèficits cognitius en la *working memory*.

En un estudi de Kravariti et al. (2009) on s'explora el rendiment en funcions executives en un grup amb un número de pacients amb psicòsi de 101 d'una mitjana d'edat de 27 anys. Explora aquest domini cognitiu amb els tests: TMT-B, lletres i números span, fluència verbal semàntica (format per una categoria de parts del cos, una categoria semàntica fruites i una categoria per animals) i la fluència fonèmica (amb les lletres: f, a, s). En aquest estudi on es controla el quocient intel·lectual (QI) dels pacients s'observa que els pacients amb un QI inferior mostren dèficits executius majoritàriament en la prova de fluència verbal.

En un estudi de pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia de primer brot es realitza una exploració neuropsicològica on avalua a través de la prova de memòria verbal de Rey (RAVLT), del WAIS-III i de l'índex de *working memory* compost pel subtest (aritmètica) juntament amb altres test de mesura de les funcions executives i memòria que formen part de la Bateria de test neuropsicològics de Cambridge (CANTAB de Sahakian i Owen, 1992). Aquesta bateria conté una mesura d'span espacial per avaluar *working memory* mitjançant com el subjecte recorda l'ordre d'uns quadrats presentats en una pantalla on s'incrementa paulatinament el nombre de quadrats. Una altra prova

de funció executiva d'aquesta bateria és la *working memory* espacial mitjançant una tasca manipulativa on es mesura el número d'errors del subjecte quan obre unes caixes per tal de localitzar un objectiu, les caixes varien entre el número tres i el número vuit. Un altre subtest de la bateria mesura planificació on els subjectes han de moure unes boles de colors d'una pantalla per resoldre problemes de diferent grau de dificultat i es mesura el número de solucions perfectes. Els resultats dels autors Leeson et al. 2010 quan comparen el rendiment cognitiu en *working memory* amb el rendiment en velocitat de processament de la informació (mesurat mitjançant clau de números del WAIS) mostra un pitjor rendiment en la velocitat de processament de la informació per part dels pacients que el rendiment en la *working memory*.

En un estudi longitudinal a 1 any en pacients de primer brot psicòtic, on avaluen diferents funcions cognitives com memòria, velocitat de processament de la informació i funció executiva realitzat per Leeson et al. 2010. En aquest estudi es corregeix el quocient intel·lectual en el resultat dels subtest, ja que pot ser un baix quocient intel·lectual el que produeixi un rendiment patològic en els diferents test neuropsicològics. S'observa que clau de números del WAIS-III correlaciona amb simptomatologia negativa i és persistent en el temps el dèficit en aquesta subescala, un dels subtest més alterats respecte el grup control ja en la primera valoració indicant ser un tret estable en el temps i per tant pot exercir com a possible marcador d'endofenotip per l'esquizofrènia. Tenint en compte la simptomatologia negativa d'abúlia, apatia, anhedònia, alògia i l'alentiment en la velocitat de processament de la informació també s'observa en la psicòsi de predomini negatiu.

Dels primers estudis realitzats en germans de malalts amb esquizofrènia és el de Cannon et al. 1994. Aquest autor estudia el funcionament neuropsicològic comparant germans, pacients i controls en diferents àrees cognitives com són en funcions executives/abstracció: WCST (categories i respostes perseveratives), Stroop, TMT-B. A més d'avaluar atenció, habilitats espacials, memòria verbal, memòria espacial, llenguatge i habilitats motores. En aquest estudi disposaven de la meitat de subjectes amb diagnòstic d'esquizofrènia eren medicats i l'altra meitat no prenen medicació, però no s'observa diferències en el rendiment cognitiu entre els grups de amb o sense medicació. Es manifesta que l'abstracció, atenció, habilitats lingüístiques i memòria verbal són les funcions neuropsicològiques més alterades compartint aquests resultats amb els pacients psicòtics.

Un article de referència respecte el funcionament neuropsicològic en familiars de primer grau és el de (Faraone, Seidman, Kremen, Pepple, Lyons i Tsuang, 1995) on investiguen en els familiars (germans o fills) si depenent de la presència de psicopatologia de tipus trastorn de personalitat, depressió major, distímia, abús de substàncies hi ha una major presència d'alteracions neuropsicològiques. Però en aquest estudi es manifesta que no hi ha correlació entre presència/absència de trastorns psicopatològics en els familiars i major dèficit neuropsicològic. Els familiars mostren alteració neurocognitiva en abstracció (WCST: respostes perseveratives i número de categories i el Test Visual-Verbal de Feldman i Drasgow, 1981), memòria verbal, atenció auditiva, control mental i habilitats mentals. Els familiars mostren elevat grau d'alteració en funcions executives, capacitat d'abstracció vers els controls.

En proves d'avaluació de la *working memory* mitjançant una resposta oculomotora també van observar Park et al. (1995) pitjor rendiment dels familiars de primer grau (no

especifica l'estudi el tipus de parentiu) que en controls. Indicant un dèficit en els familiars en mantenir una representació espacial, la *working memory* espacial.

Un estudi de Toomey et al. (1998) a familiars de primer grau (germans, pares i fills) de pacients amb diagnòstic de psicòsi estudia memòria verbal, atenció i les funcions executives mitjançant una tasca d'abstracció mitjançant el WCST: número de categories i número de perseveracions. On es confirma el rendiment inferior respecte els controls per part dels familiars en la capacitat d'abstracció. Aquest autor seguint altres autors com Mesulam i Mirsky a principis dels anys 90 hipotetitzava com els dèficits atencionals poden ser primaris i produeixen els dèficits en funcions executives i en memòria que serien dèficits secundaris. Toomey proposa una altra hipòtesi com que l'alteració en la *working memory* influència en que apareguin dèficits en atenció, memòria i funcions executives, hipòtesi plantejada per Goldman-Rakic a principis dels anys 90.

El grup d'investigadors de Faraone, Seidman, Kremen, Toomey, Pepple i Tsuang presenten l'any 1999 un estudi de seguiment neuropsicològic a familiars (germans, pares i fills) de pacients amb psicòsi per valorar l'estabilitat dels dèficits cognitius trobats en els familiars. El retest als familiars va ser realitzat en un període entre 3 i 6 anys des de la primera valoració. Es mesura la memòria, atenció i funció executiva (WCST) i mentre totes les funcions cognitives mantenen un nivell deficitari a llarg termini, en la prova de WCST s'observa millora del rendiment en el retest.

En un estudi de rendiment cognitiu en familiars de primer grau o únicament es selecciona germans, ja que en anteriors treballs del grup de Faraone, Seidman, Toomey el grup de familiars de primer grau era integrat per pares, germans i fills, amb gran disparitat d'edat, tot i la correcció d'aquesta variable en els diferents estudis. En aquest estudi de germans de Saoud et al. (2000) utilitza també la prova del WCST com a mesura de funció executiva utilitzant el número de categories complertes i el percentatge d'errors perseveratius. Els errors perseveratius es mostren significativament pitjor en germans respecte els controls, mentre que el número de categories complertes no mostra diferències.

En un estudi de rendiment cognitiu en funcions executives i atenció en familiars (pares) de pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia es va manifestar que els principals test en que s'observa dèficits significatius entre els pares i controls són en la fluència verbal fonèmica ("p") i semàntica (animals) i en l'stroop amb pitjor rendiment els pares que els controls respecte una àmplia bateria de proves executives avaluades (Dollfus et al. 2002).

Els pares i germans de pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia infantil presenten dèficits respecte els controls de la mateixa edat en funcions executives. Específicament els germans i pares presenten pitjor rendiment en test com el TMT-B especialment alterat en germans d'aquests pacients, essent aquest test una prova de *working memory* mentre els pares no presenten diferències significatives respecte els controls en la prova TMT-B, segons l'estudi de Gochman et al. (2004), a nivell global en aquest estudi es manifesta un major dèficit cognitiu en germans que en pares de pacients amb esquizofrènia de debut en la infància.

L'autora Hoff et al. (2005) en un estudi de dèficits cognitius en familiars de primer grau on participen pares i germans. L'autora valora llenguatge, memòria, velocitat de

processament i funcions executives. Les funcions executives s'exploren amb la COWAT, el TMT-B i l'stroop. La fluència verbal i l'stroop com a mesura de la capacitat d'inhibició són els test juntament amb velocitat de processament que mostren major factor hereditari.

En un estudi realitzat a germans i fills de subjectes amb esquizofrènia "Harvard i Hillside estudi amb adolescents d'alt risc" Seidman et al. (2006). Són uns estudis de seguiment de persones amb alt risc de desenvolupar esquizofrènia ja especificats anteriorment. El Harvard estudi va ser realitzat entre 1998 i 2004 en adolescents d'alt risc dirigit per Tsuang i Seidman, amb una mitjana d'edat de 19 anys. Mentre l'estudi de famílies de Hillside realitzat a Nova York per Cornblatt va ser realitzat entre 1995 i 2001, la mitjana d'edat dels pacients era de 17 anys. Les funcions executives van ser explorades mitjançant els següents test: WCST, "Object Sorting Test", "Concept Attainment" i "Picture Arrangement". El resultat que mostren aquests estudis són que els familiars presenten dèficits cognitius especialment en memòria verbal (RAVLT, "Word Pairs Test", memòria del Rivermead i "Story Recall with Distraction) i en les funcions executives.

En estudis realitzats a malalts amb diagnòstic d'esquizofrènia i els familiars de primer grau germans de Chen et al. (2009) avalua les funcions executives mitjançant: TMT-B, fluència verbal, matrius (WAIS) i el WCST. Es mostra correlació genètica en el rendiment en funcions executives entre pacients i germans sans. Aquesta correlació en el rendiment cognitiu no es dona en totes les proves neuropsicològiques avaluades però sí especialment en funcions executives, memòria i *working memory*.

Velocitat de processament de la informació en l'espectre esquizofrènic.

En un article de Nuechterlein et al. (1994) ja es destacava que el rendiment deficitari en una prova com el CPT realitzada a pacients amb esquizofrènia podia estar mediatitzat per un alentiment en el processament de la percepció visual.

En un article de Krabbendam et al. (2001) on es valora processament de la informació a un grup de 50 pacients amb psicosis. Els resultats d'aquest estudi mostren que el rendiment cognitiu en els diferents dominis cognitius és independent del quocient intel·lectual. Un dels dominis cognitius amb més alteració és la velocitat de processament de la informació, després el domini cognitiu de la *working memory* i la memòria episòdica.

Husted et al. (2009) explora diferents dominis cognitius en un grup de pacients amb psicosis habilitats motores, aprenentatge i memòria, atenció i *working memory*, funcions executives i processament de la informació. Els pacients amb esquizofrènia amb un diagnòstic restrictiu presenten un rendiment significativament deficitari en habilitats motores, processament de la informació i aprenentatge i memòria. La resta de funcions cognitives presentaven un millor rendiment.

En una revisió d'articles en relació al domini cognitiu de la velocitat de processament de la informació de Knowles et al. (2010) els autors destaquen el subtest de Clau de números del WAIS-III com un test sensible en la mesura de velocitat de processament. A la vegada els autors subratllen la gran importància del dèficit en la velocitat de

processament de la informació com un tret central en els dèficits cognitius en l'esquizofrènia. Tot i que també expressen com la dosi de medicament antipsicòtic correlaciona amb el rendiment en aquest domini cognitiu, però no és atribuïble el baix rendiment únicament al tractament farmacològic.

Un dels dominis cognitius que més discriminen entre un grup de pacients de primer episodi psicòtic i un grup control és la velocitat de processament de la informació, segons l'article de Leeson et al. (2010). Aquest domini cognitiu és mesurat mitjançant el test del WAIS de Clau de números. Així aquest test és el més sensible en discriminar dues mostres de pacients i controls, segons els autors en pacients amb esquizofrènia i un bon rendiment cognitiu global i un bon quocient intel·lectual presenten un rendiment inferior a la mitjana en aquest test.

En l'estudi de Seidman et al. (2010) segueix la mateixa direcció en manifestar que els dominis cognitius amb major sensibilitat en discriminar pacients de controls són el domini cognitiu de l'aprenentatge i memòria verbal i en segon lloc el domini cognitiu de la velocitat de processament de la informació.

En un estudi longitudinal (Bonner-Jackson et al. 2010) de mesura de la velocitat de processament de la informació amb seguiment d'aquest domini cognitiu a 20 anys després de la primera exploració realitzada al diagnòstic d'esquizofrènia, es manifesta que en el seguiment a 2 anys els pacients milloren en la velocitat de processament de la informació respecte la primera valoració realitzada en el primer episodi psicòtic. En les següents 5 valoracions (als 4,5 anys, als 7,5 anys, als 10 anys, als 15 anys i als 20 anys) que es realitzen es mostra estabilitat en el rendiment cognitiu, és a dir excepte el primer seguiment on es manifesta millora, aquest domini cognitiu es manté estable al llarg dels 20 anys de seguiment de la malaltia des del primer episodi.

II. HIPÒTESIS I OBJECTIUS.

OBJECTIUS

i) Objectiu 1:

Estudiar i descriure les alteracions de les funcions neuropsicològiques d'intel·ligència, atenció, memòria, funcions executives i velocitat de processament de la informació en pacients de primer episodi psicòtic clínicament estables, en una mostra de 42 pacients de primer episodi de trastorn psicòtic de l'espectre esquizofrènic atesos en l'àrea d'influència de l'Hospital Santa Maria de Lleida.

Analitzar la variabilitat cognitiva observada pels dominis cognitius previament mencionats a T0 (primer episodi estabilitzat), en relació a variables clíniques (edat d'inici), psicopatològiques (dimensions PANSS negativa) i premòrbides (ajust premòrbid i complicacions obstètriques), d'interés en relació al neurodesenvolupament.

ii) Objectiu 2:

Valorar els cinc dominis cognitius investigats a temps T0, després de 3 anys d'evolució de la malaltia.

Investigar la possible relació de les variables clíniques i premòrbides relacionades amb el neurodesenvolupament, en l'evolució diferencial dels 5 dominis cognitius investigats a 3 anys.

iii) Objectiu 3:

Estudiar els perfils cognitius dels familiars de primer grau de la cohort investigada pare, mare i germà sa i relacionar-los amb el perfil cognitiu transversal (T0) i evolutiu (T3) dels pacients de la cohort.

iiii) Objectiu 4:

Analitzar si el perfil de personalitat o la presència de trets o Trastorn de la personalitat del Cluster A del DSM-IV-TR (esquizotípic) pot donar lloc a un pitjor rendiment cognitiu en els familiars i els pacients amb diagnòstic de psicosi.

HIPÒTESI

i. Hipòtesi 1:

1.1. Els pacients amb un primer episodi psicòtic de l'espectre de l'esquizofrènia mostraran en general pitjor rendiment cognitiu respecte als valors esperats en la població general de referència.

1.2. La variabilitat en l'afectació de les funcions cognitives estudiades pot explicar-se per les característiques clíniques d'inici de la malaltia, la naturalesa psicopatològica dimensional de l'episodi i les característiques del neurodesenvolupament del subjecte.

ii. Hipòtesi 2:

2.1. Als tres anys d'evolució de la malaltia hauríem d'observar una recuperació general de la funció cognitiva, dels pacients.

2.2. Tot i això, aquells pacients que presenten marcadors d'un neurodesenvolupament un pitjor rendiment cognitiu a 3 anys, en algunes funcions cognitives com atenció sostinguda i fluència verbal.

iii. Hipòtesi 3:

Els familiars de pacients amb signes neurològics menors i anomalies físiques menors mostraran més disfunció cognitiva i pitjor rendiment intel·lectual, en comparació amb els familiars de pacients sense la presència d'aquestes anomalies.

III. MÉTODE.

III. MÈTODE.

1. DISSENY DE L'ESTUDI.

Es tracta d'una mostra de primers episodis psicòtics. És un estudi descriptiu de pacients amb diagnòstic de primer brot d'esquizofrènia i familiars de primer grau, pare, mare i germà/na sa del pacient. S'avalua les funcions cognitives de tots els participants, pacients i familiars. El disseny de l'estudi és longitudinal en el cas dels pacients ja que es realitza una exploració neuropsicològica als 3 anys posteriors de la primera valoració.

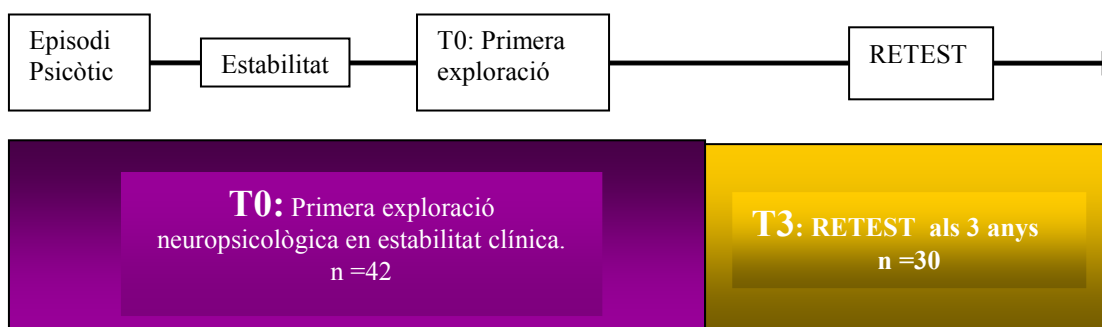


Figura 7: Esquema del disseny de l'estudi on s'indica el número de pacients inclosos en cada fase. T0: Primera avaluació neuropsicològica en el moment de l'estabilitat clínica; RETEST: avaluació neuropsicològica als 3 anys de la primera valoració.

En la primera entrevista al pacient es realitzava una primera part d'avaluació neuropsicològica amb una sessió de valoració psicopatològica extensa, una valoració de la seva personalitat, i la valoració neuropsicològica als familiars participants en l'estudi. Al llarg del seguiment de la mostra de l'estudi es va realitzar diferents avaluacions psicopatològiques a l'any, als 3 i als 5 anys, contabilitzant-se a partir del moment d'estabilitat psicopatològica.

El primer contacte amb el pacient va ser realitzat en fase aguda del primer episodi psicòtic, normalment a l'ingrés del pacient a la Unitat d'Aguts de Psiquiatria. Quan el pacient sortia d'alta ja tenia la cita per a la primera i principal recollida de dades tant als pacients com als seus familiars. L'interval entre el debut de l'episodi psicòtic i la primera exploració neuropsicològica es situa en un rang de temps entre els 4 mesos amb una desviació de 1 a 13 mesos.

En el cas dels familiars de primer grau inclosos l'estudi és transversal.

L'estudi té un disseny transversal cas-control quan compara els pacients amb els seus corresponents germans.

És un estudi de disseny genètic ja que es compara el rendiment cognitiu dins un grup familiar, amb l'objectiu de permetre identificar quin domini cognitiu té més càrrega genètica si aquest es mostra patològic en pacients i en familiars sans d'aquests.

2. ANÀLISI ESTADÍSTIC.

i) En primer lloc hem realitzat una anàlisi exploratòria descriptiva per cadascuna de les variables dependents (mesures neurocognitives). Per això hem emprat els estadístics habituals per a variables quantitatives (mínim, màxim, mitjana i desviació estàndard) i per a variables qualitatives (proporcions i freqüències).

ii) Per testar les hipòtesis més concretament, hem emprat la prova T de Student per a avaluar la diferència de mitjananes en variables quantitatives. En el cas de comparació de mitjananes segons els nivells d'una variable amb més de dos factors hem emprat la prova d'anàlisi de la variància (ANOVA). Per a l'anàlisi de les taules de contingència hem utilitzat la prova d'independència basada en la Khi-quadrat de Pearson. Per últim hem analitzat la relació entre parells de variables contínues mitjançant el coeficient de correlació de Pearson i el coeficient no paramètric de Spearman.

iii) Es realitza una anàlisi de regressió lineal entre la variable dels signes neurològics menors (SNM) i el rendiment cognitiu als 3 anys.

En la comparació del rendiment cognitiu dels pacients a T0 (primera exploració neuropsicològica) i en T3 (retest als 3 anys), s'ha realitzat una anàlisi per dades aparellades.

Per avaluar la significació estadística s'ha fixat un error de tipus I del 5% ($\alpha=0,05$), establint d'aquesta forma rebutjar la hipòtesi nula d'igualtat quan el p= valor sigui inferior a 0,05. Oportunament s'han calculat els intervals de confiança al 95% per a les diferències analitzades. Totes les anàlisis s'han realitzat mitjançant el paquet estadístic SPSS 15.0.

3. MOSTRA.

La selecció de la mostra es va realitzar a l'Hospital Santa Maria de Lleida, a les consultes del Centre de Salut Mental i a la Unitat d'Aguts del Hospital psiquiàtric. Aquests centres són referent per tota la província de Lleida excepte la comarca del Solsonés, és referent en una població aproximada de 300.000 habitants. La selecció dels pacients per a l'estudi va ser realitzada per un metge psiquiatra expert en psicosis, Salvador Miret Fallada. El Dr. Salvador Miret va ser l'encarregat de realitzar l'anamnesi i l'administració psicomètrica psicopatològica tan en pacients com en els seus familiars. Aquest psiquiatra expert va complementar les dades amb la història clínica del pacient i les dades dels familiars. Dels 42 pacients que van ser explorats a nivell neuropsicològic, un pacient no va completar tota l'anamnesi amb el psiquiatra, però sí va poder realitzar el diagnòstic d'esquizofrènia, per tant tot i disposar del seu rendiment cognitiu complet no disposem de les dades psiquiàtriques complertes ni de les dades demogràfiques.

La mostra de l'estudi d'aquesta tesi s'ha compostat de 42 persones amb diagnòstic d'esquizofrènia, de primer episodi, segons criteris diagnòstics del DSM-IV-TR (APA, 2002). Tots els pacients són majors de 18 anys i són atesos en Centres de Salut Mental de l'àrea de Lleida ciutat i comarques. Els pacients van ser reclutats durant el període de 2002 al 2010. En la majoria de pacients el primer contacte va ser durant el ingrés a la Unitat d'Aguts de Psiquiatria de l'Hospital Santa Maria de Lleida, alguns pacients van ser reclutats del Centre de Salut Mental d'adults de la ciutat de Lleida i altres del Centre de Salut Mental d'adults de Tàrraga. Els centres de Salut Mental depenen de l'Hospital Santa Maria de Lleida que és qui gestiona l'atenció psiquiàtrica pública de la província de Lleida i depèn del Servei Català de la Salut. Les persones que participen en aquest estudi tan pacients com familiars 34 són catalans i 8 pacients tenen el castellà com a llengua materna, tots pertanyen a una mateixa cultura i com a llengua predominant de la majoria de subjectes avaluats és el català.

Tots els participants, pacients com familiars de primer grau, van signar el consentiment informat per participar en l'estudi. El consentiment va ser aprovat pel Comitè d'Ètica de l'Hospital Santa Maria de Lleida (CEIC-HUAV) i la Universitat de Barcelona.

Els criteris d'inclusió va ser que el diagnòstic del pacient estigui contingut dins de l'espectre esquizofrènic, de curta evolució. Així els pacients estaven exempts de la influència de factors de confusió com són tractaments farmacològics de llarga evolució, les possibles hospitalitzacions reincidents que amb freqüència impliquen períodes d'inactivitat social i laboral, i les recaigudes psicòtiques repetides amb la hipotetitzada toxicitat cerebral que impliquen.

Els criteris d'exclusió van ser la història de trastorn per abús i/o dependència de substàncies com a diagnòstic psiquiàtric principal, un diagnòstic previ de retard mental ja diagnosticat i antecedents de malaltia orgànica greu o neurològica que impliqui pèrdua de les capacitats intel·lectuals com TCE o epilèpsia.

Els subjectes inclosos com a pacients amb diagnòstic de psicosis complien els següents criteris diagnòstics segons el DSM-IV-TR (APA, 2000): 24 persones van ser diagnosticades d'esquizofrènia, 11 subjectes van ser diagnosticats de trastorn

esquizofreniforme, un pacient va ser diagnosticat de trastorn esquizoafectiu i 6 pacients van ser diagnosticats de trastorn psicòtic no especificat.

Com a diagnòstic secundari de la mostra de pacients, tenim que 5 pacients complien criteris de Trastorn esquizoide de la personalitat, 2 pacients complien criteris de trastorn esquizotípic de la personalitat, un pacient complia criteris per al diagnòstic de trastorn de la personalitat per evitació. En relació al consum de substàncies dos pacients de la mostra complien criteris per al trastorn per consum de cannabis i dos pacients complien criteris per al trastorn per abús de cocaïna.

En l'estudi psicopatològic dels familiars de primer grau dels pacients, en l'exploració psicopatològica el Dr. Miret es manifesta que un pare d'una pacient va ser diagnosticat de Trastorn Psicòtic residual i una germana d'una pacient. Set familiars de primer grau van complir criteris per al diagnòstic de trastorn de personalitat del cluster A mitjançant l'entrevista SCID-II. El pare d'una pacient amb un diagnòstic d'eix I del pare d'esquizofrènia residual compleix criteris de trastorn de la personalitat esquizotípic i paranoide, una mare d'un pacient compleix criteris de trastorn esquizotípic de la personalitat, una mare d'un pacient compleix criteris de trastorn esquizoide de la personalitat. El germà d'un pacient compleix criteris de trastorn paranoide de la personalitat, un germà compleix criteris de trastorn esquizotípic, dos pares de pacients compleixen criteris de trastorn esquizotípic de la personalitat. És a dir 7 dels familiars de primer grau dels pacients d'un total de 108 familiars estudiats presenten trastorn de personalitat, especialment el trastorn esquizotípic de la personalitat. Considerant una visió dimensional de l'espectre esquizofrènic podria considerar-se aquests familiars una expressió de menor grau de la dimensió psicòtica i reforçant la idea de *continuum* en l'expressió psicopatològica entre pacients i familiars.

En els pacients de la mostra l'Escala de valoració del Síndrome Positiu i Negatiu de l'Esquizofrènia, la PANSS el valor mig dels pacients anterior a la primera exploració neuropsicològica és de 19,83 (desviació estàndard 4,22) en l'escala de valoració de simptomatologia positiva, 24,60 (d.e. 5,07) i una puntuació en l'escala de psicopatologia general de 45,33 (d.e. 6,54).

En la nostra mostra l'inici dels símptomes era en la meitat dels pacient com un episodi subagut, és a dir els símptomes es presentaven durant un interval de temps entre 1 i 6 mesos. De l'altra meitat de la mostra presentaven una quarta part una aparició aguda de la simptomatologia psicòtica, menys d'un mes. Una quarta part de la mostra l'episodi psicòtic apareixia amb més de 6 mesos d'evolució. En la nostra mostra les pacients dones mostren una duració de la psicosi no tractada major que en la mostra d'homes pacients, pot tenir relació amb que la presentació dels símptomes psicòtics en les dones és menys disruptiva, té un procés més llarg i insidiós i arriben més tard a l'inici del tractament farmacològic.

La mitjana d'edat dels pacients en que apareix el primer símptoma psicòtic és als 23,44 anys, l'edat mitjana d'inici del primer tractament psiquiàtric és 9,82 mesos posterior. Així de mitjana de temps en que el pacient presenta símptomes psicòtics sense tractar és quasi d'un any.

La remissió de la clínica psicòtica als 3 anys es mostra en el 90% dels subjectes avaluats, es mostra però la persistència de la simptomatologia negativa i la persistència de simptomatologia depressiva. Així la remissió de la simptomatologia positiva en la primera avaluació neuropsicològica es donava de forma parcial en 3 de cada quatre pacients, als tres anys en la segona exploració neuropsicològica la remissió total de la simptomatologia psicòtica es donava en quasi la meitat dels pacients i l'altra meitat de pacients que van participar en la segona exploració neuropsicològica mostraven una remissió parcial també de la simptomatologia negativa.

De 40 pacients que van participar en la primera exploració neuropsicològica, vam realitzar el retest a 30 pacients. Les raons per les quals no van participar en el retest 12 d'aquests pacients són diverses. Un pacient va ser exitus per suïcidi. Sis pacients es van mostrar poc col·laboradors ja en la primera exploració o no es van poder localitzar. Quatre pacients es va contactar amb ells per a realitzar l'exploració de retest i no van voler tornar a participar en l'exploració neuropsicològica, es va contactar amb els psiquiatres que seguien aquests 4 casos en dos casos els psiquiatres referents van confirmar que els pacients presentaven simptomatologia psicòtica positiva i no estaven estables, els altres dos pacients van confirmar que els pacients estaven estables des del punt de vista psicopatològic, la seva negativa a participar no tenia relació amb un moment d'empitjorament clínic.

La mitjana d'interval del retest és de 3 anys, 39 mesos (amb una desviació estàndard de 13 mesos). El mínim d'interval de retest és de 22 mesos i el màxim és de 78 mesos. En sis pacients es va realitzar el retest entre els 22 i els 30 mesos d'interval posterior a la primera exploració. A 16 pacients la segona exploració es va realitzar entre els 30 i 40 mesos posteriors a la primera valoració. A 5 pacients el retest va ser dut a terme entre els 40 i 50 mesos respecte la primera exploració. Així únicament 3 pacients, el 10% dels pacients retestats van ser explorats en la segona avaluació entre els 60 i els 80 mesos.

Dels 30 pacients que van participar en el retest 4 pacients van presentar alguna recaiguda el primer any, 10 pacients van presentar entre el primer i tercer any algun empitjorament de la simptomatologia psicòtica, 4 pacients van presentar agreujament de la simptomatologia psicòtica entre els 3 i 5 anys. En total 4 pacients retestats van tenir més d'un nou episodi psicòtic entre la primera valoració cognitiva i el retest.

En relació al consum de substàncies la mostra de pacients del nostre estudi presentaven un consum d'alcohol de cap de setmana la meitat dels subjectes, a la vegada la meitat de la mostra presentava un consum de cannabis de cap de setmana. Un pacient de la mostra de l'estudi va reconèixer consum esporàdic d'opiacis. En referència a la cocaïna un pacient va manifestar consum diari de cocaïna, quatre subjectes consum mensual de cocaïna i deu pacients consum esporàdic d'aquesta substància.

Tots els malalts que participen en l'estudi estan en tractament farmacològic amb antipsicòtics, un 30% dels pacients també combinaven a diari els antipsicòtics amb antidepressius, més d'un 80% de pacients prenen benzodiazepines, un 35% dels pacients ho prenen de forma ocasional. Un 10% aproximat de la mostra de pacients prenen eutimitzants i 2 de cada 3 subjectes de la mostra aproximadament prenen anticolinèrgics.

Respecte el tractament farmacològic en la mostra de pacients que participen en el retest s'observa que en un 97% prenen antipsicòtics (quasi la totalitat de la mostra prenen atípics).

Així en resum realitzant un perfil de la mostra de pacients que han participat en l'estudi és d'un home de 24 anys amb un primer episodi psicòtic, de 6 mesos d'evolució amb simptomatologia positiva d'aparició insidiosa. En tractament en l'actualitat amb fàrmacs antipsicòtics, amb consum puntual de benzodíacenes i seguiment psiquiàtric en el Centre de Salut Mental. El pacient perfil de la mostra es consumidor de cap de setmana d'alcohol i cannabis, a la vegada el pacient reconeix haver consumit en algun moment puntual cocaïna. El pacient té una escolaritat de 13 anys, amb estudis secundaris, és de Lleida ciutat i treballa en una feina no qualificada. La seva llengua materna és el català.

Seguint descrivint el perfil mitjà del pacient de l'estudi als 3 anys i mig en que es realitza la segona valoració neuropsicològica el pacient no presenta simptomatologia positiva psicòtica però ha presentat un nou episodi psicòtic en aquest interval de temps. Al retest el pacient presenta simptomatologia negativa i depressiva. Persisteix amb el seguiment psiquiàtric i amb tractament amb antipsicòtics atípics.

Com l'estudi és naturalístic no hi ha intervenció directa en el tractament seguit pels pacients. Dels 42 pacients avaluats 15 pacients van realitzar Teràpia rehabilitadora en un Centre de Dia de Salut Mental. Aquests pacients van rebre intervenció psicològica grupal i individual, amb tallers psicoeducatius, intervenció terapèutica i tallers d'estimulació cognitiva. Tenint en compte aquesta intervenció en els resultats es realitzarà un estudi comparatiu entre la mostra de pacients que van realitzar intervenció psicològica i neuropsicològica i la mostra de pacients que únicament van seguir tractament farmacològic i seguiment en el Centre de Salut Mental per part de Psiquiatria.

L'exploració psicopatològica als pacients inclou: l'escala de la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), la Clinical Global Impression (CGI), la Symptom Checklist-90 Revised (SCL-90-R), la Brief Symptom Inventory (BSI), Schedule for the Deficit Syndrome (SDS). L'exploració de la personalitat en els pacients va incloure: Structured Clinical Interview- Axis II, cluster A (SCID-II), la 44-Big Five Inventory (44-BFI) i s'avalua l'esquizotipia mitjançant l'Schizotypy Personality Questionnaire-Brief (SPQ-B) i l'Structured Interview for Schizotypy-Revised (SIS-R). També s'avalua la funcionalitat dels pacients a través de l'Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG), escala que forma part de l'eix V per a la valoració multiaxial del DSM-IV. S'explora signes neurològics menors amb l'Escala de Evaluación Neurológica (EEN), anomalies físiques menors amb la Waldrop Scale i alteracions dermatològiques amb les empremtes de les mans.

L'avaluació neuropsicològica als pacients i familiars va ser realitzada per l'autora de la tesi Sílvia Campanera, psicòloga clínica i neuropsicòloga i entrenada específicament per realitzar les proves neuropsicològiques.

Als pacients i familiars d'aquests se'ls va fer una extracció sanguínia per a estudis de genètica molecular per part d'una infermera del Centre de Salut Mental d'Adults de Lleida. La psicòloga clínica realitza també una exploració de mostres dermatològiques palmars i digitals i aplica l'escala Waldrop (Waldrop et al. 1968) per a la valoració de

defectes físics menors a nivell neurològic. L'extracció sanguínia, l'escala Waldrop i les mostres dermatoglífiques aplicades a pacients i familiars s'analitzaran al Laboratori de Genètica Humana de la Facultat de Biologia de la Universitat de Barcelona.

En l'estudi van participar 108 familiars de primer grau, pares 71 (39 mares i 32 pares) i germans (37). D'aquests 71 pares, no tots van voler participar en l'estudi neuropsicològic ho van fer 64 pares i mares, amb tots els 37 germans. Una possible causa d'aquesta dificultat en participar en l'estudi neuropsicològic dels pares és la baixa escolarització, la por al fracàs en el rendiment cognitiu i la por a l'ús de noves tecnologies com són l'ordinador que els produïa molta ansietat. Una altra causa de la possible negativa dels pares a participar en l'estudi complet és els seus trets de suspicàcia de personalitat, que influeix en que els pares o familiars amb més trets de personalitat patològica del cluster A no participen en l'estudi i per tant els pares que participen mostren menys trets de personalitat de l'espectre esquizofrènic.

A la vegada el psiquiatra ha realitzat l'exploració psicopatològica als familiars sans de la mostra. En els familiars de primer grau s'ha explorat la presència de patologia de l'eix I i de personalitat de l'eix II. Mitjançant entrevistes diagnòstiques s'ha realitzat una avaluació psicopatològica amb els següents instruments: l'Entrevista clínica estructurada per als trastorns de la personalitat de l'eix II del DSM-IV (SCID-II, First et al., 1997), el 44-Big Five Inventory (44-BFI), s'avalua l'esquizotípia mitjançant l'Schizotypy Personality Questionnaire-Brief (SPQ-B) i l'Structured Interview for Schizotypy-Revised (SIS-R). L'avaluació psicopatològica global als familiars està formada per: la Symptom Checklist-90 Revised (SCL-90-R), la Brief Symptom Inventory (BSI). També s'explora signes neurològics menors amb l'Escala de Evaluación Neurològica (EEN), anomalies físiques menors amb la Waldrop Scale i alteracions dermatoglífiques amb les empremtes de les mans.

Dades demogràfiques de la mostra de pacients i familiars de primer grau.

Els pacients amb psicosi de primer brot tenen un rang d'edat entre els 18 i els 37 anys, amb una mitjana de 24,42 anys, amb una desviació estàndard de 4,01. En relació al sexe un 78% són homes (28) i un 22% són dones (8). Els anys d'escolaritat es calcula amb els anys d'escolarització a partir dels 6 anys que comença l'ensenyança obligatòria, així els pacients tenen una mitjana d'escolaritat de 13,38 anys i una desviació estàndard de 3,01, amb un rang d'escolarització d'entre 8 i 20 anys.

Els pares dels pacients amb psicosi tenen un rang d'edat entre 39 i 69 anys (hem exclòs els pares majors de 70 anys), la mitjana d'edat dels pares és de 53 anys. Per sexes un 43% (29) són pares i un 57% (38) són les mares. El rang d'escolaritat dels pares és entre 0 i 21 anys, amb una mitjana d'escolaritat de 10 anys.

El grup dels germans dels pacients amb psicosi tenen una edat mitjana de 28 anys, amb un rang d'edat d'entre 16 i 44 anys. Per sexes hi ha un 41% d'homes (15) i un 59% de dones (22). La mitjana d'escolaritat dels germans és de 15 anys, similar als pacients com en l'edat, fet que mostra una validesa en la comparació entre pacient i germà a nivell de dades sociodemogràfiques. El rang d'escolaritat dels germans és entre 8 i 22 anys.

A la taula 4, estan descrites en resum les característiques sociodemogràfiques de la mostra com edat, sexe, anys d'escolaritat, ocupació, tan dels pacients com dels familiars de primer grau. A continuació s'expliciten els detalls en relació a l'ocupació laboral dels pacients i familiars de primer grau. Com la mostra de pacients amb trastorn psicòtic és de curta evolució explicaria que cap pacient de la nostra mostra és pensionista. Destaca el percentatge d'atur dels pacients que es situa en un 28,2%, mentre que entre els pares i germans no es troba ningú a l'atur.

Taula 4. Resum de les característiques sociodemogràfiques de la mostra.

	Pacients (n=41)	Mares (n=39)	Pares (n=32)	Germans (n=37)
Edat	24,7 (3,9)	52,8 (8,3)	57,8 (8,9)	27,6 (5,8)
Sexe:				
Home	31 (76%)		32 (100%)	15 (41%)
Dona	10 (24%)	39 (100%)		22 (59%)
Lloc de Naixement:				
Lleida i prov.	81,6%	70,3%	64,5%	87,1%
Catalunya	13,1%	8,1%	12,9%	9,7%
Espanya	5,3%	21,6%	22,6%	3,2%
Origen:				
Urbà	85,3%	27,6%	34,8%	77,8%
Rural	14,7%	72,4%	65,2%	22,2%
Escolaritat:				
Analfabet	0	1 (2,6%)	2 (6,3%)	1 (2,7%)
Primaris	10 (24,4%)	21 (53,8%)	13 (40,6%)	1 (2,7%)
Secundaris	26 (63,4%)	13 (33,3)	10 (31,3%)	18 (48,6%)
Universitaris	5 (7,3%)	1 (2,6%)	5 (15,6%)	17 (46,0%)
Desconegut	0	3	2	0
Anys escolaritat:	13,4 (3,0)	9,16 (2,85)	9,93 (4,68)	14,43 (4,0)
Ocupació:				
Estudiant	12 (30,8%)	0	0	4 (10,8%)
Treball no qualificat	5 (12,8%)	30 (90,9%)	20 (66,7%)	16 (43,8%)
Treball qualificat	8 (20,5%)	3 (9,1%)	4 (13,3%)	10 (27,0%)
Professió Lliberal	2 (5,1%)	0	3 (10,0%)	7 (18,9%)
Parat	11 (28,2%)	0	0	0
Altres	1 (2,6%)	0	3 (10,0%)	0
Desconegut	2	6	2	0

Així en resum respecte l'estatus socioeconòmic de les famílies del nostre estudi hi ha una família d'alt nivell educatiu i prestigi social, adinerada; representa un 2,4% de les famílies. Tenim una altra família amb adults amb estudis universitaris, professionals lliberals o directius, representa un 2,4 % de les famílies. En la nostra mostra hi ha 12 famílies (29,3%) que són petits empresaris, administratius, treballadors qualificats i amb estudis secundaris. El nombre més important de famílies 19 un 46,3% de la mostra que són famílies amb treballs poc qualificats i educació primària. Un 19,6% que són 8 famílies de l'estudi tenen educació primària i treballs no qualificats.

4. Mètode d'avaluació.

4.1. Avaluació psicopatològica.

L'avaluació psicopatològica mitjançant totes les escales psicomètriques ha estat realitzada, en fase d'estabilitat clínica, pel Doctor en psiquiatria i expert clínic Salvador Miret PhD. A continuació es presenta tots els instruments utilitzats.

4.1.1. Avaluació de Síntomes i dimensions psicopatològiques.

Positive and negative Syndrome Scale (PANSS; Kay et al., 1987)

La Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS, Kay et al. 1987) és una escala que es va desenvolupar per a la valoració del Síndrome positiu i negatiu de l'esquizofrènia (Andreasen i Olsen, 1982). L'escala permet classificar els pacients diagnosticats d'esquizofrènia amb predominança de simptomatologia positiva, amb predominança de simptomatologia negativa i amb simptomatologia mixta. Aquesta escala permet una valoració dimensional respecte la gravetat del síndrome positiu, del síndrome negatiu i de psicopatologia general. També permet una valoració categorial ja que permet classificar el trastorn esquizofrènic com positiu, negatiu o mixt. És una de les escales més utilitzades en l'àmbit clínic i d'investigació per les seves propietats psicomètriques. es realitza com una entrevista semiestructurada.

És una escala heteroaplicada, de 30 ítems, amb puntuacions segons escala de Likert de 7 graus d'intensitat. Mitjançant una entrevista semiestructurada, conté 7 ítems que valoren els símptomes positius, 7 ítems que valoren els símptomes negatius, 16 ítems valoren psicopatologia general. Permet valorar la predominança de simptomatologia positiva i negativa i és una escala sensible a la millora clínica. Es aquest estudi s'ha utilitzat l'instrument adaptat a població espanyola per Peralta i Cuesta (1994).

4.1.2. Avaluació de Síntomes d'inici i de remissió de l'episodi psicòtic.

Symptom Onset in Schizophrenia (SOS; Perkins et al., 2000)

La SOS, Síntomes d'inici de l'esquizofrènia, és una escala fiable, vàlida i eficient que avalua de forma retrospectiva l'inici dels símptomes psicòtics, permet determinar la

duració de la psicosi no tractada (DUP) i de la duració de la malaltia no tractada (DUI). Consta de 16 ítems relatius a símptomes generals, positius, negatius i desorganitzats. La informació s'extreu del pacient i familiar.

4.1.3. Avaluació de Símtomes globals.

Symptom Checklist-90 Revised (SCL-90-R; Derogatis, 1977)

La Symptom Checklist-90 Revised (SCL-90-R) és un qüestionari de 90 ítems autoaplicat extensament utilitzat en investigació. L'objectiu d'aquest instrument és l'exploració de símptomes psicopatològics, és un instrument pràctic ja que dona gran informació tan en població general com en persones amb diagnòstic psiquiàtric. Valora símptomes psicopatològics que corresponen a 9 dimensions: somatització, conducta obsessivo-compulsiva, sensibilitat interpersonal, depressió, ansietat, hostilitat, ansietat fòbica, ideació paranoide i psicoticisme. El SCL-90-R informa de la gravetat dels símptomes. Les respostes dels subjectes les han de realitzar en base a la presència dels símptomes en la última setmana. La puntuació es basa en una escala de Likert de 5 valors: 0 "gens" i 4 "molt".

En aquest estudi l'investigador expert ha utilitzat l'adaptació espanyola de González de Rivera et al., 1989.

Brief Symptom Inventory (BSI; Derogatis i Melisaratos, 1983)

La Brief Symptom Inventory (BSI) és una escala autoaplicada més senzilla que la SCL-90-R, va ser realitzada pels mateixos autors com a alternativa i com una versió més breu i psicomètricament fiable i vàlida. Consta de 53 ítems front als 90 de l'altra escala. Els ítems que componen la BSI van ser extrets de la SCL-90-R en base a un anàlisi psicomètric factorial. Es puntua en una escala de Likert de 5 valors entre el 0 i el 4 ("res" i "molt"). En aquest estudi no s'han utilitzat els 53 ítems sinó 40 ítems que valoren símptomes depressius i ansiosos, ja que la simptomatologia psicòtica ja estava valorada mitjançant altres escales. S'ha utilitzat l'adaptació espanyola de Ruipérez et al., 2001).

4.2. Avaluació de la personalitat.

4.2.1. Structured Clinical Interview for DSM-IV axis II Personality Disorders (SCID-II, First et al., 1997)

L'entrevista clínica estructurada pels trastorns de personalitat de l'eix II del DSM-IV (SCID-II) és una entrevista semiestructurada per valorar personalitat a partir dels criteris diagnòstics del DSM-IV, vàlids també per al DSM-IV-TR. Avalua els 10 trastorns de la personalitat, del grup A, el grup B i el grup C. També inclou el trastorn de personalitat no especificada, el passiu-agressiu i el depressiu. Consta de 119 ítems i es puntua segons si la informació és inadequada, "1" absent o fals, "2" sota el llindar, "3" present. Ofereix la possibilitat d'una avaluació dimensional i/o categorial. Per aquest estudi es va administrar l'entrevista semiestructurada per als trastorns de la personalitat del Cluster A (paranoide, esquizotípic i esquizoide) i l'entrevista semiestructurada per al

trastorn límit de la personalitat. Aquesta valoració estava realitzada pel psiquiatra expert col·laborador per aquesta investigació. Les puntuacions poden ser dimensionals i categorials amb puntuació: “?” indicatiu d’informació inadequada/insuficient, “1” absència o fals, “2” per sota del llindar o “3” en el llindar o resposta vertadera.

4.2.2. 44-Big Five Inventory (44-BFI; Benet-Martínez i John, 1998).

El 44-BFI és un instrument autoinformat dissenyat segons la teoria de la personalitat de les cinc dimensions de la personalitat de Costa i Mc Crae, 1992. Consta de 44 ítems que valoren: neuroticisme (8 ítems), extraversió (8 ítems), apertura a l’experiència (10 ítems), amabilitat (9 ítems) i responsabilitat (9 ítems). Es puntua en una escala entre 1 (molt en desacord) i 5 (molt d’acord). Aquesta valoració es corregida pel psiquiatra.

4.2.3. Schizotypy Personality Questionnaire-Brief (SPQ-B, Raine i Benishay, 1995).

L’SPQ és un qüestionari desenvolupat a partir de l’SPQ (Schizotypal Personality Questionnaire) de Raine, 1991 basat en els criteris diagnòstics del trastorn esquizotípic de la personalitat del DSM-III. Consta de 22 ítems autoadministrats, amb resposta S/N i consta de 3 subescales que valoren els tres principals factors d’aquest trastorn de la personalitat: el factor cognitiu-perceptual o simptomatologia positiva (8 ítems), el factor interpersonal o de simptomatologia negativa (8 ítems) i el tercer que valora el factor desorganitzat (6 ítems).

4.2.4. *Interview for Schizotypy-Revised* (SIS-R, Kendler et al., 1989)

Una altra entrevista que s’utilitza en aquest estudi per a valorar l’esquizotipia és l’Structured Interview for Schizotypy-Revised (SIS-R) de Vollema i Ormel de l’any 2000. És una entrevista semiestructurada basada en la SIS (Structured Interview for Schizotypy de Kendler et al., 1989) que valorava signes i símptomes de l’esquizotipia, també observats en familiars de primer grau. Consta de 20 símptomes i 11 signes valorats en l’entrevista i mitjançant també l’observació clínica. Es valora la freqüència i valoració dels símptomes: aïllament social, introversió, hipersensibilitat, ansietat social, ideació autoreferent, suspicàcia, afectivitat restringida, ideació màgica, símptomes psicòtics, despersonalització/desrealització, conducta antisocial, irritabilitat, impulsivitat, disfunció en la cura personal/activitats d’oci/activitats obligatòries. Es valoren els següents signes: falta de *rapport*, aplanament afectiu, afectivitat inapropiada, labilitat afectiva, incoherència, associacions laxes, alentiment de la parla, llenguatge pobre, contingut del llenguatge pobre, comportament estrany/excèntric i suspicàcia.

4.3. Avaluació neuropsicològica.

La valoració neuropsicològica va ser realitzada per l'autora de la tesi.

L'avaluació neuropsicològica en subjectes de primer brot psicòtic ha estat efectuada mitjançant múltiples tests. Les proves neuropsicològiques aplicades als pacients i familiars en aquest estudi formen part d'una gran bateria d'instruments psicomètrics, validats en múltiples estudis internacionals i espanyols. La bateria inclou la valoració de diversos dominis cognitius. La nostra investigació va contemplar els diferents dominis cognitius: intel·ligència, atenció, memòria, funcions executives i velocitat de processament de la informació. S'intenta establir uns dominis cognitius que valoren cada test, tot i que no existeix consens internacional sobre el domini cognitiu que valora cada test. Es pot trobar que un test el situem com a valoració de les funcions executives i de la *working memory*. Seguint propostes d'alguns autors com Nuechterlein et al., 2004, 2008; Kern et al., 2008; Mesholam-Gately et al., 2009 classificarem els següents dominis cognitius: intel·ligència general, atenció/atenció sostinguda (*working memory*), memòria/aprenentatge verbal, funcions executives i velocitat de processament de la informació.

Taula 5. Funcions cognitives avaluades, dominis cognitius on es classifiquen i test administrat.

Intel·ligència General	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS-III</i>
Atenció	<i>Dígits directes WAIS-III</i> <i>Visual forward span, WMS-R</i>
Atenció sostinguda/ <i>working memory</i>	<i>CPT-IP</i> <i>Lletres i números, WAIS-III</i> <i>Dígits inversos, WAIS-III</i> <i>Back visual span, WMS-R</i>
Memòria	<i>Memòria lògica immediata, WMS-R</i> <i>Memòria lògica demrada, WMS-R</i>
Funcions executives	<i>CPT-IP</i> <i>Fluïdesa verbal semàntica i fonèmica</i>
Velocitat de processament de la informació	<i>TMT-A</i>

4.4.1. Intel·ligència.

L'escala d'intel·ligència per excel·lència a nivell mundial és el WAIS. El test original va ser creat l'any 1939 per David Wechsler i la gran novetat va ser incorporar en la mesura de la intel·ligència escales de mesura verbal i escales manipulatives. A més va incorporar una mesura quantitativa final global d'intel·ligència. Wechsler va elaborar l'escala a partir de població d'Estats Units tenint en compte variables com el sexe, edat, nivell educatiu i nivell ocupacional. En les diferents versions de l'escala s'ha baremat el

test en població espanyola i s'ha anat actualitzant degut a l'augment global del nivell educatiu de la població.

El 1981 es va publicar el WAIS-R per modificar continguts que havien quedat desfasats en el temps, el tipus de preguntes o el material utilitzat. Però la segona versió de la Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), el WAIS-R no va ser adaptat a població espanyola. Per tant la versió que s'ha utilitzat a Espanya fins a la publicació del WAIS-III (Wechsler 1997) és els barems espanyols de la primera versió del WAIS de 1976. La Wechsler Adult Intelligence Scale és la mesura més utilitzada a nivell internacional com a prova d'intel·ligència tant en l'àmbit clínic com en investigació. El 2012 s'ha editat la quarta versió també validada en població espanyola.

El WAIS-III consta de 14 subtests: vocabulari (V), semblances (S), aritmètica (A), dígit (D), informació (I), comprensió (C), lletres i números (L), figures incomplertes (FI), clau de números (CN), cubs (CC), matrius (MA), historietes (HI), búsqueda de símbols (BS) i trencaclosques (RO). De cada subtest se n'obté una puntuació directa que es transforma a puntuació escalar en funció de l'edat de cada subjecte al que s'aplica. La suma de les puntuacions escalars verbals es converteix al quocient intel·lectual verbal (QIV). La suma de les puntuacions escalars manipulatives es converteix a un quocient intel·lectual manipulatiu (QIM). La suma del quocient intel·lectual verbal i manipulatiu es converteix en el quocient intel·lectual total (QIT o QI). El quocient intel·lectual té una mitjana de 100 i una desviació estàndar de 15 punts.

La versió del WAIS-III va elaborar els barems en població espanyola de tot el territori, durant els anys 90. Va incloure una nova escala Matrius, similar a la prova d'intel·ligència de Matrius de Raven. En aquesta versió del WAIS-III obtenim una puntuació directa en cada subtest que mitjançant les taules per cada grup d'edat s'obté la puntuació escalar. De les puntuacions escalars de les escales verbals s'obté el quocient intel·lectual verbal. De les puntuacions escalars de les escales manipulatives s'obté el quocient intel·lectual manipulatiu. De la suma de les puntuacions escalars verbals i manipulativa s'obté la puntuació escalar total que es transforma a quocient intel·lectual total. En la versió del WAIS-III a part s'obté una puntuació per al constructe Comprensió verbal, el constructe Organització perceptiva, el constructe Memòria de treball i el constructe Velocitat de processament.

En aquesta investigació als pacients amb un primer episodi psicòtic de l'espectre esquizofrènic, per l'exploració del domini cognitiu de la intel·ligència es va valorar mitjançant el test d'intel·ligència del WAIS-III abreujat. En els pacients els subtests que van ser explorats van ser: Figures incomplertes, Vocabulari, Clau de Números, Semblances, Cubs, Aritmètica, Dígit, Informació, Historietes i Lletres i Números. Atenent als subtests utilitzats en la present tesi a continuació passem a especificar-los.

El test Clau de números es presenten els números del 1 al 9 i sota de cada número un símbol diferent. El subjecte ha d'escriure sota cada número el símbol que li correspon. Té un temps límit d'execució de 120 segons i es conta el número correcte de símbols escrits sota els números presentats. Per poder passar l'escala d'aprenentatge incidental

el subjecte ha de finalitzar quatre línies de la làmina presentada. Després de forma optativa se li demana al subjecte que escrigui de memòria els símbols que li corresponen a cada número. Una altra resposta a optativa és que en un paper en blanc dibuixi els símbols de memòria que recordi sense associar-los al número. És un test que forma part de l'escala de Velocitat de processament. Mesura velocitat de processament de la informació mitjançant una tasca manipulativa.

El test de Semblances consisteix en presentar de forma oral dues paraules i l'examinand ha d'explicar la similitud entre els dos conceptes. És una mesura de pensament abstracte verbal. Forma part de l'índex de Comprensió verbal. Mesura capacitat d'abstracció i raonament verbal.

El test de Cubs consisteix en reproduir uns dissenys geomètrics presentats de forma bidimensional. En principi l'examinador realitza el primer disseny davant del subjecte amb els cubs de dos colors blanc i vermell i a continuació l'examinand amb quatre cubs ha de fer que quedi el mateix disseny. Si es realitza bé es continua la tasca amb la presentació visual en una làmina dels dissenys que posteriorment ha de realitzar el subjecte. En total hi ha 14 dissenys que es realitzen amb 4 o amb 9 cubs. Forma part de l'índex de Organització perceptiva. Té una alta correlació aquest test amb el factor general d'intel·ligència. Avalua raonament visoespacial mitjançant una tasca manipulativa de reproducció de dissenys bidimensionals i tridimensionals.

El test de Dígits consisteix en la presentació oral d'uns números que l'examinand ha de repetir en el mateix ordre que li presenta de forma oral l'examinador, els dígits directes és un subtest verbal que avalua atenció. Té una segona part amb la presentació d'uns números que el subjecte ha de repetir de forma inversa a la presentació de l'examinador. Aquest test forma part de l'índex de Memòria de treball. Els dígits inversos és una mesura de *working memory*.

El test Informació està compost per una sèrie de preguntes orals en relació a geografia, història i fets generals. Forma part de l'índex de Comprensió verbal com el vocabulari. És una mesura de memòria semàntica com vocabulari. És un subtest de l'escala verbal que avalua el coneixement de fets històrics, conceptes de geografia i coneixement de personatges.

El test d'Historietes presenta unes targetes amb dibuixos de forma desordenada i el subjecte les ha d'ordenar per formar una seqüència que formi una història lògica. En total es presenten 11 historietes a ordenar. És una mesura de conducta i raonament social (algunes historietes són una mesura de cognició social i podrien mesurar teoria de la ment).

El test Lletres i Números consisteix en la presentació de lletres i números desordenats de forma oral i l'examinand ha de repetir ordenant primer els números i després les lletres, els números del petit al gran i les lletres segons l'ordre de l'abecedari. És una mesura de memòria de treball i forma part d'aquest índex. És un test opcional. És un subtest verbal.

En el cas dels familiars de primer grau dels pacients, pares i germans participants en l'estudi per a l'exploració de la intel·ligència es va realitzar la passació de 3 subtest: Cubs com a mesura manipulativa i Informació i Lletres i Números que formen part de les escales verbals. Els Cubs ens dona informació del factor G d'intel·ligència mitjançant una prova manipulativa. La prova d'Informació és una mesura d'intel·ligència mitjançant un estímul verbal que podria ser equivalent al Vocabulari però és un subtest més breu i per aquesta raó va ser escollit. El subtest de Lletres i Números és una mesura d'atenció sostinguda o *working memory*. Per estimar el Quocient intel·lectual es va realitzar mitjançant la suma de puntuacions escalars de l'escala de Cubs i l'escala d'Informació que és una de les millors 10 combinacions de 2 subtest per a estimar Quocient intel·lectual segons Jerome M. Sattler (2001) *Assessment of Children. Cognitive Applications. Fourth Edition*. San Diego University. En aquest estudi sobre les millors formes d'abreviació del WAIS-III per tal d'obtenir un QI vàlid s'obté l'equivalència a un Quocient intel·lectual estimat en base a aquests dos subtest.

4.4.2. Atenció i atenció sostinguda (WM).

Per a la valoració del domini cognitiu de l'atenció:

Dígits directes WAIS-III.

La tasca consisteix en que l'examinador diu uns números que van amb dificultat ascendent de 3 fins a 9 xifres, on el pacient ha de repetir els números en el mateix ordre que els acaba d'escoltar. Aquesta tasca implica atenció auditiva a curt termini, capacitat de retenció. La mitjana normal de dígits directes és +/- 6. Pot estar influenciat el rendiment en aquesta tasca verbal pel nivell educatiu.

Visual forward span, WMS-R.

El subtest de Cubs de Corsi forma part de l'escala de memòria Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) publicada l'any 1987. Els Cubs de Corsi és una mesura d'atenció el span visual directe mitjançant un estímul visuo-manipulatiu. Es presenta al pacient una taula amb 8 cubs quadrats col·locats de forma irregular a la taula, l'examinador toca uns cubs i després l'examinand els ha de marcar en el mateix ordre, es va augmentant progressivament la dificultat iniciant-se amb dos cubs i la persona avaluada ha de realitzar correctament en dues ocasions l'ordre per passar a augmentar la dificultat. Cada vegada hi ha un cub més a marcar. Aquest test és equivalent a Dígits directes del WAIS però mitjançant una tasca visuoespacial.

En el Cubs de Corsi span visual invers l'examinador comença per marcar dos cubs i l'examinand els ha de marcar en ordre invers al que ha vist, en cada números de span visual l'examinand ho ha de realitzar dues vegades si una o dues vegades respon correctament s'augmenta la dificultat. El visual span invers és una mesura d'atenció sostinguda mitjançant un estímul manipulatiu. En aquest subtest de la WMS-R podem obtenir el centil per atenció transformant la puntuació directa. També podem obtenir per separat la puntuació en centil per atenció sostinguda transformant la puntuació directa en span visual invers a centil.

Per a la valoració de l'atenció sostinguda o *working memory* s'utilitzen els següents test i subtest:

Lletres i números, WAIS-III

És una tasca d'atenció sostinguda verbal, on l'avaluador diu en veu alta una sèrie de números i lletres aleatòries i la persona que s'avalua ha de repetir els números i les lletres però de forma ordenada dient primer els números del més petit al més gran i després ha de dir les lletres en l'ordre de l'abecedari.

Dígits inversos, WAIS-III

És una tasca d'atenció sostinguda verbal que consisteix en que l'avaluador expressa verbalment uns números de forma aleatòria i la persona avaluada ha de repetir els mateixos números però començant per l'últim número que ha dit l'avaluador i en ordre invers fins al primer número.

Back visual span, WMS-R

En la prova de Cubs de Corsi de la WMS-R mentre l'span visual directe és una mesura de l'atenció mitjançant un estímul visual, l'span visual invers és una mesura de la *working memory*. En una taula de fusta amb nou cubs l'avaluador marca uns cubs en un determinat ordre i la persona avaluada ha de repetir i marcar els mateixos cubs però en ordre invers, començant per l'últim cub marcat i fins al primer cub marcat per l'avaluador. Es comença per marcar dos cubs i se'n marca fins a set cubs, en cada assaig més estímuls. És una tasca d'atenció sostinguda visual i manipulativa. Aquest test és equivalent a Dígits inversos del WAIS, mitjançant funcions visuoespacials.

Continuous Performance Test, CPT.

El CPT és una mesura utilitzada àmpliament en l'estudi de l'atenció sostinguda. Si considerem l'atenció sostinguda com un subtipus d'atenció, ja que en l'actualitat l'atenció sostinguda també és equivalent a una mesura d'atenció executiva i per tant podria estar classificada dins el domini cognitiu de les funcions executives. El mateix passaria amb el subtest del WAIS dígits inversos i amb la prova de Cubs de Corsi span visual invers, ja que és una prova que mesura l'atenció sostinguda o atenció executiva. Mentre els dígits directes del WAIS i l'span visual directe de la WMS-R són una mesura d'atenció. Respecte el CPT-IP és una versió del CPT amb un grau de dificultat mig-alt respecte altres versions existents. Ja ha estat descrit àmpliament en el primer capítol, és una prova a ordinador en que es presenta als subjectes una sèrie de 4 números o una figura durant uns segons, i el pacient ha de respondre si l'estímul presentat és exactament igual a just l'anterior presentat, amb una resposta d'inhibició motora (deixar d'apretar el ratolí), és una mesura d'atenció sostinguda en els temps. Es mesura respostes per omissió en la presentació de dos estímuls iguals, es mesura respostes per comissió on el subjecte respón tot i que els estímuls presentats de forma consecutiva no eren exactament iguals. També es mesura el temps de reacció/resposta.

El CPT-IP i els Cubs de Corsi de la WMS-R es passen a pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia i als familiars de primer grau que participen a l'estudi.

4.4.3. Memòria verbal i capacitat d'aprenentatge.

Per a la valoració del domini cognitiu de la Memòria verbal s'ha utilitzat el subtest de Històries lògiques de la WMS-R.

WMS-R. Wechsler Memory Scale Revised.

Històries lògiques I i II.

És una prova de memòria verbal immediata i demorada. Consisteix en la lectura de dues històries que després de la lectura de cada història, la persona que avaluem haurà d'explicar la història de memòria. Cada història està composta per 25 unitats o elements, i després d'escoltar la lectura de cada història l'examinand l'ha d'evocar de memòria intentant recordar el major nombre de detalls, i amb les paraules exactes llegides per l'examinador. La memòria demorada es valora quan es pregunta a la persona avaluada, després d'una distracció de 30 minuts. El pacient ha d'evocar de memòria cadascuna de les històries. S'obté una puntuació directa en memòria verbal immediata i una altra en memòria demorada, les dues puntuacions es transformen a centils.

CVLT. TAVEC.

La versió espanyola TAVEC consisteix en la lectura de 16 paraules, que pertanyen a 4 categories semàntiques, en 5 assaigs. Es mesura la memòria verbal d'aprenentatge de paraules a curt termini, després d'una llista B distractora. Per mesurar la memòria verbal immediata, utilitzem el record de paraules després de la llista distractora A6 i la mesura de la memòria verbal demorada és el record de paraules a llarg termini A7. La mesura de la memòria a llarg termini es realitza als 20 minuts de la lectura de la primera llista.

Figura de Rey.

Prova de mesura de la memòria visual àmpliament utilitzada. Valora el record dels detalls d'una figura prèviament copiada. El valora la memòria visual a curt termini, amb la reproducció de memòria als 5 minuts de la còpia i a llarg termini amb la reproducció de memòria als 30 minuts de la còpia.

4.4.4. Funcions executives.

Per a la valoració del domini cognitiu de les funcions executives no existeix consens en si l'atenció sostinguda o *Working memory* (WM) s'inclou dins el domini cognitiu de l'atenció, o en el domini cognitiu de les funcions executives. En aquest cas, com ja han estat inclosos els test que mesuren atenció sostinguda dins el domini cognitiu de l'atenció, no s'inclouen en aquest apartat. Dins el domini cognitiu de les funcions executives passarem a detallar els test que hem utilitzat en la nostra investigació. S'ha explorat les funcions executives mitjançant la passació de la fluïdesa verbal.

La prova de *Fluïdesa verbal* semàntica està basada en la prova de l'Animal Naming (Benton i Hamsher, 1989). El subjecte ha d'evocar el màxim nombre d'animals possibles durant un minut. Mesura la capacitat del subjecte de buscar categories semàntiques com animals domèstics, salvatges, aus, animals marins..ens informa de com el subjecte organitza la informació en categories.

4.4.5. Velocitat de processament de la informació.

La velocitat de processament es refereix al nombre de respostes correctes que un individu és capaç de realitzar durant una tasca amb un temps determinat (Knowles, E., David, A.S. and Reichenberg A., 2010). El substracte neuroanoatòmic d'aquest constructe les neuropsicòlogues Carme Junqué i Mercè Jodar (1990) el situen en els ganglis basals i la substància blanca.

Trail Making Test (TMT-A).1994.

Un subtest que mesura velocitat és la part A del Trail Making Test (TMT). El TMT va ser creat el 1944 per a selecció a l'exèrcit per a psicòlegs d'Estats Units. El TMT-A consisteix en unir el més ràpid possible els números de forma consecutiva sense aixecar el llapís del paper. El mètode de puntuació basat en Reitan és penalitzar els errors i l'alentiment augmentant el temps de resposta, ja que si hi ha un error en la unió dels números l'examinador ho explica i el pacient ho ha de corregir augmentant els temps que requereix en acabar l'exercici. Mesura velocitat en una resposta motora, alhora que la capacitat d'atenció. El subjecte avaluat ha d'unir els números que se li presenten en una làmina de forma consecutiva del més petit al més gran el més ràpid que pugui, sense aixecar el llapís del paper. És un test que mesura velocitat visuomotora.

Un altre subtest que mesura velocitat de processament de la informació és el subtest Clau de Números del WAIS.

4.5. Avaluació de marcadors del desenvolupament prenatal.

S'amplia la valoració psicopatològica general, de personalitat, valoració neuropsicològica i de funcionalitat del pacient i família amb l'estudi de signes neurològics menors, anomalies físiques menors i estudi d'alteracions dermatoglífiques.

L'escala d'avaluació neurològica Neurological Evaluation Scale (NES) de Buchanan i Heinrichs de 1998. S'utilitza per la valoració de Signes Neurològics Menors o Neurological Soft Signs (NSS) són alteracions de les funcions motores, coordinació motora, seqüència d'actes motors complexes... que suggereixen alteracions cerebrals difuses que podrien esdevenir un endofenotip en la investigació etiològica de l'esquizofrènia. És una escala de 27 ítems. La versió espanyola de l'escala és de Gurpegui i Pérez, 1994.

Una escala que avalua anomalies físiques menors és la Waldrop Scale de Waldrop et al., 1968. La presència excessiva de Minor Physical Anomalies (MPAs) o Anomalies físiques menors podria recolzar la hipòtesi d'un trastorn en el neurodesenvolupament en l'origen de la malaltia de l'esquizofrènia (Weinberger, 1987). L'escala que s'utilitza en aquest estudi és la versió espanyola d'Anguiano et al. (1995). Es valora 6 parts anatòmiques diferents amb un total de 14 ítems amb una puntuació entre 0 i 24 punts. En referència al cap es valora el cabell, circumferència del crani i ulls (distància entre els ulls i presència d'epicantus), oïda (malformacions, asimetria...), boca (paladar i llengua, mans (distància respecte la resta en el cinquè dit) i peus.

L'escala de Complicacions Obstètriques de Lewis i Murray (1989) és un instrument que recull informació de forma retrospectiva sobre possibles complicacions obstètriques que poden estar relacionades amb factors de risc per a l'esquizofrènia. Poden influir complicacions de l'embaràs, del desenvolupament i creixement intrauterí i del part (Cannon et al. 2000). L'escala de Lewis-Murray va ser dissenyada a partir de sis escales previes. L'adaptació utilitzada pel PhD i MD Miret va ser una adaptació en castellà de Barrantes-Vidal i Fañanás (2001) on inclou explorar embarassos previs, malalties maternes previes i durant l'embaràs, factors emocionals, abús de substàncies, complicacions del part, estat del recent nascut i post-part.

S'explora en aquest estudi la presència d'alteracions dermatoglífiques. Basades en estudi de les palmells de les mans que són estructures que es formen durant el segon trimestre de l'embaràs i informa del desenvolupament prenatal. En el nostre estudi les petjades es van realitzar amb una tinta molt sensible i transparent segons el mètode Printscan, l'anàlisi de dades es va realitzar segons criteris de Cummins i Midlo (1943) i de Holt (1968). El resultat era valorat per la Facultat de Biologia de la Universitat de Barcelona.

5. PROCEDIMENT.

El temps per cada sessió d'avaluació del pacient va ser de tres hores, realitzades en dues sessions i amb descans enmig. Per l'exploració neuropsicològica de la família el temps d'exploració va ser entre 60 a 90 minuts realitzats en una sola sessió. En la Taula 5 es descriu l'organització de les sessions. La durada total de l'estudi ha estat de sis anys.

Taula 6. Bateria Neuropsicològica.

PACIENT PRIMERA SESSIÓ NEUROPSICOLÒGICA	PACIENT SEGONA SESSIÓ NEUROPSICOLÒGICA	FAMÍLIARS SANS NEUROPSICOLOGIA
Memòria Lògica I	CPT-IP	Memòria Lògica I
Qüestionari de lateralitat	WCST	Fluïdesa verbal
STROOP	Finger Tapping	Qüestionari de lateralitat
TMT A i B	CVLT	Informació WAIS
Reconeixement visual de Benton	Reproducció de Disseny WMS-R	Lletres i Números WAIS
Alternances motores	Aritmètica WAIS	Cubs WAIS
Fluïdesa verbal	Dígit WAIS	Memòria Lògica II
Memòria Lògica II	Informació WAIS	Cubs de Corsi WMS-R
Parells Associats I	Historietes WAIS	WCST
Figures incompletes WAIS	CVLT demorat	CPT-IP
Vocabulari WAIS	Lletres i Números WAIS	NART
Clau de números WAIS	Reproducció de Disseny II WMS-R	Registre de dades personals, educatives i laborals
Semblances WAIS Parells Associats II Cubs WAIS	Cubs de Corsi WMS-R WAT Registre de l'actitud, comportament, aparença.	

IV. RESULTATS.

CAPÍTOL I.

OBJECTIU 1.

D'acord amb el primer objectiu de la present tesi, en aquest primer capítol es presenten els resultats derivats d'analitzar les alteracions de les funcions neuropsicològiques intel·ligència, atenció, memòria, funcions executives i velocitat de processament de la informació en la mostra de pacients estudiats amb un primer episodi de l'espectre esquizofrènic, en el moment d'estabilitat clínica. En primer lloc es descriuen els resultats observats en el conjunt de pacients per a cadascuna de les dimensions cognitives mencionades (apartats 4.1. fins a 4.5. d'aquest capítol de resultats), comparant-se posteriorment amb els valors esperables en població general sana (apartat 4.6.); per a aquesta última comparació s'han utilitzat els valors mitjanans reportats als respectius manuals de les proves utilitzades.

4.1 Quocient Intel·lectual (QI).

A la Figura 8 es mostren els valors observats per al quocient intel·lectual total obtingut, en base al WAIS III, per els pacients de la mostra.

Com s'indica a la figura, en la mostra de 40 pacients, la mitjana del quocient intel·lectual pel conjunt de subjectes és de 83,74 i la desviació estàndard és de 13, 79. El rang de valor de quocient intel·lectual total del WAIS-III està comprès entre 58 i 129.

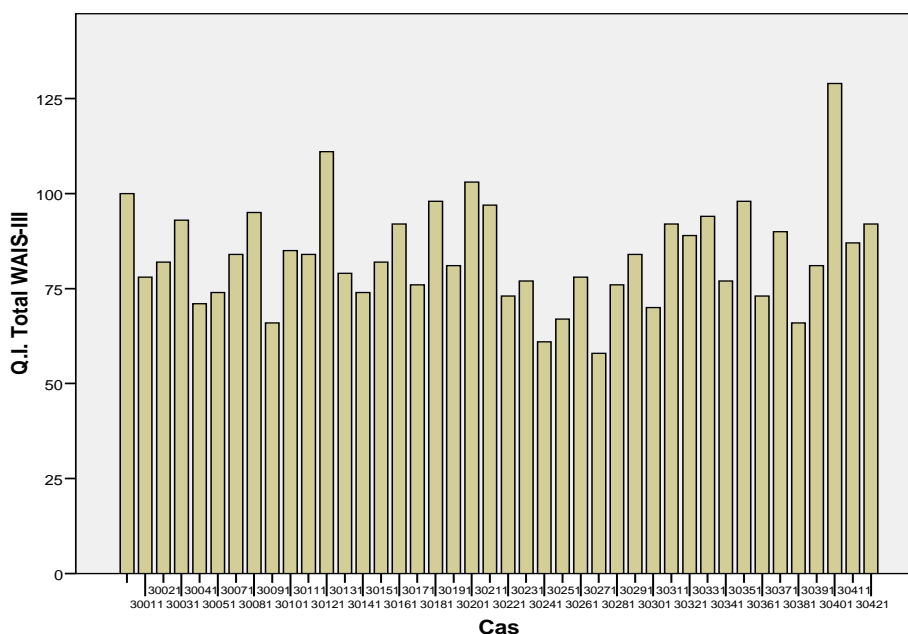


Figura 8: Histograma mostrant els valors de QI (WAIS-III) observats en els 40 pacients de primer episodi psicòtic inclosos en la mostra.

4.2. Atenció.

A la figura 9 es poden observar els valors obtinguts per cada subjecte de la mostra, en relació al domini cognitiu de l'atenció, valorat mitjançant la prova Visual Memory Span, de la WMS-R, puntuació directa.

La mitjana de la mostra és 7,83 i la desviació estàndard de 1,45. Amb un rang de valor mínim de 5, en la puntuació directa i un màxim de 11.

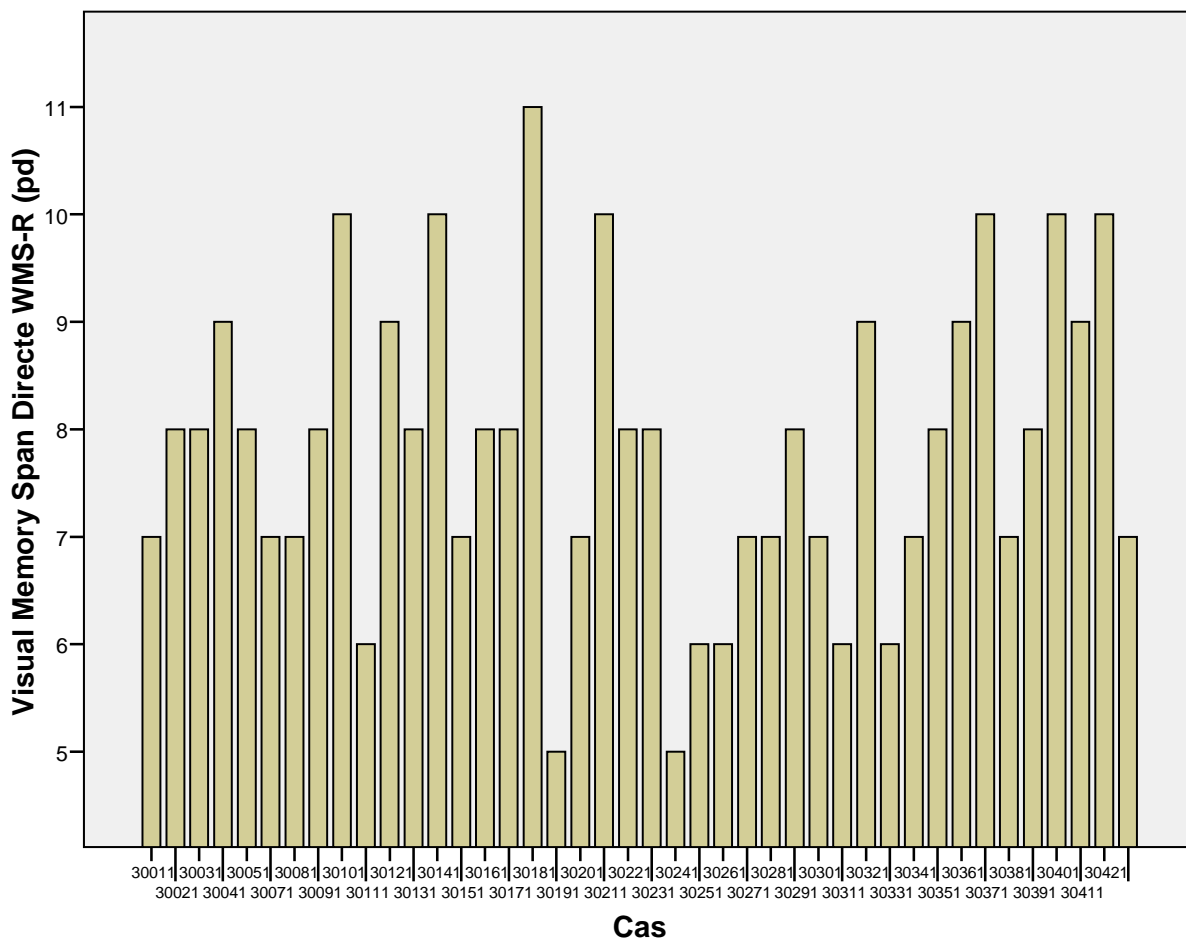


Figura 9: Histograma del domini cognitiu de l'atenció mesurat amb l'span visual directe de la WMS-R (pd) en els 40 pacients estudiats en la present investigació.

Una altra mesura de l'atenció aplicada a la nostra mostra de pacients va ser el test del CPT-IP. Es va realitzar aquesta prova a 40 pacients. Utilitzant el valor D'shapes per mesurar la capacitat de discriminar formes i la mesura de D'number com a mesura de la capacitat per discriminar nombres.

Com s'indica a la figura 10, en la mostra de 40 pacients, per a la mesura del domini cognitiu de l'atenció mitjançant el CPT-IP, la mitjana de D'shapes és de 1,18 i la desviació estàndard és de 0,70. El rang de valors està comprès entre -0,63 i 2,75.

En el cas de la mesura d'atenció mitjançant D'number la mitjana és de 0,93, amb una desviació estàndard de 0,75. Amb un rang de valors pels subjectes que van d'un mínim de -0,71 a un màxim de 2,59.

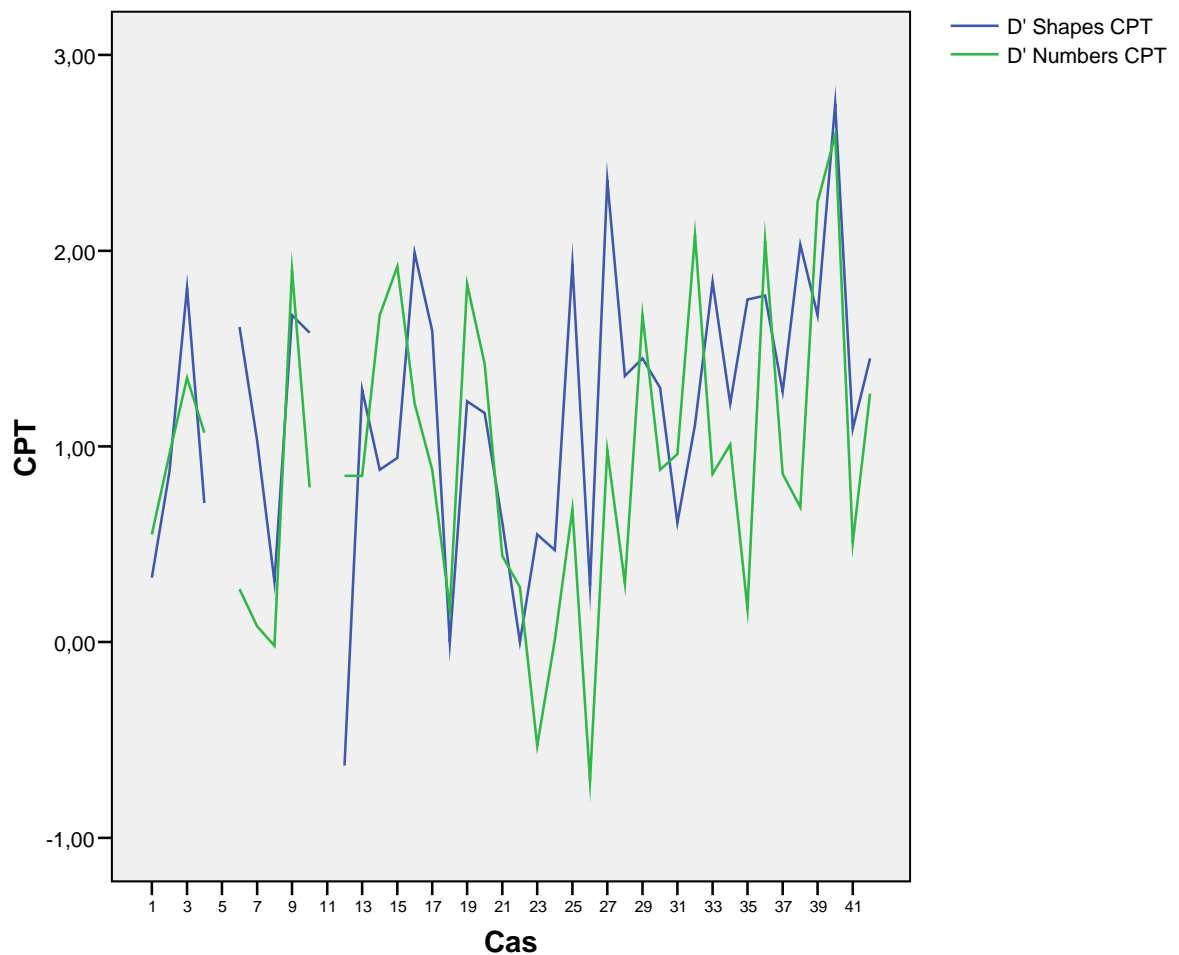


Figura 10: Gràfic del domini cognitiu de l'atenció mesurat amb el test CPT-IP en els 40 pacients estudiats en la investigació.

4.3. Memòria.

El domini cognitiu de la memòria es va mesurar en el cas de la memòria verbal, amb el subtest de memòria lògica verbal del test WMS-R. Els valors observats en cada subjecte de la mostra de pacients es recullen en la figura 11.

Donada la possibilitat d'utilitzar dues mesures específiques referides a la memòria immediata i la memòria demorada, ambdós valors s'inclouen en difent color a la figura 11. En referència als estadístics descriptius, per a la memòria immediata: el rang de valors observat és d'una puntuació directa entre 6 i 30. Amb una mitjana de 18,86 i una desviació estàndard de 6,45. En relació a la memòria demorada, el rang dels valors van ser d'una puntuació directa de 0 a 26; amb una mitjana de 13,95 i una desviació estàndard de 6,32, per als 40 subjectes.

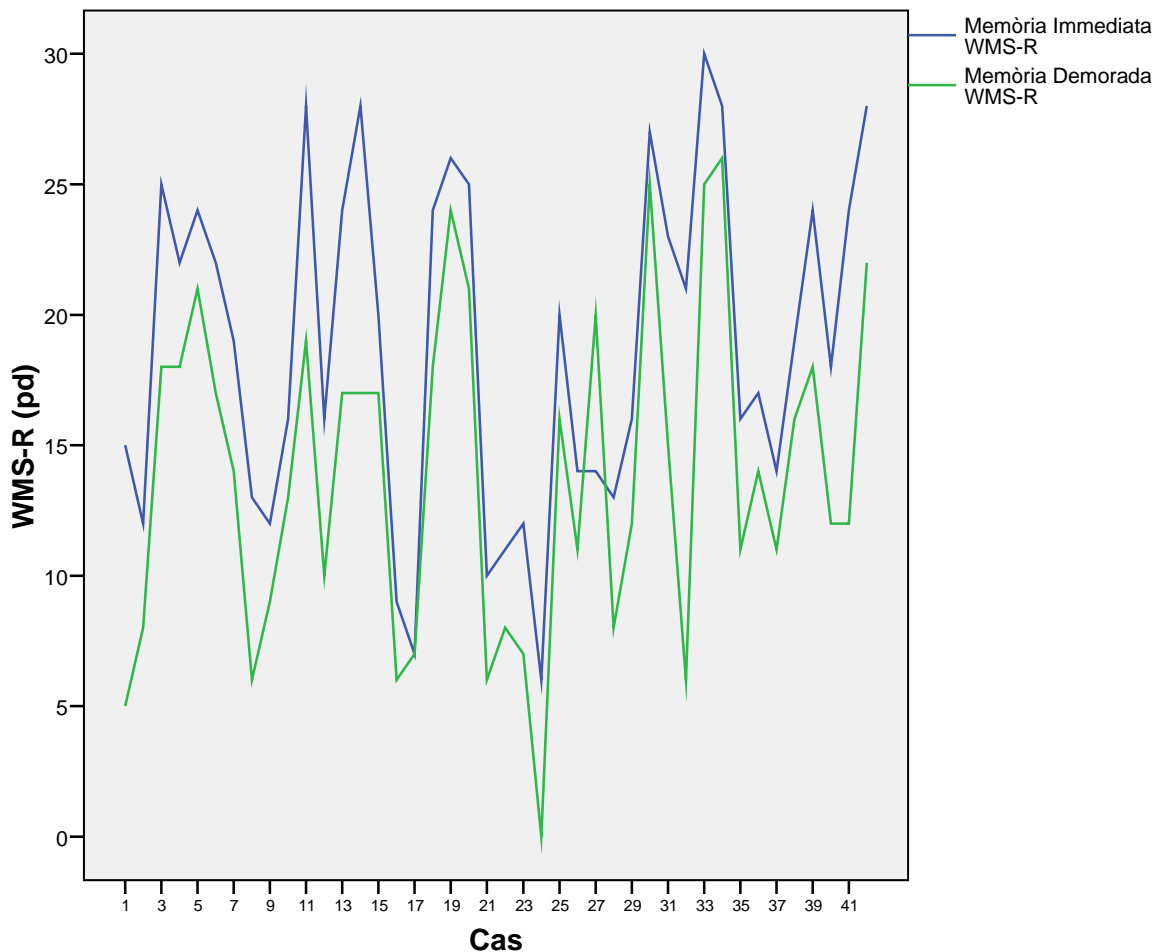


Figura 11: Gràfic del domini cognitiu de la memòria verbal mesurada amb l'escala de la WMS-R (històries lògiques, pd) en els 40 pacients.

El domini cognitiu de la memòria es va mesurar també amb una prova d'aprenentatge verbal d'una llista de paraules, la CVLT, en la versió espanyola, TAVEC.

A la figura 12 es manifesta la memòria immediata: el rang de valors observat és d'una puntuació directa entre 1 i 15. Amb una mitjana de 9,95 i una desviació estàndard de 3,23. En relació a la memòria demorada, el rang dels valors van ser d'una puntuació directa de 2 a 16; amb una mitjana de 9,69 i una desviació estàndard de 3,30, per als 40 subjectes.

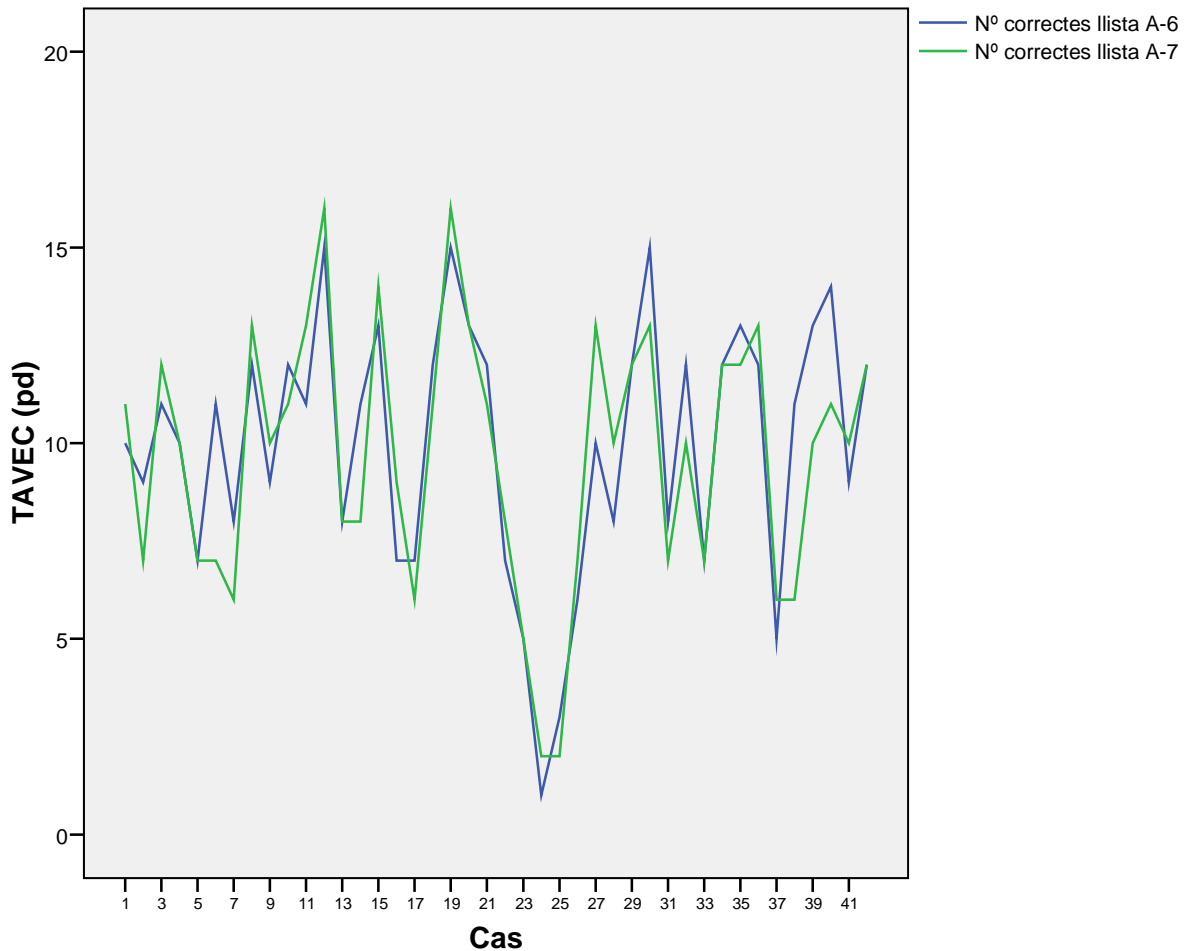


Figura 12: Gràfic del domini cognitiu de la memòria verbal mesurada amb l'escala de la TAVEC (pd) en els 40 pacients.

El domini cognitiu de la memòria visual s'ha mesurat amb el test de la Figura de Rey. En la mostra de 40 subjectes els valors en memòria visual immediata són en un rang de puntuació directa entre 3 i 31,5, amb una mitjana de 18,54 i una desviació estàndard de 6,98. En relació a la memòria visual demorada, el rang dels valors van ser d'una puntuació directa de 5 a 31; amb una mitjana de 18,33 i una desviació estàndard de 6,62, per als 42 subjectes. En la Figura 13 es mostren els resultats.

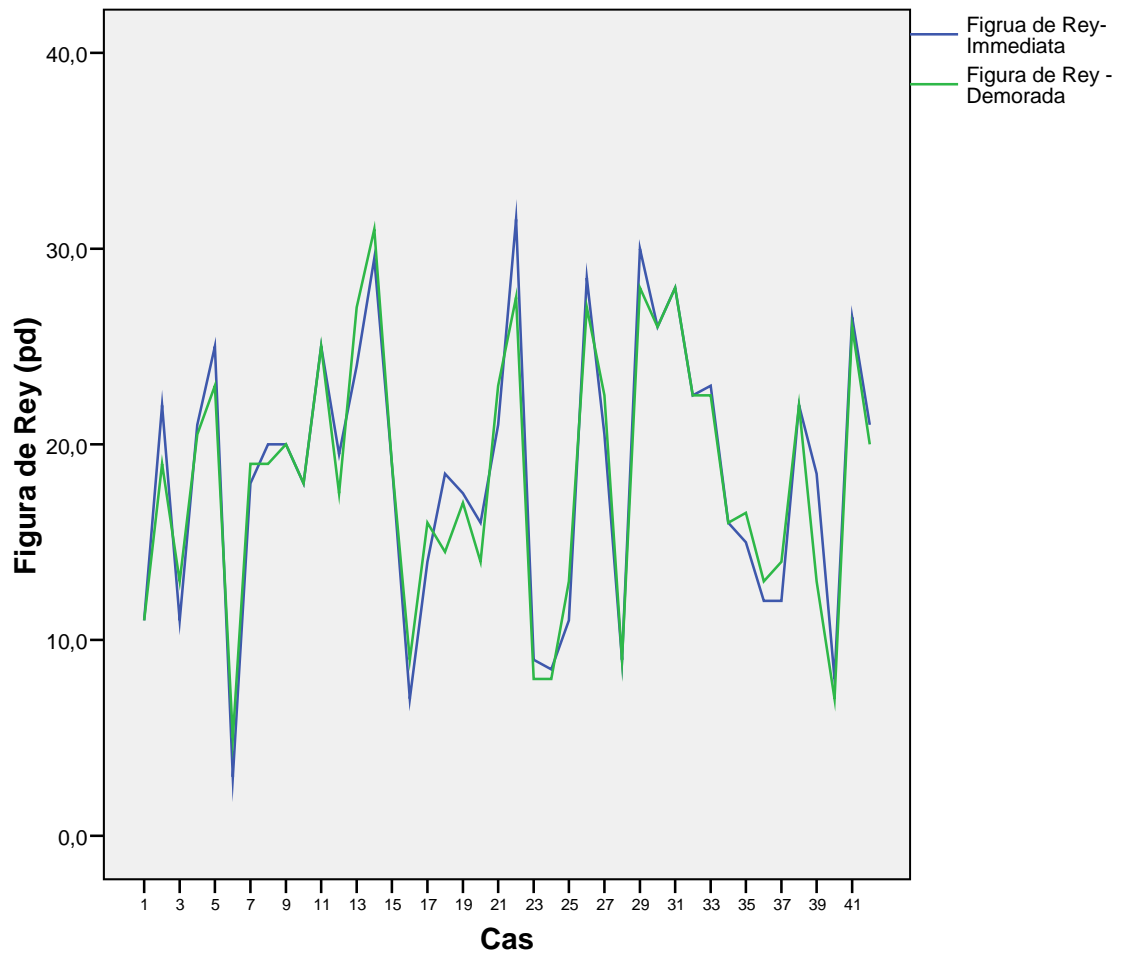


Figura 13: Gràfic del domini cognitiu de la memòria visual mesurada amb el test de la Figura de Rey (pd) en els 40 pacients.

4.4. Funcions executives.

El domini cognitiu de les funcions executives podria dividir-se en diferents test que formen part d'aquest domini. Una mesura de rendiment en funcions executives és la fluïdesa verbal. En el nostre estudi es mesura a través de la fluïdesa verbal semàntica i fluïdesa verbal fonèmica. Una capacitat cognitiva que forma part del domini cognitiu de les funcions executives és l'atenció sostinguda, en la nostra investigació mesurada mitjançant el subtest de la WMS-R: span visual invers. Els valors observats en cada subjecte de la mostra de pacients es recullen en la figura 14.

En relació als valors de la fluïdesa verbal semàntica els rangs van de 9 a 24 paraules per minut, amb una mitjana de 16,88 i una desviació estàndard de 4,16. En la fluïdesa verbal fonèmica el rang és de 5 a 24 paraules per minut, amb una mitjana de 13,71 i una desviació estàndard de 4,10. El rang de valors en la prova d'atenció sostinguda mitjançant l'span visual invers (puntuació directa) és de 1 a 10, amb una mitjana de 7,10 i una desviació estàndard de 1,56.

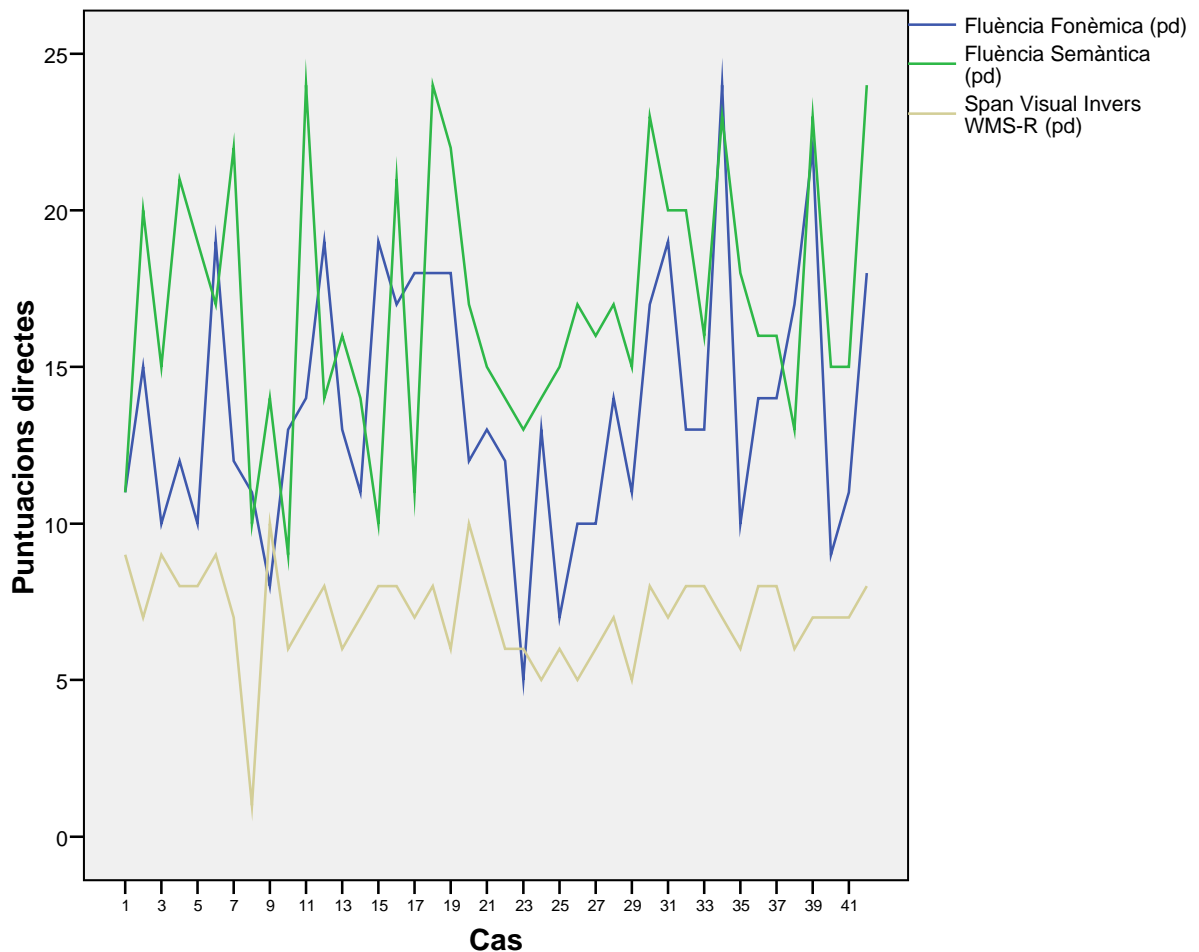


Figura 14: Gràfic del domini cognitiu de les funcions executives: fluència verbal semàntica, fluència verbal fonèmica i atenció sostinguda (span visual invers) en els 40 pacients estudiats.

4.5. Velocitat de processament de la informació.

El domini cognitiu de la velocitat de processament de la informació es mesura amb el subtest de Clau de Números del WAIS-III i en el Trail Making Test part A. Els valors observats en cada subjecte de la mostra de pacients es recullen a la figura 15.

En relació al rang de valors de la prova de Clau de números en puntuacions escalars del WAIS-III van de 1 a 13, amb una mitjana de 6,43 i una desviació estàndard de 2,87. En la prova del TMT-A, en puntuació directa, el rang de valors és de 20 a 70 segons per a realitzar la tasca; amb una mitjana de 48,76 i una desviació estàndard de 10,93.

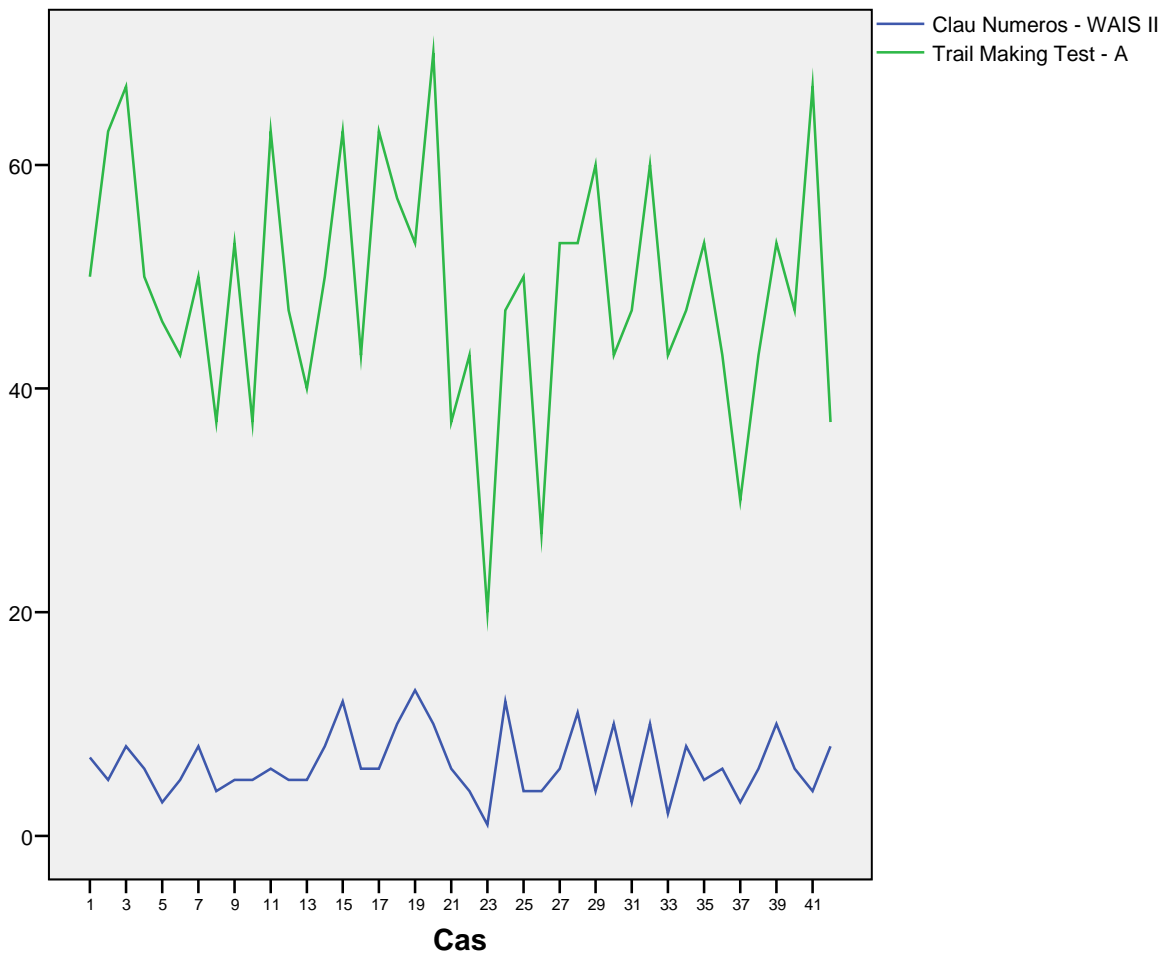


Figura 15: Gràfic del domini cognitiu de la velocitat de processament de la informació, mesurat amb l'escala de Clau de Números (puntuacions escalars) del WAIS-III i el TMT-A (puntuació directa en segons) en els 40 pacients explorats.

HIPÒTESI 1.1.

En relació a la hipòtesi 1.1 en referència als pacients amb un primer episodi psicòtic de l'espectre de l'esquizofrènia, esperem corroborar en la nostra investigació que en general els pacients mostraran un pitjor rendiment cognitiu respecte als valors esperats en la població general de referència.

S'ha realitzat el test estadístic de comparació de mitjananes amb la t-student, on s'observa que els pacients mostren a nivell global en tots els dominis cognitius, pitjor rendiment cognitiu, de forma significativa, respecte als valors esperats en la població general de referència. Les funcions cognitives amb els valors de referència observats en la població general, s'han extret dels manuals de cada test avaluat en els pacients.

A la Taula 7 es mostren la mitjana i les desviacions estàndard corresponents per als cinc dominis cognitius, investigats en la mostra de pacients amb un primer episodi psicòtic de l'espectre esquizofrènic i els valors observats en població general sana per als mateixos dominis cognitius (WMS-R 1987, WAIS-III 2001, TMT 1968, Fluència verbal de Troyer A et al. 1997).

Taula 7. Valors de les mitjananes (\bar{x}) i desviació estàndard (d.e.) en la mostra de pacients i valors d'aquests mateixos dominis descrits en població general segons els manuals.

	Pacients n= 42	Valors en la Població general *	Comparació estadística
	\bar{x} Mitjana (desviació estàndard)	\bar{x} Mitjana (desviació estàndard)	
Intel·ligència QI	\bar{x} =83,74 (13,79)	\bar{x} =103 (15)	t-student=-8,76 p<0,001
Atenció	\bar{x} =7,83 (1,45)	\bar{x} =9 (2)	t-student=-6,19 p<0,001
Memòria	Immediata \bar{x} =18,86 (6,45)	Inmediata \bar{x} =26 (7)	t-student=-6,41 p<0,001
	Demorada \bar{x} =13,95 (6,32)	Demorada \bar{x} =22 (8)	t-student=-7,85 p<0,001
Funcions executives	WM span invers \bar{x} =7,10 (1,56)	span invers \bar{x} = 9 (2)	t-student=-6,22 p<0,001
	Fluència Semàntica \bar{x} =16,88 (4,16)	Fluència Semàntica \bar{x} =22 (6)	t-student=-7,24 p<0,001
	Fluència Fonèmica \bar{x} =13,71 (4,10)	Fluència Fonèmica \bar{x} =42 (11)	t-student=-45,06 p<0,001
Velocitat de processament de la informació	Clau de Números \bar{x} =6,43 (2,87)	Clau de Números \bar{x} =11 (3)	t-student=-7,68 p<0,001
	TMT-A \bar{x} =48,76 (10,93)	TMT-A \bar{x} =34 (15)	t-student=10,64 p<0,001

HIPÒTESI 1.2.

S'explora la variabilitat en l'afectació de les funcions cognitives estudiades i si pot explicar-se per les característiques clíniques d'inici de la malaltia, la naturalesa psicopatològica dimensional de l'episodi i les característiques del neurodesenvolupament del subjecte.

L'edat d'inici dels primers símptomes, el temps de psicosi no tractada (*Duration untreated psychosis DUP*) i el sexe, volem saber si estan relacionades amb l'heterogeneïtat observada en primers episodis de psicosi per a les següents funcions cognitives: intel·ligència, atenció, memòria i funcions executives. Els resultats es mostren en les següents taules:

Taula 8. Anàlisi de correlació entre el quocient intel·lectual (QI) i l'edat d'inici dels símptomes clínics, el temps de psicosi no tractada (DUP) i escolaritat.

	Edat inici dels primers símptomes	Temps de Psicosi no tractada DUP	Escolaritat
Correlació de Pearson (p)	0,118 (0,474) n=39	0,125 (0,448) n=39	0,379 (0,016) n=40
Correlació d'Spearman (p)	0,119 (0,470) n=39	0,239 (0,142) n=39	0,450 (0,004) n=40

No s'observa correlacions (Pearson i Spearman) significatives entre el rendiment en el quocient intel·lectual, l'edat d'inici dels primers símptomes i el temps de psicosi no tractada. Però sí s'observa correlació significativa entre el rendiment en quocient intel·lectual i escolaritat, tant en l'anàlisi de correlació de Pearson com d'Spearman.

No hi ha diferències significatives en el rendiment en el quocient intel·lectual per sexes. La mitjana de QI en homes és de 83,87 (d.e. 14,78) i un valor $t=0,415$ i una $p=0,373$. En dones la mitjana de QI és de 81,67 (d.e. 10,78) i un valor $t=0,493$ i una $p=0,628$.

A la Taula 9 es mostren els resultats de l'anàlisi de correlació entre l'edat d'aparició dels primers símptomes, duració de psicosi no tractada, rendiment en el domini cognitiu d'atenció (span visual directe) i escolaritat.

Taula 9. Correlació entre atenció, quocient intel·lectual, edat dels primers símptomes, DUP, escolaritat.

	Quocient Intel·lectual	Edat inici dels primers símptomes	Temps de Psicosi no tractada DUP	Escolaritat
Atenció	0,428	0,208	-0,172	0,215
Correlació de Pearson (p)	(0,006) n=40	(0,205) n=39	(0,296) n=39	(0,184) n=40
Atenció	0,366	0,131	-0,053	0,230
Correlació d'Spearman (p)	(0,020) n=40	(0,428) n=39	(0,747) n=39	(0,153) n=40

Aquesta anàlisi no mostra correlació significativa entre el rendiment en atenció, l'edat d'aparició dels símptomes, la duració de la psicosi no tractada (DUP) i l'escolaritat. Sí s'observa correlació significativa entre el rendiment en el QI i el rendiment en atenció. Tampoc hi ha diferències significatives en el rendiment en atenció per sexes. La mitjana d'atenció en homes és de 7,97 (d.e. 1,49) i un valor t= 1,120 i una p= 0,270. En dones la mitjana d'atenció és de 7,33 (d.e. 1,50) i un valor t= 1,118 i una p= 0,284.

Es realitza una anàlisi per valorar si existeix correlació significativa entre els factors edat de presentació dels símptomes psicòtics, període sense tractar (DUP) i el rendiment en memòria verbal a curt termini mesurada a través de la WMS-R, Històries lògiques I. Els resultats es mostren en la taula 10:

Taula 10. Correlació entre memòria verbal immediata, edat d'inici dels primers símptomes, DUP, escolaritat, sexe.

	Quocient Intel·lectual	Edat inici dels primers símptomes	Temps de Psicosi no tractada	Escolaritat
Memòria verbal curt termini	0,496	0,012	0,095	0,209
Correlació de Pearson (p)	(0,001) n=40	(0,942) n=39	(0,567) n=39	(0,196) n=40
Memòria verbal a curt termini	0,512	-0,001	0,147	0,206
Correlació d'Spearman (p)	(0,001) n=40	(0,993) n=39	(0,371) n=39	(0,202) n=40

No s'observa correlació significativa entre el rendiment en memòria verbal a curt termini i les variables edat d'inici dels primers símptomes, temps de psicosi no tractada i escolaritat. Sí s'observa correlació significativa entre el rendiment en memòria immediata i el quocient intel·lectual. No hi ha diferències significatives per sexes en el

rendiment en memòria immediata. La mitjana en memòria immediata en homes és de 18,84 (d.e. 6,23) i un valor $t= 0,819$ i una $p= 0,418$. En dones la mitjana en memòria immediata és de 16,89 (d.e. 6,49) i un valor $t= 0,801$ i una $p= 0,438$.

Es realitza una anàlisi de correlació entre les variables clíniques d'edat d'aparició dels primers símptomes psicòtics, duració de la psicosi no tractada (DUP), amb el rendiment en memòria verbal demorada o a llarg termini mesurada amb Històries lògiques II de la WMS-R. El resultat es mostra en la següent taula:

Taula 11. Correlació entre memòria demorada, edat, escolaritat, DUP i QI.

	Quocient Intel·lectual	Memòria verbal a llarg termini	Edat inici dels primers símptomes	Temps de Psicosi no tractada (DUP)	Escolaritat
Memòria verbal llarg termini Correlació de Pearson (p)	<i>0,412</i> (<i>0,008</i>) <i>n=40</i>	<i>0,860</i> (<i><0,001</i>) <i>n=40</i>	0,090 (0,588) <i>n=39</i>	-0,014 (0,933) <i>n=39</i>	0,167 (0,302) <i>n=40</i>
Memòria verbal llarg termini Correlació d'Spearman (p)	<i>0,400</i> (<i><0,001</i>) <i>n=40</i>	<i>0,854</i> (<i><0,001</i>) <i>n=40</i>	0,045 (0,788) <i>n=39</i>	0,002 (0,991) <i>n=39</i>	0,111 (0,496) <i>n=40</i>

No s'observa correlació significativa entre el rendiment en memòria verbal a llarg termini, DUP, edat d'inici dels símptomes psicòtics i escolaritat. Sí s'observa correlació significativa entre el rendiment en memòria demorada i el rendiment en memòria immediata i el rendiment entre memòria demorada i QI. Tampoc hi ha diferències significatives per sexe, en el rendiment en memòria demorada. La mitjana de memòria demorada en homes és de 14,29 (d.e. 5,77) i un valor $t= 1,146$ i una $p= 0,259$. En dones la mitjana de memòria demorada és de 11,56 (d.e. 7,97) i un valor $t= 0,959$ i una $p= 0,359$.

S'analitza si existeix correlació significativa entre les variables clíniques com edat d'inici de la malaltia i temps de psicosi no tractada DUP amb el rendiment cognitiu en les funcions executives. Per valorar les funcions executives existeixen múltiples test i s'explora àmpliament als pacients de la nostra mostra. S'ha escollit la fluïdesa verbal fonèmica i semàntica per l'alta estabilitat del rendiment que presenta en les valoracions retest realitzades a pacients. Per valorar l'atenció sostinguda com un subdomini de les funcions executives es va escollir una prova d'span visual invers de la WMS-R, ja que obtenim puntuacions directes i puntuacions centils per aquest subtest. En la següent taula es mostra la correlació entre fluïdesa verbal fonèmica i les variables clíniques del pacient.

Taula 12. Correlació entre fluïdesa verbal fonèmica, edat d'inici dels símptomes, DUP, escolaritat i QI.

	QI	Edat inici dels primers símptomes	Temps de Psicosi no tractada (DUP)	Escoltatit
Fluïdesa verbal fonèmica	<i>0,394</i>	0,211	0,322	0,112
Correlació de Pearson (p)	<i>(0,012)</i> <i>n=40</i>	(0,197) n=39	(0,046) n=39	(0,493) n=40
Fluïdesa verbal fonèmica	<i>0,320</i>	0,134	0,279	0,112
Correlació d'Spearman (p)	<i>(0,044)</i> <i>n=40</i>	(0,417) n=39	(0,085) n=39	(0,493) n=40

A l'anterior taula s'observa que no existeix correlació significativa entre el rendiment en fluïdesa fonèmica i edat d'aparició dels símptomes, escolaritat i la DUP. Sí que es mostra correlació significativa entre el rendiment en la fluïdesa fonèmica i el quocient intel·lectual. Quan es correlaciona el rendiment en fluïdesa fonèmica amb l'atenció, no s'observa correlació significativa, però sí s'observa correlació entre el rendiment en fluïdesa fonèmica i el rendiment en memòria verbal immediata ($p=0,001$) i demorada ($p=0,001$). En relació al sexe, no es manifesta diferències significatives en el rendiment en fluència fonèmica. La mitjana de fluència fonèmica en homes és de 17,13 (d.e. 3,66) i un valor $t= 1,103$ i una $p= 0,277$. En dones la mitjana de fluència fonèmica és de 15,44 (d.e. 5,20) i un valor $t= 0,909$ i una $p= 0,384$.

Analitzem la correlació entre el rendiment del domini cognitiu de les funcions executives en la prova de fluïdesa verbal semàntica amb l'edat d'aparició del trastorn i la duració de la psicosi no tractada. El resultat es mostra en la taula 13.

Taula 13. Correlació entre fluïdesa verbal semàntica, edat d'inici dels símptomes, DUP, QI, fluïdesa fonèmica i escolaritat.

	QI	Edat inici dels primers símptomes	Temps de Psicosi no tractada (DUP)	Escoltatit
Fluïdesa verbal semàntica	<i>0,537</i>	-0,018	0,057	<i>0,360</i>
Correlació de Pearson (p)	<i>(<0,001)</i> <i>n=40</i>	(0,914) n=39	(0,729) n=39	<i>(0,023)</i> <i>n=40</i>
Fluïdesa verbal semàntica	<i>0,447</i>	0,027	0,092	<i>0,368</i>
Correlació d'Spearman (p)	<i>(0,004)</i> <i>n=40</i>	(0,871) n=39	(0,579) n=39	<i>(0,019)</i> <i>n=40</i>

A la taula anterior no s'observa correlació significativa (Pearson i Spearman) entre el rendiment en la fluïdesa verbal semàntica, edat en l'inici del trastorn i la DUP. Sí que hi ha correlació significativa entre el rendiment en fluïdesa fonèmica i fluïdesa semàntica i entre el rendiment en fluïdesa semàntica i quocient intel·lectual i l'escolaritat. No hi ha diferències significatives per sexe, en el rendiment en fluència semàntica. La mitjana de fluència verbal semàntica en homes és de 13,06 (d.e. 3,97) i un valor $t = -1,837$ i una $p = 0,074$. En dones la mitjana de fluència verbal semàntica és de 15,89 (d.e. 4,37) i un valor $t = -1,741$ i una $p = 0,107$.

L'anàlisi de correlació entre les variables edat a l'aparició dels primers símptomes de la malaltia i el període de la DUP amb el rendiment cognitiu en la *working memory*, que forma part de les funcions executives. La *working memory* o atenció sostinguda està mesurada mitjançant l'span visual invers de la WMS-R. Els resultats es presenten en la taula 14.

Taula 14. Correlació entre atenció sostinguda, edat d'inici dels primers símptomes, escolaritat, QI i DUP.

	QI	Edat inici dels primers símptomes	Temps de Psicosi no tractada (DUP)	Escolaritat
Atenció sostinguda WM	0,322	0,206	0,257	0,373
Correlació de Pearson (p)	(0,042)	(0,209)	(0,114)	(0,018)
	n=40	n=39	n=39	n=40
Atenció sostinguda WM	0,325	0,232	0,289	0,346
Correlació d'Spearman (P)	(0,041)	(0,155)	(0,074)	(0,029)
	n=40	n=39	n=39	n=40

A l'anterior taula no s'observa correlació significativa entre DUP, edat i el rendiment cognitiu en funcions executives en concret en l'atenció sostinguda. Però sí hi ha correlació significativa entre el rendiment en atenció sostinguda i escolaritat i el quocient intel·lectual dels pacients. No hi ha diferències significatives en el rendiment en atenció sostinguda/WM per sexes. La mitjana en atenció sostinguda en homes és de 7,16 (d.e. 1,29) i un valor $t = 0,632$ i una $p = 0,531$. En dones la mitjana en atenció sostinguda és de 6,78 (d.e. 2,44) i un valor $t = 0,454$ i una $p = 0,660$.

En resum, l'edat d'inici dels primers símptomes i el temps de psicosi no tractada no correlaciona amb el rendiment cognitiu en intel·ligència, atenció, memòria i funcions executives, en els casos del nostre estudi de primers episodis de psicosi. Els resultats del present estudi mostren correlació significativa entre l'escolaritat i la fluïdesa semàntica, l'atenció sostinguda i el quocient intel·lectual. Destaca la correlació significativa entre el quocient intel·lectual dels pacients i la correlació significativa amb l'atenció, la

memòria verbal i les funcions executives (fluïdesa verbal semàntica i fonèmica i l'atenció sostinguda). Tampoc s'ha mostrat diferències significatives en el rendiment cognitiu per cap test, en relació al sexe.

Seguint amb la Hipòtesi 1.2.

En relació a la correlació entre rendiment cognitiu i dimensions psicopatològiques.

Es realitza un anàlisi de correlacions d'Spearman i Pearson entre la dimensió psicopatològica del pacient i el rendiment cognitiu en intel·ligència (QI). Els resultats són en la següent taula:

Taula 15. Correlació entre dimensió psicopatològica i rendiment en intel·ligència.

	Dimensió psicopatològica Positiva	Dimensió psicopatològica Desorganitzada	Dimensió psicopatològica Negativa
Correlació Pearson (p) n=39	-0,163 (0,321)	-0,078 (0,636)	-0,131 (0,428)
Correlació d'Spearman (p) n=39	-0,075 (0,652)	-0,052 (0,755)	-0,100 (0,543)

No es manifesta correlació significativa entre les tres dimensions psicopatològiques i el rendiment en el QI.

Es realitza l'anàlisi de correlació entre el domini cognitiu de l'atenció mesurat mitjançant el test de la WMS-R l'span visual directe i si correlaciona amb les dimensions psicopatològiques de l'escala PANSS dels pacients amb diagnòstic de psicosi en fase estabilitzada. Els resultats són a la Taula 16:

Taula 16. Correlació entre dimensió psicopatològica i rendiment en atenció.

	Dimensió Psicopatològica Positiva	Dimensió psicopatològica Desorganitzada	Dimensió psicopatològica Negativa
Corr. de Pearson Significació n=39	0,016 (0,925)	-0,299 (0,064)	0,009 (0,956)
Corr. d'Spearman Significació n=39	0,091 (0,583)	-0,271 (0,095)	0,005 (0,977)

A l'anterior taula no s'observa correlacions significatives ni en l'índex d'Spearman ni en el de Pearson entre la dimensió psicopatològica i el rendiment en atenció.

Es realitza un anàlisi de correlació entre el rendiment en memòria verbal a curt termini (WMS-R, Històries lògiques I) i la dimensió psicopatològica dels pacients amb esquizofrènia en fase estable. Els resultats són en la següent taula:

Taula 17. Correlació entre dimensió psicopatològica i rendiment en memòria immediata.

	Dimensió Psicopatològica Positiva	Dimensió psicopatològica Desorganitzada	Dimensió psicopatològica Negativa
Corr. Pearson Significació n=39	0,026 (0,875)	0,057 (0,729)	-0,101 (0,542)
Corr. Spearman Significació n=39	-0,034 (0,836)	0,070 (0,670)	-0,067 (0,683)

En l'anterior taula no es manifesta correlació significativa entre el rendiment en memòria immediata i les dimensions psicopatològiques ni en l'índex de correlació de Pearson ni d'Spearman.

Es realitza l'anàlisi de correlació entre el rendiment cognitiu en memòria verbal demorada o a llarg termini (Històries lògiques II, de la WMS-R) i les dimensions psicopatològiques que presenten els pacients de primer episodi psicòtic en fase estabilitzada. A la taula 18 es mostren els resultats:

Taula 18. Correlació entre dimensió psicopatològica i memòria verbal demorada.

	Dimensió Psicopatològica Positiva	Dimensió psicopatològica Desorganitzada	Dimensió psicopatològica Negativa
Correlació Pearson Significació n=39	0,008 (0,961)	-0,006 (0,970)	-0,179 (0,275)
Correlació d'Spearman Significació n=39	-0,073 (0,660)	0,034 (0,835)	-0,171 (0,298)

A la taula 18 no s'observa correlació significativa entre la dimensió psicopatològica del pacient i el rendiment cognitiu en memòria verbal a llarg termini.

L'anàlisi de correlació entre les dimensions psicopatològiques positiva, negativa i desorganitzada i el rendiment en la fluència fonèmica es detallen en la taula 19.

Taula 19. Correlació dimensió psicopatològica i fluència fonèmica.

	Dimensió Positiva Psicopatològica	Dimensió Desorganitzada psicopatològica	Dimensió Negativa psicopatològica
Corr. de Pearson	-0,142	-0,204	-0,089
Significació n=39	(0,389)	(0,213)	(0,590)
Corr. Spearman	-0,099	-0,106	-0,050
Significació n=39	(0,550)	(0,520)	(0,761)

A la taula anterior s'observa que no hi ha correlació significativa ni amb l'índex de correlació de Pearson ni d'Spearman entre el rendiment cognitiu en la fluïdesa fonèmica que forma part del rendiment en funcions executives i les puntuacions dels pacients en les diferents dimensions psicopatològiques.

A continuació es realitza l'anàlisi de correlació entre la fluïdesa verbal semàntica que forma part del domini cognitiu de les funcions executives i les dimensions positiva, negativa i desorganitzada que presenta el pacient en fase estable del seu primer episodi psicòtic. Els resultats es mostren en la taula 20.

Taula 20. Correlació entre dimensió psicopatològica i fluïdesa semàntica.

	Dimensió Positiva Psicopatològica	Dimensió Desorganitzada psicopatològica	Dimensió Negativa psicopatològica
Correlació de Pearson	0,076	0,023	-0,251
Significació n=39	(0,647)	(0,890)	(0,123)
Correlació Spearman	-0,052	0,075	-0,189
Significació n=39	(0,752)	(0,650)	(0,249)

A la taula anterior no es manifesta correlació significativa entre el rendiment cognitiu en fluïdesa verbal semàntica i les dimensions psicopatològiques dels subjectes amb diagnòstic de trastorn psicòtic.

Es realitza per últim una anàlisi de correlació entre el rendiment cognitiu en el domini de funcions executives, en concret en l'atenció sostinguda o *working memory* (mesurada mitjançant l'span visual invers de la WMS-R) i si aquest rendiment cognitiu en

aquesta funció correlaciona amb les dimensions psicopatològiques dels pacients de primer brot psicòtic. Els resultats es mostren a la taula 21:

Taula 21. Correlació entre dimensions psicopatològiques i atenció sostinguda.

	Dimensió Positiva Psicopatològica	Dimensió Desorganitzada psicopatològica	Dimensió Negativa psicopatològica
Correlació de Pearson	0,175	-0,096	0,016
Significació n=39	(0,288)	(0,560)	(0,923)
Correlació d'Spearman	0,210	-0,087	0,106
Significació n=39	(0,199)	(0,600)	(0,522)

En la taula anterior no s'observa en l'anàlisi de correlació de Pearson ni en l'anàlisi de correlació d'Spearman una correlació significativa, entre el rendiment en atenció sostinguda i major puntuació en una dimensió positiva, negativa o desorganitzada a nivell psicopatològic.

En resum després de realitzar les anàlisi de correlacions no s'observa correlació significativa entre intel·ligència, atenció, memòria verbal i funcions executives (fluïdesa verbal semàntica, fluïdesa verbal fonèmica i atenció sostinguda) i major puntuació en la dimensió psicopatològica positiva, negativa i desorganitzada.

CAPÍTOL II.

HIPÒTESI 2. Als tres anys d'evolució de la malaltia hauríem d'observar una recuperació general de la funció cognitiva, dels pacients. Aquells pacients amb marcadors del neurodesenvolupament alterat, presentaran un pitjor rendiment cognitiu a 3 anys, en algunes funcions cognitives com atenció sostinguda i fluència verbal.

Durant el període de retest hi ha una part de la mostra de pacients que han assistit a Centre de Dia o Hospital de Dia i han rebut estimulació cognitiva. Realitzarem en primer lloc un anàlisi de comparació de mitjananes entre els pacients que s'han reevaluat en el retest i han participat en rehabilitació cognitiva en un centre i el grup de pacients que han participat en el retest i durant l'interval dels 3 anys no han participat en cap centre d'estimulació cognitiva.

Dels 30 pacients que van participar en el retest un grup de 19 pacients havien assistit a Centre de Dia o Hospital de Dia en un període de 304 dies de mitjana. En els dos centres es realitza tallers d'estimulació cognitiva setmanal. De la nostra mostra de pacients 11 pacients que van participar en el retest durant l'interval de les dues exploracions neuropsicològiques no van realitzar cap taller d'estimulació cognitiva formal, únicament seguiment terapèutic amb el psiquiatra referent.

Volem conèixer si aquest fet de rebre estimulació cognitiva pot implicar millor rendiment cognitiu en el retest. Es compara el rendiment cognitiu en el retest en el grup que ha assistit a Centre de Dia o Hospital de Dia versus el grup que no han participat en treball terapèutic cognitiu.

Respecte el grup de 11 pacients que no havien assistit a centre de dia tenien una mitjana d'edat de 24,00 anys (5,51) i una escolaritat mitjana de 12,82 anys (3,03). La proporció per sexes dels 11 pacients, és 7 homes (63,6%) i 4 dones (36,4%).

Del grup de pacients que han assistit a Centre de Dia rehabilitador el grup està format per 16 homes (84,2%) i 3 dones (15,8%). L'edat mitjana dels pacients és de 25,37 anys (2,93) i l'escolaritat mitjana dels pacients que van realitzar estimulació cognitiva és 13,89 (3,56) anys d'escolaritat. En els dos subgrups de pacients que van participar en el retest hi ha edat i escolaritat similar, sí que canvia la proporció de dones i homes.

S'ha realitzat una comparació de mitjananes del rendiment cognitiu en els diferents test neuropsicològics entre el grup que ha assistit a Centre de Dia o Hospital de Dia i el grup que no hi ha assistit. A la taula 22 es mostren els resultats.

Taula 22. Rendiment cognitiu en pacients amb o sense assistència a CD/HD.

	Pacients assisteixen a CD/HD Mitjana (DE) n=19	Pacients no assisteixen a CD/HD Mitjana (DE) n=11	t-test	Valor p
Intel·ligència WAIS				
Cubs (PE)	9,37 (3,04)	7,91 (3,27)	t=1,233	p=0,228
Informació (PE)	9,05 (3,27)	8,82 (2,4)	t=0,207	p=0,838
Lletres i Números (PE)	8,89 (2,26)	7,55 (2,5)	t=1,516	p=0,141
Quocient intel·lectual estimat (Cubs, Informació)	95,53 (16,40)	90,45 (13,16)	t=0,874	p=0,390
Atenció				
Span visual directe (pd)	8,21 (1,27)	7,36 (1,12)	t=1,832	p=0,078
Memòria verbal WMS-R				
Memòria lògica I (pd)	22,79 (5,77)	21,55 (6,47)	t=0,545	p=0,590
Memòria lògica II (pd)	20,16 (5,96)	15,73 (6,33)	t=1,920	p=0,065
Funcions Executives				
Fluència fonèmica	13,33 (3,22)	14,45 (2,77)	t=-0,958	p=0,347
Fluència semàntica	16,72 (4,60)	16,18 (3,89)	t=0,325	p=0,748
Span visual invers (pd)	7,58 (1,26)	6,73 (1,42)	t=1,703	p=0,100

Els resultats mostren una tendència general a que els pacients de primer episodi psicòtic als quals es realitza una segona exploració neuropsicològica als 3 anys, els que han assistit a un Centre de Dia o Hospital de Dia amb els tallers d'estimulació cognitiva, presenten una mitjana de puntuació en els subtest del WAIS i el quocient intel·lectual major que els pacients que no han assistit a Centre de Dia. Però no hi ha diferències significatives entre els dos grups de pacients.

No hi ha diferències significatives en atenció, memòria verbal i funcions executives entre el grup que ha assistit a Centre de dia i el que no ha assistit a Centre de dia.

En l'estudi en memòria verbal immediata i demorada en el grup que va participar en estimulació cognitiva formal en Centre de Dia, presenta major puntuació especialment en memòria demorada respecte el grup que no va rebre estimulació cognitiva formal.

El fet que no hi ha diferències significatives entre el grup que va assistir a Centre/Hospital de Dia en cap prova neuropsicològica respecte el grup que no va assistir, permet analitzar de forma unitaria els resultats de retest en els pacients de la nostra mostra.

HIPÒTESI 2.

Un cop analitzat que la mostra de pacients que han estat explorats en el retest, formen una mostra homogènia, sense diferències significatives. Passarem a presentar els valors obtinguts en el grup de pacients per les cinc funcions cognitives avaluades després de 3 anys d'evolució. Es vol explorar si un domini cognitiu es manté predominantment alterat en el temps, respecte el rendiment cognitiu de la resta de dominis cognitius. En un grup de pacients psicopatològicament estables en una valoració de retest a 3 anys. Si el domini cognitiu més patològic en els pacients amb esquizofrènia és a la vegada la funció cognitiva més alterada en els familiars de primer grau sans dels pacients amb psicosi i a la vegada aquest dèficit cognitiu es manté en el temps en els pacients, podria esdevenir un endofenotip per a l'estudi etiològic de la malaltia de l'esquizofrènia.

Els 30 pacients que van participar en el retest, es trobaven en fase d'estabilitat clínica en el moment del retest; i en tractament farmacològic, tots ells amb antipsicòtics atípics.

La mitjana d'edat dels pacients en el moment del retest neuropsicològic, era de 28,20 anys, amb una desviació estàndard de 4,72 anys. El rang d'edat dels pacients en el moment del retest era dels 20 als 44 anys. La mitjana de temps entre T0 i T3 és de 3 anys.

Tenint en compte que comparem puntuacions d'un mateix individu en dos temps, es realitza el test estadístic de t-student per a dades aparellades. En la taula 23 s'observen els valors mitjanans observats per al conjunt dels pacients als tres anys del primer episodi psicòtic T3 (columna en negreta), respecte a les observades en el moment de l'episodi índex (T0) i en la última columna, es presenta el valor t per a cada comparació i prova.

Taula 23. Proves cognitives i valors mig obtinguts en una cohort de pacients, en un primer episodi a temps 0 i als tres anys de seguiment.

	Pacients T0 (N=30) Mitjana (DE)	Pacients T3 (N=30) Mitjana (DE)	Comparació estadística T0-T3	
			t-test (p)	Wilcoxon test (p)
Intel·ligència WAIS				
Cubs	7,97 (2,94)	8,83 (3,15)	-2,23 (0,034)	-2,06 (0,039)
Informació	8,53 (2,91)	9,97 (2,94)	-2,091 (0,045)	-1,914 (0,056)
Lletres i Números	7,73 (2,91)	8,40 (2,40)	-1,624 (0,115)	-1,880 (0,060)
QI estimat (Cubs, Informació)	90,07 (14,9)	93,67 (15,25)	-2,746 (0,010)	-2,516 (0,012)
Funcions Executives				
Fluència fonèmica	13,76 (3,9)	13,76 (3,1)	0,000 (1,000)	-0,121 (0,903)
Fluència semàntica	16,17 (3,72)	16,52 (4,28)	-0,471 (0,641)	-0,473 (0,636)
Span visual directe (pd)	7,87 (1,38)	7,90 (1,27)	-0,12 (0,905)	-0,617 (0,867)
Span visual directe (centil)	39,4 (23,05)	41,3 (22,45)	-0,408 (0,686)	-0,228 (0,819)
Memòria verbal				
Memòria lògica I (pd)	18,03 (6,32)	22,33 (5,96)	-4,334 (0,0001)	-3,514 (<0,001)
Memòria lògica I (centil)	22,6 (19,99)	36,1 (23,87)	-4,107 (0,0003)	-3,450 (0,001)
Memòria lògica II (pd)	13,8 (6,56)	18,53 (6,37)	-4,670 (<0,001)	-3,704 (<0,001)
Memòria lògica II (centil)	21,47 (19,26)	37,8 (23,01)	-4,991 (<0,001)	-3,817 (<0,001)
Atenció sostinguda <i>Working Memory</i>				
Span visual invers (pd)	7,03 (1,75)	7,27 (1,36)	-0,893 (0,379)	-0,856 (0,392)
Span visual invers (centil)	38,63 (25,2)	44,03 (22,29)	-1,246 (0,223)	-1,086 (0,277)

Com queda reflexat a la taula 23, en el conjunt dels pacients, s'observa una millora cognitiva general als tres anys d'evolució. Es descriu a continuació, de forma detallada els resultats obtinguts per a cada domini cognitiu explorat.

En primer lloc, i en relació a la intel·ligència en el subtest Cubs del WAIS-III s'observa una millora significativa ($p=0,039$) respecte el rendiment en aquest subtest en la primera exploració i als tres anys; en el test d'Informació s'observa una diferència mínima en la prova de t-test ($p=0,045$) i diferències no significatives en el test de wilcoxon ($p=0,056$) en el subtest d'Informació. En el subtest del WAIS-III de Lletres i Números tot i haver millora en el rendiment respecte la primera exploració, la diferència no és significativa (t-test $p=0,115$ i Wilcoxon $p=0,060$). Destaca que en la valoració del Quocient intel·lectual (QI) estimat mitjançant Cubs i Informació (Sattler, 2001) hi ha una millora significativa entre la primera valoració cognitiva i el retest (t-test $p=0,010$ i Wilcoxon test $p=0,012$).

En fluència fonèmica es manté la mitjana de rendiment igual sense millora en el retest. També la millora en fluència verbal semàntica és molt lleu, de fet no hi ha diferències significatives entre la fluència semàntica (categoria animals) entre la primera i la segona valoració ($p=0,641$). Aquest fet en aquest subdomini de la fluència verbal que forma part del domini cognitiu de les funcions executives, suggereix que podria exercir com a endofenotip en l'estudi etiològic de la malaltia de l'esquizofrènia.

Un altre resultat similar es mostra en relació a l'atenció mesurada amb el rendiment en span visual directe de la WMS-R, no es manifesten diferències significatives ($p=0,905$) entre les dues exploracions. Passa el mateix amb l'span visual invers que mesura atenció sostinguda o *working memory*, la mitjana de rendiment millora de forma molt lleu en el retest i sense diferències significatives ($p=0,379$). Podent esdevenir juntament amb la fluència verbal, candidats neuropsicològics com a endofenotip de l'esquizofrènia.

En memòria verbal a curt i a llarg termini, mesurada amb la prova d'Històries lògiques de la WMS-R la mitjana del rendiment mostra una millora significativa dels pacients, en la puntuació directa a curt termini ($p<0,001$) i en la puntuació directa a llarg termini ($p<0,001$).

OBJECTIU 2.

Valorar els cinc dominis cognitius investigats a temps T0, després de 3 anys d'evolució de la malaltia. Es vol investigar la possible relació de les variables clíniques i premòrbides relacionades amb el neurodesenvolupament, en l'evolució diferencial dels 5 dominis cognitius investigats a 3 anys.

Volem explorar si aquells pacients que presenten més marcadors de neurodesenvolupament patològic presentaran pitjor rendiment cognitiu a 3 anys. Es realitzarà l'estudi mitjançant una comparació de mitjanes. L'objectiu és investigar si els pacients amb major presència de signes neurològics menors presenten un pitjor rendiment cognitiu als 3 anys d'estabilitat clínica.

Es realitza una anàlisi de regressió lineal entre els signes neurològics menors (SNM) en cada subescala i el rendiment cognitiu als 3 anys, ajustat per edat i anys d'escolaritat. La taula 24 mostra els resultats.

Taula 24. Anàlisi entre SNM i rendiment cognitiu.

	SNM Integració sensorial	SNM Coordinació motora	SNM Seqüenciació actes motors complexes
Quocient Intel·lectual Significació	$\beta=-0,233$ (0,365)	$\beta=-0,109$ (0,661)	$\beta=0,193$ (0,365)
Atenció Significació	$\beta=-0,91$ (0,736)	$\beta=-0,080$ (0,760)	$\beta=-0,192$ (0,390)
Memòria Immediata Significació	$\beta=-0,074$ (0,786)	$\beta=-0,007$ (0,980)	$\beta=0,155$ (0,495)
Memòria demorada Significació	$\beta=-0,199$ (0,460)	$\beta=-0,020$ (0,939)	$\beta=0,086$ (0,697)
Fluència semàntica Significació	$\beta=-0,212$ (0,386)	$\beta=0,083$ (0,727)	$\beta=0,138$ (0,507)
Fluència fonèmica Significació	$\beta=-0,171$ (0,540)	$\beta=0,055$ (0,841)	$\beta=0,013$ (0,957)
Atenció sostinguda/WM Significació	$\beta=0,003$ (0,992)	$\beta=0,146$ (0,580)	$\beta=-0,058$ (0,797)

No s'observa cap relació significativa entre el rendiment cognitiu a 3 anys en cap variable cognitiva, amb els signes neurològics menors ni ajustat per anys d'escolaritat ni edat.

S'analitza també la presència d'anomalies físiques menors (AFM) mesurades mitjançant l'escala de Waldrop i el rendiment cognitiu dels pacients en el retest. Es realitza una anàlisi de regressió lineal. La taula 25 mostra els resultats:

Taula 25. Correlació entre AFM i rendiment cognitiu.

	Waldrop
Quocient Intel·lectual Significació	$t=-0,791$ (0,436)
Atenció Significació	$t=-0,381$ (0,706)
Memòria Immediata Significació	$t=-0,690$ (0,496)
Memòria demorada Significació	$t=-0,908$ (0,372)
Fluència semàntica Significació	$t=0,903$ (0,376)

Fluència fonèmica	t=0,883
Significació	(0,386)
Atenció sostinguda/WM	t=0,134
Significació	(0,894)

No s'observa associació entre les anomalies físiques menors i el rendiment cognitiu a 3 anys, en cap domini cognitiu.

CAPÍTOL III.

HIPÒTESI 3.

La heterogeneïtat observada en els dominis cognitius dels pacients de primer episodi psicòtic, està relacionada amb la presència de factors de risc en el neurodesenvolupament explorats mitjançant l'estudi de la presència de complicacions obstètriques, signes neurològics menors i anomalies físiques menors.

S'analitza els marcadors del neurodesenvolupament alterat en una mostra de 42 primers episodis psicòtics mitjançant l'escala de Lewis i Murray (1989) per les complicacions obstètriques, l'escala de Buchanan i Heinrichs (1998) pels signes neurològics menors i la Waldrop (1968) per les anomalies físiques menors. D'aquests 42 pacients estudiats, es realitza l'exploració neuropsicològica en 40 subjectes.

Es realitza una anàlisi de correlacions entre les complicacions obstètriques total, els signes neurològics menors total i les anomalies físiques menors total dels pacients. En l'estudi de distribució normal de la variable complicacions obstètriques s'observa que la seva distribució no és normal ($p=0,014$), mentre sí que tenen una distribució normal els signes neurològics menors i les anomalies físiques menors. S'estudia la relació a aquests marcadors del neurodesenvolupament i el quocient intel·lectual estimat a través del WAIS-III. La mostra sobre la que es realitza aquesta anàlisi és la mostra dels 40 pacients.

A continuació es mostren les taules dels resultats. A la Taula 26 es mostra la correlació entre les complicacions obstètriques, els signes neurològics menors (total) i anomalies físiques menors amb el rendiment en el quocient intel·lectual.

Taula 26. Correlació entre complicacions obstètriques, signes neurològics menors i anomalies físiques menors, amb el rendiment en quocient intel·lectual.

	Complicacions Obstètriques	Signes neurològics menors	Anomalies físiques menors
QI estimat			
Correlació de Pearson	0,057	-0,248	-0,238
Significació	$p=0,728$	$p=0,118$	$p=0,175$
QI estimat			
Correlació d'Spearman	0,103	-0,143	-0,149
Significació	$p=0,529$	$p=0,371$	$p=0,402$

En l'anàlisi de correlacions de la taula anterior no es detecta una correlació significativa entre el nombre de complicacions obstètriques, els signes neurològics menors i les anomalies físiques menors i el rendiment en el quocient intel·lectual estimat.

Es realitza una anàlisi per tal de saber si existeix correlacions entre les complicacions obstètriques, els signes neurològics menors i les anomalies físiques menors i el rendiment cognitiu el el domini cognitiu de l'atenció (mesurat amb l'span visual directe de la WMS-R). Els resultats es mostren a la taula 27.

Taula 27. Correlació entre complicacions obstètriques, signes neurològics menors, anomalies físiques menors i rendiment en atenció.

	Complicacions Obstètriques	Signes neurològics menors	Anomalies físiques menors
Atenció			
Correlació de Pearson	-0,169	-0,112	0,018
Significació	p=0,296	p=0,485	p=0,918
Atenció			
Correlació d'Spearman	-0,178	-0,102	0,040
Significació	p=0,272	p=0,528	p=0,824

A la taula 27 s'observa que no hi ha correlacions significatives entre el rendiment en atenció i les complicacions obstètriques, els signes neurològics menors i les anomalies físiques menors.

Es realitza una anàlisi de correlació entre el rendiment en memòria verbal immediata (Històries lògiques I de la WMS-R) i les complicacions obstètriques, els signes neurològics menors i les anomalies físiques menors. Els resultats es mostren a la taula.

Taula 28. Correlació entre complicacions obstètriques, signes neurològics menors, anomalies físiques menors i rendiment en memòria verbal immediata.

	Complicacions Obstètriques	Signes neurològics menors	Anomalies físiques menors
Memòria verbal immediata			
Correlació de Pearson	-0,065	-0,304	-0,332
Significació	p=0,691	p=0,054	p=0,055
Memòria verbal immediata			
Correlació d'Spearman	-0,058	-0,344	-0,336
Significació	p=0,724	p=0,028	p=0,052

A les taules que hem presentat anteriorment es pot observar que no és significativa la correlació de Pearson tot i que sí s'observa una tendència a la significació entre la correlació de rendiment mnèsic verbal immediat i el nombre de signes neurològics menors ($p=0,054$) i el rendiment mnèsic i el nombre d'anomalies físiques menors ($p=0,055$). Aquesta tendència a la correlació també s'observa en l'anàlisi de correlació d'Spearman entre el rendiment mnèsic verbal a curt termini i el rendiment en anomalies físiques menors ($p=0,052$). Però donat que aquesta variable memòria té una distribució normal, ens basem finalment en la correlació de Pearson. I sí s'observa una correlació significativa entre el rendiment en memòria verbal a curt termini i el nombre de signes neurològics menors ($p=0,028$).

Es realitza a continuació un estudi de correlacions (d'Spearman i Pearson) entre el rendiment cognitiu en memòria verbal demorada (Històries lògiques II de la WMS-R) i el nombre de complicacions obstètriques dels pacients, els signes neurològics menors i les anomalies físiques menors. A continuació es mostra a la taula 29 els resultats:

Taula 29. Correlació entre complicacions obstètriques, signes neurològics menors, anomalies físiques menors i rendiment en memòria verbal demorada.

	Complicacions Obstètriques	Signes neurològics menors	Anomalies físiques menors
Memòria verbal demorada	0,018	-0,335	-0,208
Correlació de Pearson	$p=0,911$	$p=0,032$	$p=0,237$
Significació			
Memòria verbal demorada	0,069	-0,294	-0,196
Correlació d'Spearman	$p=0,670$	$p=0,062$	$p=0,266$
Significació			

A la taula 29 presentada anteriorment s'observa una correlació significativa entre el nombre de signes neurològics menors dels pacients i el rendiment en memòria verbal demorada en l'anàlisi de correlació de Pearson amb un índex de correlació de -0,335 i el valor $p=0,032$, és a dir a més signes neurològics menors pitjor rendiment en memòria verbal demorada. En l'anàlisi de correlació d'Spearman no es mostra correlació significativa però sí lleu tendència a la significació entre signes neurològics menors i rendiment en memòria ($p=0,062$). Donat que té una distribució normal la variable memòria demorada, els resultats finals que ens basem són la correlació significativa que mostra l'anàlisi de Pearson.

S'analitza si existeix correlació entre el rendiment en el domini cognitiu de les funcions executives, en concret en fluïdesa verbal semàntica i el nombre complicacions obstètriques, signes neurològics menors i anomalies físiques menors. A continuació es mostra la taula de resultats:

Taula 30. Correlació entre complicacions obstètriques, signes neurològics menors, anomalies físiques menors i rendiment en fluïdesa verbal semàntica.

	Complicacions Obstètriques	Signes neurològics menors	Anomalies físiques menors
Fluïdesa semàntica Correlació de Pearson Significació	-0,116 p=0,478	-0,349 p=0,025	-0,006 p=0,972
Fluïdesa semàntica Correlació d'Spearman Significació	-0,116 p=0,475	-0,261 p=0,099	0,024 p=0,891

La taula 30 mostra correlacions significatives en l'anàlisi d'Spearman entre fluència semàntica i complicacions obstètriques, signes neurològics menors i anomalies físiques menors. Mentre que en l'anàlisi de correlacions de Pearson es manifesta una correlació significativa (p=0,025) entre el nombre de signes neurològics menors i el rendiment en fluïdesa semàntica amb un índex de correlació de -0,349, indicatiu que a més signes neurològics menors pitjor fluïdesa verbal semàntica. Tenint en compte la distribució normal de la variable fluència semàntica, els resultats en l'anàlisi de correlació de Person serien els definitius.

Es realitza l'exploració de correlacions entre la fluïdesa verbal fonèmica i el nombre de complicacions obstètriques, signes neurològics menors i anomalies físiques menors dels pacients. Els resultats es manifesten a la taula 31.

Taula 31. Correlació entre complicacions obstètriques, signes neurològics menors, anomalies físiques menors i rendiment en fluïdesa verbal fonèmica.

	Complicacions Obstètriques	Signes neurològics menors	Anomalies físiques menors
Fluïdesa fonèmica Correlació de Pearson Significació	-0,097 p=0,551	-0,276 p=0,080	0,018 p=0,921
Fluïdesa fonèmica Correlació d'Spearman Significació	-0,011 p=0,947	-0,240 p=0,130	0,057 p=0,749

No s'observa a la taula 31 correlacions significatives, ni en l'anàlisi de Pearson ni d'Spearman entre el rendiment en fluïdesa verbal fonèmica i complicacions obstètriques, signes neurològics menors i anomalies físiques menors.

Es realitza l'anàlisi de correlacions entre el rendiment cognitiu en atenció sostinguda o *Working memory* (Visual Memory Span invers de la WMS-R) i el nombre de complicacions obstètriques, signes neurològics menors i anomalies físiques menors dels pacients. Els resultats es mostren a la següent taula:

Taula 32. Correlació entre complicacions obstètriques, signes neurològics menors, anomalies físiques menors i rendiment en atenció sostinguda.

	Complicacions Obstètriques	Signes neurològics menors	Anomalies físiques menors
Atenció sostinguda/WM Correlació de Pearson Significació	0,196 p=0,225	-0,494 p=0,001	0,051 p=0,776
Atenció sostinguda/WM Correlació d'Spearman Significació	0,190 p=0,239	-0,216 p=0,175	0,026 p=0,883

A la taula 32 no es manifesta correlació significativa entre les complicacions obstètriques, els signes neurològics menors i les anomalies físiques menors dels pacients i el seu rendiment en la *working memory* segons l'anàlisi de correlació d'Spearman. Però sí mostra correlació significativa segons l'anàlisi de correlació de Pearson amb un índex de correlació de -0,494 i un valor p=0,001 entre els signes neurològics menors i el rendiment en atenció sostinguda. Indicant que a més signes neurològics menors presents en els pacients de primer episodi psicòtic pitjor rendiment en atenció sostinguda que forma part del domini cognitiu de les funcions executives. Donat que la distribució de la variable atenció sostinguda és normal, sí que conclouríem que es mostra correlació significativa.

Es realitza l'anàlisi de correlacions entre el rendiment cognitiu en velocitat de processament de la informació, mesurat amb el subtest de Clau de números del WAIS-III (PE) i el nombre de complicacions obstètriques, signes neurològics menors i anomalies físiques menors dels pacients. Els resultats es mostren a la taula 33:

Taula 33. Correlació entre complicacions obstètriques, signes neurològics menors, anomalies físiques menors i rendiment en velocitat de processament de la informació.

	Complicacions Obstètriques	Signes neurològics menors	Anomalies físiques menors
Velocitat de processament de la informació Correlació de Pearson Significació	-0,074 p=0,665	-0,142 p=0,396	0,164 p=0,379
Velocitat de processament de la informació Correlació d'Spearman Significació	-0,087 p=0,609	-0,015 p=0,927	0,208 p=0,261

No es manifesta correlació significativa entre les complicacions obstètriques, els signes neurològics menors i les anomalies físiques menors dels pacients, i el rendiment en la velocitat de processament de la informació.

En resum, després de realitzar l'exploració de dades que ens marcavem a l'objectiu 3 s'observa que no hi ha correlacions entre el rendiment cognitiu global i les complicacions obstètriques i les anomalies físiques menors. Però sí s'ha observat que el nombre de signes neurològics menors correlaciona, a major nombre de signes neurològics pitjor rendiment cognitiu en memòria verbal a curt i a llarg termini, pitjor fluïdesa verbal semàntica i pitjor rendiment en atenció sostinguda.

HIPÒTESI 3.

FAMÍLIARS

Seguint amb la hipòtesi 3, segons la qual els familiars de pacients amb signes neurològics menors (SNM) i anomalies físiques menors mostraran més disfunció cognitiva i pitjor rendiment intel·lectual, que els familiars de pacients sense la presència d'aquestes anomalies. S'analitza la presència de SNM en els familiars de primer grau dels pacients amb psicosi. S'explora si hi ha relació entre major presència de SNM en pares i germans dels pacients i major dèficit cognitiu.

GERMANS.

Es realitza una correlació entre el rendiment cognitiu en germans dels pacients i la presència de SNM per les 3 subescales: integració sensorial, coordinació motora i seqüenciació d'actes motors complexes, tenint en compte la covariable escolaritat. Els resultats es mostren a la taula 34:

Taula 34. Correlació entre SNM i rendiment cognitiu en germans dels pacients.

	SNM Integració sensorial	SNM Coordinació motora	SNM Seqüenciació d'actes motors complexes	Escolaritat
Quocient Intel·lectual	-0,455 <i>p</i> =0,005	-0,194 <i>p</i> =0,256	-0,471 <i>p</i> =0,004	0,432 <i>p</i> =0,009
Atenció	-0,326 <i>p</i> =0,060	-0,496 <i>p</i> =0,003	-0,405 <i>p</i> =0,018	-0,150 <i>p</i> =0,399
Memòria verbal Curt termini	-0,235 <i>p</i> =0,180	-0,080 <i>p</i> =0,652	-0,128 <i>p</i> =0,470	0,203 <i>p</i> =0,250
Memòria verbal Llarg termini	-0,378 <i>p</i> =0,028	-0,233 <i>p</i> =0,184	-0,221 <i>p</i> =0,208	0,185 <i>p</i> =0,295
Atenció sostinguda/WM (digit span visual invers)	-0,464 <i>p</i> =0,006	-0,454 <i>p</i> =0,007	-0,305 <i>p</i> =0,079	-0,121 <i>p</i> =0,497
Fluència Semàntica	-0,150 <i>p</i> =0,398	-0,294 <i>p</i> =0,091	-0,511 <i>p</i> =0,002	0,036 <i>p</i> =0,842
Fluència Fonèmica	0,023 <i>p</i> =0,898	-0,140 <i>p</i> =0,428	-0,209 <i>p</i> =0,235	0,164 <i>p</i> =0,354

Es realitza l'anàlisi de Pearson per explorar la correlació en el conjunt dels germans dels pacients, s'observa correlació significativa entre els SNM (integració sensorial i seqüenciació d'actes motors complexes) i el rendiment cognitiu en quocient intel·lectual, atenció, memòria verbal a curt termini, atenció sostinguda i fluència

semàntica. Destaca la correlació significativa entre el quocient intel·lectual i l'escolaritat.

S'explora si existeix correlació entre les Anomalies físiques menors (AFM, total) i el rendiment cognitiu en la mostra de germans dels pacients. A la taula 35 es mostren els resultats.

Taula 35. Correlació entre AFM i rendiment cognitiu en els Germans dels pacients.

	AFM Waldrop Total
Intel·ligència	
Quocient Intel·lectual	-0,72 p=0,475
Atenció	-1,67 p=0,106
Memòria	
Memòria verbal Curt termini	t=-0,49 p=0,630
Memòria verbal Llarg termini	t=-0,61 p=0,549
Funcions Executives	
Atenció sostinguda/WM (digit span visual invers)	t=0,09 p=0,922
Fluència Semàntica	t=-2,28 p=0,031
Fluència Fonèmica	t=-0,88 p=0,385

Com es mostra a la taula 35, hi ha correlació significativa únicament en la fluència semàntica. Els germans dels pacients mostren pitjor rendiment en fluència semàntica a major nombre d'anomalies físiques menors en la Waldrop.

PARES

Es presenta el resultat de l'anàlisi de correlació de Pearson entre els signes neurològics menors (SNM) en els pares dels pacients de primer episodi psicòtic i el rendiment cognitiu, amb les covariables escolaritat i edat. A la taula 36 es mostren els resultats.

Taula 36. Correlació entre SNM i rendiment cognitiu en els pares dels pacients.

	SNM Integració sensorial	SNM Coordinació motora	SNM Seqüenciació Actes motors complexes	Escolaritat	Edat
Intel·ligència QI	-0,253 <i>p</i> =0,047	-0,333 <i>p</i> =0,008	-0,382 <i>p</i> =0,002	0,594 <i>p</i> <0,001	0,125 <i>p</i> =0,326
Atenció	-0,384 <i>p</i> =0,002	-0,231 <i>p</i> =0,070	-0,385 <i>p</i> =0,002	0,172 <i>p</i> =0,177	-0,252 <i>p</i> =0,046
Memòria verbal Curt termini	-0,229 <i>p</i> =0,076	-0,210 <i>p</i> =0,101	-0,420 <i>p</i> =0,001	0,449 <i>P</i> <0,001	-0,322 <i>p</i> =0,010
Memòria verbal Llarg termini	-0,197 <i>p</i> =0,129	-0,231 <i>p</i> =0,071	-0,455 <i>P</i> <0,001	0,362 <i>p</i> =0,004	-0,403 <i>p</i> =0,001
Funcions Executives					
WM (digit span visual invers)	-0,412 <i>p</i> =0,001	-0,104 <i>p</i> =0,422	-0,289 <i>p</i> =0,023	0,287 <i>p</i> =0,023	-0,296 <i>p</i> =0,018
Fluència Semàntica	-0,046 <i>p</i> =0,725	-0,335 <i>p</i> =0,008	-0,284 <i>p</i> =0,025	0,426 <i>p</i> =0,001	-0,231 <i>p</i> =0,069
Fluència Fonèmica	-0,249 <i>p</i> =0,053	-0,270 <i>p</i> =0,034	-0,296 <i>p</i> =0,020	0,518 <i>P</i> <0,001	-0,317 <i>p</i> =0,011

Com es mostra a la taula 36 s'observa correlació significativa entre els SNM, el quocient intel·lectual i l'escolaritat. El rendiment en atenció, SNM i edat. El rendiment en memòria, SNM i escolaritat i edat dels pares. I també entre SNM i funcions executives, escolaritat i edat en la mostra de pares.

Es realitza un estudi de comparació de mitjananes entre el rendiment cognitiu dels pares dels pacients de primer episodi psicòtic i la correlació amb Anomalies Físiques Menors (AFM) mitjançant l'escala de la Waldrop (total). Els resultats es mostren a la taula 37.

Taula 37. Correlació entre AFM i rendiment cognitiu en els pares dels pacients.

	AFM (Waldrop)
Intel·ligència QI	-0,66 <i>p</i> =0,510
Atenció	0,32 <i>p</i> =0,750

Memòria verbal Curt termini	-1,26 p=0,212
Memòria verbal Llarg termini	-0,96 p=0,343
Funcions executives	
WM (digit span visual invers)	-0,493 p=0,624
Fluència Semàntica	-1,06 p=0,296
Fluència Fonèmica	0,84 p=0,406

A la taula 37 el resultat mostra que no hi ha correlació significativa entre el nombre d'anomalies físiques menors (AFM) i el quocient intel·lectual (QI), atenció, memòria, *working memory*, fluència semàntica ni fluència fonèmica.

OBJECTIU 3.

Estudiar els perfils cognitius dels familiars de primer grau de la cohort investigada (pare, mare i germà sa) i relacionar-los amb el perfil cognitiu transversal (T0) i evolutiu (T3) dels pacients de la cohort. Els resultats es mostren a la taula 38:

Taula 38. Descripció del rendiment cognitiu de pacients, pares, mares i germans pels dominis cognitius de la intel·ligència, atenció, memòria verbal i funcions executives.

Domini Cognitiu (Test)	Pacients Mitjana (d.e.)	Germans Mitjana (d.e.)	Mares Mitjana (d.e.)	Pares Mitjana (d.e.)
	QI total	QI estimat	QI estimat	QI estimat
Intel·ligència WAIS-III (QI)	83,74 (13,8)	95,00 (14,6)	93,46 (10,9)	100,07 (17,5)
Atenció Span visual directe (pd)	7,83 (1,4)	8,38 (1,3)	6,75 (1,7)	7,00 (1,4)
Memòria				
Memòria lògica I, WMS-R (pd)	18,86 (6,4)	26,5 (7,6)	21,39 (6,7)	19,89 (8,6)
Memòria lògica II, WMS-R (pd)	13,95 (6,3)	22,97 (6,8)	16,89 (7,2)	15,37 (8,7)
Funcions Executives				
Fluència semàntica (pd)	16,88 (4,2)	19,5 (4,7)	17,78 (4,4)	17,15 (5,4)

Fluència fonèmica (pd)	13,71 (4,1)	14,5 (5,1)	12,67 (4,7)	10,85 (5,4)
<i>Working memory</i> (span visual invers, pd)	7,10 (1,6)	7,15 (1,5)	5,64 (1,5)	5,93 (1,7)

La següent taula ens informa de la mitjana per les diferents proves utilitzades en la present investigació, extretes dels test que aquí es presenten.

Taula 39. Mitjana de rendiment de la mostra comparativa pel grup de pacients i germans segons els manuals dels test i la mitjana de rendiment comparatiu per la mostra de pares segons els manuals.

Domini Cognitiu (Test)	Mostra comparativa per Pacients i Germans Gold Standard	Mostra comparativa per Pares Gold Standard
Intel·ligència WAIS-III (QI)	102,9 (15,2)	
Atenció Span visual directe WMS-R (pd)	9,3 (2,1)	8,2 (1,5)
Memòria		
Memòria lògica I, WMS-R (pd)	25,7 (7,3)	22,5 (6,3)
Memòria lògica II, WMS-R (pd)	22,1 (7,6)	18,1 (6,0)
Funcions Executives		
Fluència semàntica (pd)	21,8 (5,6)	20
Fluència fonèmica (pd)	41,9 (11,4)	16
<i>Working memory</i> Span visual invers WMS-R (pd)	8,7 (1,9)	6,9 (2,0)

Rendiment cognitiu de pacients i germans.

Per realitzar la comparació de la mitjana del rendiment cognitiu dels pacients i familiars, es realitza la comparació de mitjananes mitjançant la t-student per a dades aparellades. Només utilitzem les dades de les parelles de germans, és a dir els pacients i dels germans dels mateixos pacients. S'exclou els pacients en que no hagin participat els seus propis germans. Els resultats es mostren a la Taula 40.

Taula 40. Comparació de mitjananes de rendiment entre pacients-germans i mitjana del GS.

Test	Pacients-Germans Mitjana (d.e.)	Mitjana (desviació estàndard) GS	t-test	Valor p
Intel·ligència WAIS-III				
Cubs (PE) Pacients n=28 Germans n=28	-1,280	8,36 (3,22) 9,64 (2,94)	-1,518	0,141
Informació (PE) Pacients n=28 Germans n=28	-0,143	8,46 (3,16) 8,61 (2,47)	-0,196	0,846
Lletres i Números (PE) Pacients n=27 Germans n=27	-1,858	7,00 (2,7) 8,86 (2,49)	-2,969	0,006
Pacients (QI estimat) n=28 Germans (QI estimat) n=28 (QI estimat: Cubs, Informació)	-4,030	90,79 (16,9) 94,82 (13,43)	-0,967	0,342
Atenció				
Span visual directe (pd) Pacients n=27 Germans n=27	-0,512	7,93 (1,41) 8,44 (1,24)	-1,397	0,174
Memòria WMS-R				
Memòria lògica I (pd) Pacients n=27 Germans n=27	-7,309	18,67 (6,56) 25,98 (6,78)	-4,114	<0,001
Memòria lògica II (pd) Pacients n=27 Germans n=27	-8,444	14,11 (6,53) 22,56 (5,78)	-4,669	<0,001

Funciona executives				
Fluència semàntica (pd)	-3,327	16,67 (4,07)	-2,427	0,022
Pacients n=27		19,99 (4,76)		
Germans n=27				
Fluència fonèmica (pd)		13,85 (3,87)		
Pacients n=27		15,17 (4,72)	-1,196	0,242
Germans n=27	-1,321			
Span visual invers (pd)		7,07 (1,71)	-0,371	0,714
Pacients n=27	-0,160	7,23 (1,51)		
Germans n=27				

PERFIL COGNITIU DELS PARES

Taula 41. Comparació del rendiment cognitiu de pares amb el GS extret dels manuals dels test utilitzats.

	Pares Mitjana (SD)	t-test	Valor p
Intel·ligència WAIS-III			
Cubs (PE)			
Mares n=37	9,03 (2,15)	t=-4,725	<i>p</i> <0,001
Pares n=27	9,93 (2,84)	t=-1,416	<i>p</i> =0,169
Informació (PE)			
Mares n=37	8,68 (2,6)	t=-4,729	<i>P</i> <0,001
Pares n=27	10,11 (3,6)	t=-0,555	<i>p</i> =0,584
Lletres i Números (PE)			
Mares n=35	8,91 (2,2)	t=-2,866	<i>p</i> =0,007
Pares n=25	10,08 (2,7)	t=0,146	<i>p</i> =0,885
QI estimat			
Mares n=37	93,46 (10,9)	t=-3,647	<i>p</i> =0,001
Pares n=27	100,07 (17,5)	t=0,022	<i>p</i> =0,983
Atenció			
Span visual directe (PD)			
Mares n=36	6,75 (1,7)	t=-4,982	<i>P</i> <0,001
Pares n=27	7,00 (1,4)	t=-4,409	<i>P</i> <0,001
Memòria WMS-R			
Memòria lògica I (PD)			
Mares n=36	21,39 (6,7)	t=-0,999	<i>p</i> =0,325
Pares n=27	19,89 (8,6)	t=-1,583	<i>p</i> =0,126
Memòria lògica II (PD)			
Mares n=36	16,89 (7,2)	t=-1,013	<i>p</i> =0,318
Pares n=27	15,37 (8,7)	t=-1,626	<i>p</i> =0,116

Funcions Executives			
Fluència fonèmica (PD) Mares n=36 Pares n=27	12,67 (4,7) 10,85 (5,4)	t=-4,220 t=-4,989	<i>P</i> <0,001 <i>P</i> <0,001
Fluència semàntica (PD) Mares n=36 Pares n=27	17,78 (4,4) 17,15 (5,4)	t=-3,056 t=-2,742	<i>p</i> =0,004 <i>p</i> =0,011
Span visual invers (PD) Mares n=36 Pares n=27	5,64 (1,5) 5,93 (1,7)	t=-5,125 t=-3,045	<i>P</i> <0,001 <i>p</i> =0,005

Es manifesta diferències significatives en el rendiment cognitiu del grup de pares amb el Gold Standard, en tots els subtest del WAIS-III (Cubs, Informació, Lletres i números i Quocient Intel·lectual), en atenció i en funcions executives (fluència verbal semàntica i fonèmica i en atenció sostinguda), no en el domini cognitiu de memòria.

Estudi de la correlació intrafamiliar per cada domini cognitiu.

S'analitza la correlació intrafamiliar del rendiment en cadascun dels dominis cognitius avaluats: quocient intel·lectual (QI), atenció, memòria immediata I, memòria demorada II i per funcions executives (fluïdesa verbal fonèmica, fluència semàntica i *working memory*). Els resultats es mostren a la taula següent:

Taula 42. Correlació intrafamiliar per cada domini cognitiu.

	Alfa de Cronbach	Coefficient de correlació intraclasse	Valor p
Família- QI	0,268	ICC= 0,014	p= 0,414
Família- Atenció	-0,626	ICC= -0,142	p= 0,956
Família- Memòria I	0,567	ICC= 0,191	<i>p</i> = 0,024
Família- Memòria II	0,495	ICC= 0,127	p= 0,086
Família-Fluïdesa fonèmica	0,503	ICC= 0,121	p= 0,096
Família-Fluïdesa semàntica	0,759	ICC= 0,295	<i>p</i> = 0,002
Família- WM	0,407	ICC= 0,066	p= 0,225

L'anàlisi de correlació entre el rendiment cognitiu en pare, mare, germans i pacient en el domini cognitiu del quocient intel·lectual, el coeficient de correlació intraclasse per mesures individuals mostra que no hi ha correlació dins les famílies en el quocient intel·lectual, en atenció, fluïdesa fonèmica ni en *working memory*.

El coeficient de correlació intrafamiliar en el rendiment cognitiu de memòria verbal immediata és de 0,191 amb un valor $p=0,024$, en aquesta funció cognitiva s'observa lleu correlació en el rendiment mnèsic intrafamiliar. Mentre que no hi ha correlació significativa en memòria verbal demorada.

Destaca la correlació intrafamiliar en fluïdesa semàntica amb un coeficient de correlació de 0,295 i un valor $p=0,002$ indicant que el rendiment cognitiu en aquest test de fluïdesa semàntica sí s'observa correlació entre el rendiment de pacient, pare, mare i germans.

CAPÍTOL IV

OBJECTIU 4.

Analitzar si el perfil de personalitat o la presència de trets o Trastorn de la personalitat del Cluster A del DSM-IV-TR (esquizotípic) pot donar lloc a un pitjor rendiment cognitiu en els familiars i els pacients amb diagnòstic de psicosi.

Als familiars de primer grau de la nostra mostra de pacients de primer brot psicòtic el psiquiatra realitza una àmplia valoració psicopatològica. Entre les proves que realitza està l'entrevista estructurada de l'SCID. Mitjançant aquesta entrevista es manifesta com un germà d'un pacient compleix criteris de Trastorn de la personalitat esquizotípic, el pare d'un pacient amb diagnòstic d'esquizofrènia residual també compleix criteris de diagnòstic de Trastorn de la personalitat esquizotípic i paranoide. La mare d'un pacient presenta criteris de diagnòstic de Trastorn de la personalitat esquizotípica, una altra mare d'un pacient compleix criteris de Trastorn esquizoide de la personalitat. El pare d'un pacient també compleix criteris de Trastorn esquizotípic de la personalitat. El germà d'un pacient compleix criteris per al diagnòstic de Trastorn paranoide de la personalitat. Donat que l'escala de l'SCID diagnostica 6 familiars si agrupéssim aquests 6 familiars com a grup de trastorn de personalitat (TP) cluster A i comparessim el seu rendiment cognitiu amb la resta de familiars, no tenim suficient mostra en el grup de trastorn de la personalitat.

Per tant, vam decidir per a la valoració de trets de personalitat del Cluster A una escala de mesura quantitativa i no categorial com l'SCID o el SIS-R. Així es va escollir l'ús de l'escala SPQ-B que mesura Trastorn esquizotípic de la personalitat mitjançant respostes afirmatives i negatives que es transformen a variable quantitativa.

S'analitza tota la mostra de pares i germans dels pacients excepte els pares majors de 80 anys que s'exclou l'anàlisi del seu rendiment cognitiu per edat, ja que és un factor de confusió en la funció cognitiva.

En total s'analitza la correlació entre rendiment cognitiu i trets de trastorn de la personalitat esquizotípic de 37 pacients, 35 mares, 27 pares i 34 germans. La personalitat es valorada mitjançant l'SPQ-B.

PACIENT

Taula 43. Rendiment cognitiu i trets de personalitat esquizotípic, en pacients.

TEST i SPQ-B	Coefficient de correlació de Pearson	Coefficient de correlació d'Spearman
WAIS-III		
Cubs n=39 SPQ-B n=37	0,254 p=0,130	0,231 p=0,169
Informació n=39 SPQ-B n=37	0,002 p=0,992	0,080 p=0,639
Lletres i Números n=39 SPQ-B n=37	-0,275 p=0,099	-0,243 p=0,148
QI estimat n=39 SPQ-B n=37	0,138 p=0,415	0,198 p=0,241
CPT-IP		
D'shapes n=37 SPQ-B n=37	-0,197 p=0,256	-0,215 p=0,214
D' numbers n=37 SPQ-B n=37	-0,198 p=0,254	-0,093 p=0,593
Fluència		
Fonèmica n=39 SPQ-B n=37	-0,023 p=0,894	0,062 p=0,713
Semàntica n=39 SPQ-B n=37	-0,037 p=0,827	-0,007 p=0,966
WCST		
Errors perseveratius (pd) n=39 SPQ-B n=37	-0,042 p=0,804	-0,030 p=0,861
Errors perseveratius "t" n=37 SPQ-B n=37	-0,060 p=0,729	-0,108 p=0,530
Categories complertes n=39 SPQ-B n=37	0,111 p=0,512	0,042 p=0,805
WMS-R		
Memòria lògica I (pd) n=39 SPQ-B n=37	0,322 p=0,052	0,307 p=0,065
Memòria lògica I (centil) n=39 SPQ-B n=37	0,337 p=0,041	0,313 p=0,060
Memòria lògica II (pd) n=39 SPQ-B n=37	0,193 p=0,253	0,199 p=0,239

Memòria lògica II(centil) n=39 SPQ-B n=37	0,180 p=0,287	0,221 p=0,189
Visual span directe (pd) n=39 SPQ-B n=37	-0,064 p=0,708	0,003 p=0,987
Visual span directe (centil)n=39 SPQ-B n=37	-0,040 p=0,813	0,051 p=0,764
Visual span invers (pd) n=39 SPQ-B n=37	0,109 p=0,522	0,154 p=0,363
Visual span invers (centil) n=39 SPQ-B n=37	0,095 p=0,576	0,153 p=0,365

A nivell global no es mostra correlació significativa entre el rendiment en cap test explorat i la puntuació en la prova SPQ-B. Tan sols existeix una diferència lleument significativa en la correlació de Pearson en el cas de la prova de memòria verbal a curt termini ($p=0,041$) però que no es mostra significativa ($p=0,060$) la correlació d'Spearman en aquest test de memòria.

MARES

De la mostra de mares, a continuació es mostren els resultats de les correlacions, en la següent taula:

Taula 44. Rendiment cognitiu i trets de personalitat esquizotípic, en mares.

TEST i SPQ-B	Coefficient de correlació de Pearson	Coefficient de correlació d'Spearman
WAIS-III		
Cubs n=36 SPQ-B n=35	0,222 p=0,199	0,083 p=0,634
Informació n=36 SPQ-B n=35	0,213 p=0,220	0,162 p=0,351
Lletres i Números n=34 SPQ-B n=35	-0,144 p=0,424	-0,120 p=0,507
QI estimat n=36 SPQ-B n=35	0,264 p=0,125	0,198 p=0,255
CPT-IP		
D'shapes n=33 SPQ-B n=35	0,065 p=0,722	-0,035 p=0,851

D' numbers n=33		
SPQ-B n=35	0,175 p=0,337	0,228 p=0,210
Fluència		
Fonèmica n=35		
SPQ-B n=35	0,218 p=0,215	0,178 p=0,315
Semàntica n=35		
SPQ-B n=35	0,037 p=0,834	-0,010 p=0,955
WCST		
Errors perseveratius (pd) n=35		
SPQ-B n=35	0,072 p=0,687	0,100 p=0,573
Errors perseveratius "t" n=28		
SPQ-B n=35	-0,045 p=0,820	-0,059 p=0,767
Categories complertes n=35		
SPQ-B n=35	-0,067 p=0,707	-0,127 p=0,473
WMS-R		
Memòria lògica I (pd) n=35		
SPQ-B n=35	0,122 p=0,491	0,026 p=0,884
Memòria lògica I (centil) n=35		
SPQ-B n=35	0,124 p=0,484	0,035 p=0,844
Memòria lògica II (pd) n=35		
SPQ-B n=35	0,132 p=0,458	0,042 p=0,814
Memòria lògica II(centil) n=35		
SPQ-B n=35	0,202 p=0,252	0,042 p=0,813
Visual span directe (pd) n=35		
SPQ-B n=35	0,138 p=0,436	0,203 p=0,251
Visual span directe (centil)n=35		
SPQ-B n=35	0,129 p=0,466	0,289 p=0,097
Visual span invers (pd) n=35		
SPQ-B n=35	0,399 p=0,020	0,426 p=0,012
Visual span invers (centil) n=35		
SPQ-B n=35	0,441 p=0,009	0,455 p=0,007

Es mostra correlació significativa únicament en un domini cognitiu l'atenció sostinguda mesurada mitjançant una prova visuoespacial com és l'span visual invers. Això ens indica que a major puntuació en el test SPQ-B de mesura de trastorn de la personalitat esquizotípic pitjor rendiment en la mostra de mares en atenció sostinguda tant en la comparació de puntuacions directes (correlació de Pearson $p=0,020$, correlació d'Spearman $p=0,012$) com en la comparació en el centil (correlació de Pearson $p=0,009$ i correlació d'Spearman $p=0,007$).

PARES

Es realitza una valoració dels trets de personalitat esquizotípic als pares de la mostra, es valora si existeix correlació entre els trets de personalitat i el rendiment cognitiu mitjançant el coeficient de correlació de Pearson i el coeficient de correlació d'Spearman.

Taula 45. Rendiment cognitiu i trets de personalitat esquizotípic, en pares.

TEST i SPQ-B	Coefficient de correlació de Pearson	Coefficient de correlació d'Spearman
WAIS-III		
Cubs n=29 SPQ-B n=27	-0,170 p=0,398	-0,216 p=0,280
Informació n=29 SPQ-B n=27	-0,236 p=0,237	-0,264 p=0,183
Lletres i Números n=27 SPQ-B n=27	-0,175 p=0,404	-0,162 p=0,439
QI estimat n=29 SPQ-B n=27	-0,223 p=0,265	-0,227 p=0,255
CPT-IP		
D' shapes n=28 SPQ-B n=27	-0,181 p=0,366	-0,223 p=0,264
D' numbers n=28 SPQ-B n=27	-0,074 p=0,713	-0,150 p=0,455
Fluència		
Fonèmica n=29 SPQ-B n=27	-0,073 p=0,716	-0,331 p=0,092
Semàntica n=29 SPQ-B n=27	-0,004 p=0,985	-0,083 p=0,682
WCST		
Errors perseveratius (pd) n=29 SPQ-B n=27	0,184 p=0,359	0,216 p=0,280
Errors perseveratius "t" n=24 SPQ-B n=27	-0,050 p=0,822	-0,105 p=0,633
Categories complertes n=29 SPQ-B n=27	-0,262 p=0,187	-0,278 p=0,160
WMS-R		
Memòria lògica I (pd) n=28 SPQ-B n=27	-0,221 p=0,277	-0,279 p=0,167

Memòria lògica I (centil) n=29 SPQ-B n=27	-0,266 p=0,180	-0,316 p=0,108
Memòria lògica II (pd) n=28 SPQ-B n=27	-0,072 p=0,728	-0,128 p=0,532
Memòria lògica II(centil) n=29 SPQ-B n=27	-0,111 p=0,580	-0,177 p=0,378
Visual span directe (pd) n=29 SPQ-B n=27	-0,201 p=0,314	-0,231 p=0,247
Visual span directe (centil)n=29 SPQ-B n=27	-0,166 p=0,409	-0,237 p=0,235
Visual span invers (pd) n=29 SPQ-B n=27	0,148 p=0,460	0,107 p=0,595
Visual span invers (centil) n=29 SPQ-B n=27	0,184 p=0,358	0,122 p=0,546
Visual span total (pd) n=28 SPQ-B n=27	-0,018 p=0,929	-0,052 p=0,799

Destaca de la mostra de pares que no es manifesta correlació significativa entre el rendiment cognitiu en cap test i la puntuació en el test SPQ-B. Sembla que no hi ha correlació significativa entre la puntuació en el Quocient intel·lectual (ni en els subtest del WAIS cubs, Informació, Lletres i números) i la puntuació en el test de mesura de trastorn de personalitat esquizotípic. Tampoc hi ha correlació significativa entre el rendiment en el domini cognitiu de l'atenció (span visual directe, WMS-R) i l'SPQ-B, tampoc entre el rendiment en el domini cognitiu de memòria verbal (Històries lògiques, WMS-R) i l'SPQ-B. No hi ha correlació significativa entre el rendiment en el domini cognitiu de les funcions executives (fluïdesa verbal, capacitat de categorització de la WCST, atenció sostinguda del CPT i span visual invers de la WMA-R) i la presència de trastorn esquizotípic de la personalitat.

GERMANS

Es realitza als germans l'exploració psicopatològica en relació a la presència de trets de personalitat del cluster A mitjançant l'SPQ-B.

A continuació en la següent taula 46 es presenten els resultats dels anàlisi de correlació de Pearson i Spearman en la mostra de germans entre el rendiment cognitiu i la presència de trets patològics de personalitat.

Taula 46. Rendiment cognitiu i trets de la personalitat esquizotípic, en germans.

TEST i SPQ-B	Coefficient de correlació de Pearson	Coefficient de correlació d'Spearman
WAIS-III		
Cubs n=25 SPQ-B n=25	-0,416 p=0,039	-0,427 p=0,033
Informació n=25 SPQ-B n=25	-0,186 p=0,372	-0,217 p=0,297
Lletres i Números n=24 SPQ-B n=25	-0,285 p=0,177	-0,248 p=0,243
QI estimat n=25 SPQ-B n=25	-0,368 p=0,070	-0,339 p=0,098
CPT-IP		
D' shapes n=23 SPQ-B n=25	0,112 p=0,612	0,137 p=0,534
D' numbers n=23 SPQ-B n=25	0,183 p=0,402	0,026 p=0,906
Fluència		
Fonèmica n=24 SPQ-B n=25	0,037 p=0,862	0,042 p=0,846
Semàntica n=24 SPQ-B n=25	-0,296 p=0,160	-0,317 p=0,131
WCST		
Errors perseveratius (pd) n=24 SPQ-B n=25	0,225 p=0,290	0,453 p=0,026
Categories complertes n=24 SPQ-B n=25	-0,224 p=0,294	-0,253 p=0,233
WMS-R		
Memòria lògica I (pd) n=24 SPQ-B n=25	0,054 p=0,803	-0,120 p=0,577
Memòria lògica II (pd) n=24 SPQ-B n=25	0,087 p=0,688	-0,133 p=0,534
Visual span directe (pd) n=24 SPQ-B n=25	0,275 p=0,194	0,230 p=0,279
Visual span invers (pd) n=24 SPQ-B n=25	-0,023 p=0,916	-0,190 p=0,374
Visual span total (pd) n=24 SPQ-B n=25	0,137 p=0,523	0,002 p=0,992

A nivell global no s'observa correlació significativa entre la presència de trets de la personalitat esquizotípic i inferior rendiment neuropsicològic ni en *working memory*, ni en fluència semàntica ni fonèmica, ni en el subtest Informació ni Lletres i Números del WAIS, ni en memòria ni atenció.

Destaca únicament en els subtest de Cubs del WAIS-III una correlació significativa entre rendiment inferior en Cubs del WAIS i major presència de trets de personalitat esquizotípic, en la mostra de germans. La correlació de Pearson mostra una correlació significativa amb $p=0,039$ i la correlació d'Spearman una significació de $p=0,033$.

En el test de WCST es mostra correlació significativa en la correlació d'Spearman ($p=0,026$) indicatiu de a major puntuació en SPQ-B més errors perseveratius en el WCST, però no mostra una correlació significativa en l'anàlisi de Pearson ($p=0,290$). Tampoc s'observa correlació significativa en les categories complertes en WCST i l'SPQ-B.

V. DISCUSSIÓ.

V. DISCUSSIÓ.

L'objectiu d'aquesta investigació ha estat analitzar el rendiment cognitiu de pacients amb un primer episodi psicòtic de l'espectre esquizofrènic. Un segon punt important és l'anàlisi del rendiment cognitiu dels familiars de primer grau dels pacients amb psicosi. I el tercer objectiu-diana és valorar com evolucionen en el temps els dèficits cognitius quan el pacient amb un trastorn psicòtic es manté estable des del punt de vista psicopatològic.

Per a poder estudiar aquestes dades hem desenvolupat aquest estudi i a continuació passarem a discutir els resultats assolits en cadascun dels capítols.

CAPÍTOL 1.

Tenint en compte que els dèficits cognitius constitueixen una característica nuclear del trastorn ens interessa objectivar quins dèficits presenten els pacients amb un primer episodi psicòtic de l'espectre esquizofrènic.

HIPÒTESI 1.

D'acord amb la primera hipòtesi de la present tesi, en relació a les alteracions de les funcions neuropsicològiques relatives a la intel·ligència, atenció, memòria, funcions executives i velocitat de processament de la informació d'una mostra de pacients de primer episodi de l'espectre esquizofrènic, la present investigació ens ha permès comprovar en els pacients un pitjor rendiment cognitiu respecte als valors esperats en la població general de referència per edat. Els resultats ens mostren un dèficit cognitiu de forma generalitzada en tots els dominis cognitius.

La caracterització neuropsicològica de la mostra de l'estudi de subjectes amb un primer episodi de l'espectre esquizofrènic manifesta que la mitjana del quocient intel·lectual és normal-baix. Aquest resultat és coherent amb les investigacions desenvolupades en múltiples estudis: ho corroboren Cannon et al. (2000), Krabbendam et al. (2001), Dollfus et al. (2002), Hoff et al. (2005), Barrantes-Vidal (2007), Bodnar et al. (2008), Leeson et al. (2009), Zanelli et al. (2010), Goldberg X et al. (2012).

Una hipòtesi que podria explicar aquests dèficits cognitius generalitzats podria ser que els pacients amb trastorn psicòtic presenten un quocient intel·lectual inferior. Però en el nostre estudi de la mostra de 40 pacients, únicament 2 pacients tenien un QI inferior o igual a 65 i la resta dels 38 pacients tenien un quocient intel·lectual dins la mitjana; i els dèficits cognitius es manifesten de forma generalitzada en tota la mostra. Segons un estudi de Kravariti et al. (2009) no es pot generalitzar en referència a que tots els pacients de primer episodi psicòtic tinguin un quocient intel·lectual inferior. Segons l'estudi de Kravariti una quarta part dels pacients amb esquizofrènia presenten un quocient intel·lectual normal, amb un funcionament cognitiu global dins la normalitat. Una proporció del 37% de la mostra del seu estudi mostra una intel·ligència i un funcionament cognitiu inferior a la mitjana amb un probable declivi respecte el

funcionament cognitiu global anterior a l'episodi psicòtic. En el seu estudi l'autora manifesta que un 19% dels pacients presenten un quocient intel·lectual (QI) inferior a la mitjana i estable respecte el quocient intel·lectual previ a l'episodi esquizofrènic.

Si desglosem els resultats per dominis cognitius en relació a l'atenció els pacients de la mostra del nostre estudi presenten un rendiment mig-inferior. Es manifesta així un rendiment atencional dels pacients de primer episodi psicòtic inferior a la mitjana com en altres estudis publicats. En l'atenció mesurada a través de proves d'span verbal Addington i Addington (1997) corroboren aquests resultats. També en l'estudi de Conklin et al. (2005) es manifesta un rendiment cognitiu inferior a la mitjana de forma significativa en span espacial directe. Així mateix, en la investigació de Barrantes-Vidal et al. (2007) i en un estudi de Carter et al. (2010) amb una mesura atencional visual es conclou que els pacients mostren un pitjor rendiment cognitiu respecte el grup control.

Per altra banda, la investigació desenvolupada en aquest projecte mostra com el rendiment en memòria verbal immediata i demorada és inferior a la mitjana. Els dèficits en memòria episòdica mesurada a través de l'aprenentatge verbal en pacients de primer episodi psicòtic, ha estat estudiat en nombrosos articles on es manifesta un pitjor rendiment cognitiu en la mostra de pacients amb psicosi. Entre d'altres, els de Schuepbach et al. (2004), González-Blanch et al. (2007), Bodnar et al. (2008), Leeson et al. (2009), Seidman et al. (2010), Zanelli et al. (2010). Per tant, els resultats obtinguts en la nostra recerca resulten coherents amb la literatura citada.

En relació a les funcions executives, la mostra dels pacients de primer episodi de l'espectre esquizofrènic, mostren un rendiment inferior a la mitjana en fluència verbal semàntica i fonèmica. En pacients amb diagnòstic de trastorn psicòtic ha estat estudiat el rendiment en fluïdesa verbal amb resultats equivalents en les investigacions de Dollfus et al. (2002). En l'estudi de Townsend i Norman (2004) els seus resultats mostren diferències significatives en un grup de primer episodi psicòtic en fluència verbal, respecte el grup control. En la mateixa línia són les investigacions de Szöke et al. (2009) i de Zabala et al. (2010).

La *working memory* (WM) o atenció sostinguda, forma part del domini cognitiu de les funcions executives. En la nostra mostra de pacients el rendiment en WM és inferior a la mitjana. Estudis que també mostren un inferior rendiment en aquesta prova d'atenció sostinguda espacial en pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia són el de Appels et al. (2003), Conklin et al. (2005), Leeson et al. (2009) i Palmer et al. (2010).

En referència a la validació del domini cognitiu de l'atenció sostinguda, i/o les funcions executives com a dominis cognitius amb major dèficit cognitiu, en els pacients amb un primer episodi psicòtic de l'espectre esquizofrènic, en la nostra investigació no es manifesta que el domini cognitiu de l'atenció sostinguda o el domini cognitiu de les funcions executives estigui més afectat en els pacients de primer episodi psicòtic que la resta de dominis cognitius.

Els nostres resultats de la present tesi són en la línia d'altres estudis que també manifesten que els pacients amb psicosi no tenen un dèficit cognitiu específic sino generalitzat o difús, en múltiples funcions cognitives com són el processament de la informació, la *working memory*, la velocitat de processament de la informació i les funcions executives. Estudis com el de Palmer et al. (2010) conclouen que no hi ha pitjor rendiment cognitiu en uns dominis cognitius respecte altres dominis, ja que els seus resultats mostren que els pacients amb psicosi presenten un pitjor rendiment cognitiu en *working memory*, velocitat de processament de la informació, memòria visual, organització perceptiva i memòria auditiva, suggerint dèficits cognitius heterogenis. Becker et al. (2010) en el seu estudi corrobora els dèficits en més d'un domini cognitiu, com són els dèficits en fluïdesa verbal i memòria, mentre que es manté el rendiment en habilitats visuoespacials. En un metanàlisi en relació a la revisió de 47 publicacions respecte el rendiment cognitiu en pacients de primer episodi psicòtic Mesholam-Gately et al. (2009) apunten que la memòria tant verbal com visual sembla el domini cognitiu més alterat, en segon lloc el domini cognitiu del processament de la informació. Tot i que els autors Mesholam-Gately afegeixen incertesa quan en aquest metaanàlisi també es manifesta en algunes publicacions un dèficit cognitiu generalitzat en tots els dominis cognitius. L'article de Zanelli et al. (2010) segueix la línia de l'anterior article citat i Zanelli expressen un dèficit cognitiu difús i generalitzat en pacients amb un primer episodi psicòtic de l'espectre esquizofrènic però amb major afectació en el domini cognitiu de la *working memory*.

HIPÒTESI 1.2.

Pel que fa a l'anàlisi de la variabilitat en l'afectació de les funcions cognitives estudiades i si es pot explicar el rendiment cognitiu en relació a les característiques clíniques d'inici de la malaltia i les característiques del neurodesenvolupament del subjecte, a continuació es detallen els nostres resultats en comparació amb les publicacions en relació a aquest tema.

En relació a l'edat d'inici dels primers símptomes i el temps de psicosi no tractada es valora si aquests dos factors tenen correlació amb el rendiment cognitiu. En la nostra investigació no es manifesta correlació significativa entre aquestes variables i el quocient intel·lectual, i tampoc es mostra correlació significativa amb el rendiment en atenció. Els resultats de la recerca desenvolupada tampoc permeten establir una correlació entre les variables clíniques d'edat d'inici dels primers símptomes, temps de psicosi no tractada amb el rendiment en memòria verbal immediata i demorada. Respecte al rendiment en funcions executives (fluïdesa verbal semàntica, fluïdesa verbal fonèmica, *working memory* (mesurada a través de l'span visual invers de la WMS-R) no s'observa correlació significativa amb l'edat d'inici dels símptomes, el temps de psicosi no tractada del pacient.

Així, a nivell general no s'observa correlació significativa entre l'edat d'aparició dels primers símptomes psicòtics i la duració de la psicosi no tractada, amb el rendiment cognitiu en cap domini neuropsicològic estudiat ni en intel·ligència.

Els resultats mostren correlació significativa entre la variable sexe dels pacients i el rendiment cognitiu en tots els dominis cognitius.

També s'observa correlació significativa entre l'escolaritat del pacient i el rendiment en el quocient intel·lectual. L'escolaritat també mostra correlació significativa amb el rendiment cognitiu en fluència semàntica i en atenció sostinguda.

En relació al quocient intel·lectual, aquest mostra correlació significativa amb el rendiment cognitiu en tots els dominis cognitius explorats: atenció, memòria, fluència verbal semàntica i fonèmica i en atenció sostinguda.

En l'article d'Oie et al. (2010) on es realitza un estudi cognitiu en pacients amb primer episodi psicòtic previ als 18 anys s'observa major declivi cognitiu en aprenentatge verbal i memòria, atenció i processament de la informació; suggerint que el fet que la malaltia s'iniciï en el procés de maduració cerebral pot donar lloc a major disfunció cognitiva. L'autor destaca la diferència dels resultats de la seva mostra de psicosi precoç amb psicosi d'inici en adult, on la majoria de rendiment cognitiu en els estudis longitudinals es mantenen estables i no hi ha deteriorament de les funcions cognitives, al contrari del que es manifesta en la mostra de psicosi precoç que forma part del mateix estudi.

En un estudi realitzat a Espanya de Parellada et al. (2011) amb pacients amb un primer episodi psicòtic de l'espectre esquizofrènic de debut en adolescents abans dels 18 anys, els autors exploren si el nivell d'*insight* dels pacients té relació amb el període de psicosi no tractada. En aquesta investigació es mostra que després d'un any del diagnòstic, la duració de la psicosi no tractada (DUP) i el quocient intel·lectual (QI) de base, juntament amb el funcionament cognitiu previ, són dues variables de les que més prediuen i contribueixen de forma significativa a l'*insight* del pacient. En aquest estudi el gènere femení i la major edat del pacient en el diagnòstic de psicosi mostra un major *insight* respecte a la malaltia que presenta el pacient.

En la present investigació tampoc s'observa correlació significativa entre les dimensions psicopatològiques (positiva, negativa i desorganitzada) i un pitjor rendiment cognitiu. Els resultats en relació al funcionament cognitiu del pacient i el perfil dimensional psicopatològic no mostren una correlació significativa entre els dominis cognitius explorats com la intel·ligència, l'atenció, la memòria verbal (immediata i a llarg termini) i les funcions executives (mesurades mitjançant test de fluïdesa verbal semàntica, fluïdesa verbal fonèmica i atenció sostinguda) i major puntuació en la dimensió psicopatològica positiva, negativa i desorganitzada.

Alguns autors com Rund et al. (2004) mostren major presència de dèficits cognitius en la dimensió negativa i desorganitzada de la malaltia de l'esquizofrènia, respecte a la dimensió positiva.

Szöke et al. (2009) estudien si hi ha correlació entre el rendiment cognitiu i la dimensió psicopatològica a 54 subjectes amb diagnòstic d'esquizofrènia. Aquest autor mesura la dimensió psicopatològica dels pacients mitjançant l'escala de signes i símptomes en la psicosis (SSPI), i a la vegada avalua els controls i els familiars de primer grau participants en l'estudi mitjançant el qüestionari de valoració de trets de personalitat esquizotípica (SPQ) del que s'extreu les 3 dimensions psicopatològiques. En aquest estudi les tres variables cognitives formen part del domini cognitiu de les funcions executives i conté una prova equivalent a l'stroop i dues variables de fluència semàntica (animals i altres categories semàntiques). La seva investigació mostra com la dimensió negativa té un rendiment cognitiu deficitari a nivell general en tots els tests executius, que no es manifesta en la dimensió positiva ni en la dimensió desorganitzada.

La recerca desenvolupada per Galderisi et al. (2009), realitzada en el marc de l'estudi europeu de primers episodis psicòtics (EUFEST), avalua el rendiment cognitiu en memòria verbal, la velocitat de processament de la informació i les funcions executives. Els resultats del seu treball no manifesten correlació entre les tres dimensions psicopatològiques i el rendiment cognitiu. La mostra de pacients d'aquest estudi de Galderisi et al. (2009), ha estat poc exposada a tractaments farmacològics (de curta durada) i en la investigació s'observa una associació entre simptomatologia negativa i rendiment deficitari en tasques executives. Els resultats obtinguts amb la nostra recerca són similars als obtinguts per l'estudi de Galderisi et al. (2009).

En un altre estudi on s'explora la relació entre les dimensions psicopatològiques de la malaltia de l'esquizofrènia i el rendiment cognitiu (De Gracia et al. 2009), es valoren quatre dimensions psicopatològiques la positiva, la negativa, la desorganitzada i la dimensió depressiva. Els resultats mostren que la dimensió negativa i desorganitzada mostra de forma significativa, pitjor rendiment cognitiu en la majoria de dominis neuropsicològics. La dimensió psicopatològica negativa correlaciona amb inferior fluència verbal, pitjor capacitat d'aprenentatge i pitjor memòria verbal i inferior quocient intel·lectual. La dimensió desorganitzada correlaciona amb pitjor rendiment en atenció/vigilància, memòria visual i quocient intel·lectual.

Capítol II.

HIPÒTESI 2.

Als tres anys d'evolució de la malaltia esperavem observar una recuperació general de la funció cognitiva dels pacients.

En el capítol de resultats s'ha explorat com una variable a tenir en compte és si els pacients que formen part de la mostra de l'estudi longitudinal i han participat en tallers d'estimulació cognitiva presenten diferències significatives en els resultats del retest, respecte el grup de pacients que han participat en l'estudi longitudinal i no han rebut estimulació cognitiva. En 19 dels 30 pacients que han realitzat el retest han participat en grups d'estimulació cognitiva i han rebut estimulació cognitiva en Centre/Hospital de Dia. Tal com hem presentat en els resultats, es manifesta una tendència general a que els pacients de primer episodi psicòtic que han rebut estimulació cognitiva presenten millor rendiment cognitiu en el retest, però les diferències no són significatives. Donat que les diferències no són significatives en el grup de pacients que han participat en el retest, s'han analitzat de forma uniforme els resultats en relació al rendiment cognitiu.

L'estudi en la mostra que aquí presentem es pot considerar representativa en relació als resultats publicats en la població amb diagnòstic d'esquizofrènia. Tal com s'esperava la nostra mostra de pacients presenta una millora cognitiva, posterior a l'estabilitat clínica de l'episodi psicòtic. En el nostre estudi s'observa una millora cognitiva global en tots els tests que s'han explorat als tres anys d'evolució. L'únic test que es mostra exactament igual en les dues valoracions és la fluència verbal fonèmica. Es descriu a continuació altres estudis en la línia dels resultats obtinguts.

En un dels primers estudis on s'explora el rendiment cognitiu en un disseny longitudinal a 4 anys, en pacients de primer episodi psicòtic com en el nostre estudi, és de Hoff et al. (1999). En el treball de Hoff no es constaten diferències significatives en el retest respecte la primera valoració neuropsicològica; ni en funcions executives (mesurat entre altres proves amb WCST ni en memòria (mesurat entre altres test amb el subtest de memòria lògica de la WMS-R), tot i observar-se certa tendència a la millora en les funcions executives, no en la prova de memòria verbal.

Mentre en un estudi posterior a cinc anys en pacients de primer episodi psicòtic de Gold et al. (1999) s'observa diferències significatives amb millora en memòria verbal lògica, en funcions executives (nombre de categories en WCST) i en el rendiment en l'escala d'intel·ligència del WAIS.

Per contra, en l'estudi de rendiment cognitiu a 10 anys en una mostra de pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia de Kurtz et al. (2005) mitjançant el WAIS no s'observa diferències significatives del rendiment cognitiu entre la primera valoració i el retest, sino que es manifesta un manteniment en l'índex d'intel·ligència als 10 anys de la primera exploració neuropsicològica.

En un article de revisió d'estudis longitudinals de Szöke et al. (2008) corroborava després de revisar múltiples estudis, que pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia milloren el rendiment en el retest especialment en el subtest de Cubs del WAIS. A l'igual que en l'article de Kurtz que assenyalava especial millora en aquest subtest.

En un estudi longitudinal, a 4 anys, en pacients de primer episodi psicòtic precoç (abans dels 18 anys) de Frangou et al. (2008) s'observa una millora significativa en el rendiment del quocient intel·lectual. Com en els resultats del nostre estudi amb una millora significativa en el quocient intel·lectual estimat en el retest.

Mentre que en un estudi longitudinal a un any en pacients amb diagnòstic de primer episodi psicòtic (Leeson et al., 2010) on s'explora mitjançant quatre subtest del WAIS-III (Informació, Aritmètica, Cubs i Clau de números), tant en el quocient intel·lectual estimat amb el subtest de Cubs, es mostra un manteniment o amb lleu empitjorament a l'any, mentre en el subtest d'Informació es manté amb lleu millora en el temps.

El rendiment en el domini cognitiu de l'atenció sostinguda o *working memory* mesurada en la nostra mostra mitjançant el CPT-IP tant en formes com en números hi ha una millora significativa en el retest. En un estudi longitudinal a dos anys i mig d'Addington i Addington (2000) en un grup de pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia observen diferències lleus en el rendiment en vigilància (mesurada mitjançant el CPT-IP) entre la primera valoració i el retest. Utilitzant la mateixa prova, el CPT, Ehlis et al. (2007) en pacients amb diagnòstic de psicosis observen el mateix rendiment en les dues exploracions en el CPT, tant en errors per omissió com en la mesura d'errors per comissió. En un estudi longitudinal de Parellada et al. (2011) respecte l'*insight* i el rendiment cognitiu en la prova del CPT-IP observen estabilitat en el rendiment.

En la present investigació l'exploració del domini cognitiu de les funcions executives s'observa que la fluència fonèmica és l'únic test que en l'exploració a 3 anys es manté amb el mateix rendiment. La fluència semàntica tampoc mostra diferència significativa entre la primera avaluació i el retest, sí certa tendència a millorar.

En l'estudi de Schuepbach et al. (2004) es mostra una millora significativa en la fluència verbal als 2 anys, mesurada amb la COWAT, tot i que es podria associar a un factor aprenentatge ja que en aquest estudi es realitza retest al mes, als 6 mesos, als 12 mesos i als 24 mesos. En aquest estudi tots els tests cognitius mostren millora significativa però podria ser degut a aquest factor d'aprenentatge de la tasca.

En un estudi longitudinal a dos anys en pacients adults joves amb diagnòstic d'esquizofrènia de Selva-Vera G. et al. (2010) es corrobora millora en la tasca de fluïdesa verbal (FAS) en el retest.

En l'estudi de Becker et al. (2010) on es realitza una exploració en pacients amb alt risc d'esquizofrènia, i s'aplica un retest als 18 mesos, s'observa que els pacients presenten pitjor rendiment que els control en fluïdesa verbal semàntica i fonèmica i es manté en la segona exploració el mateix resultat. Així el rendiment cognitiu inferior en fluïdesa verbal respecte a un grup control es presenta previ al desenvolupament de la psicosi i es manté en el temps.

En la nostra mostra de pacients es manifesta una millora en el test de WCST en l'exploració de retest tant en la mesura de nombre de categories complertes com en la disminució dels errors perseveratius, tot i que la diferència no és significativa entre la primera exploració i la segona.

En l'estudi de Selva-Vera et al. (2010) realitzat a pacients amb diagnòstic de psicosi, amb un interval de retest a 2 anys, s'observa diferències significatives en el rendiment en WCST nombre total d'errors i errors perseveratius, entre la primera i la segona valoració.

En un estudi longitudinal a tretze anys d'Oie et al. (2010) realitzat a pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia, de primer episodi abans del 18 anys, es manifesta en el test de WCST que els pacients no presenten diferències significatives entre el rendiment de la primera avaluació i la segona exploració als 13 anys, ni en el nombre de categories ni en les respostes perseveratives, el rendiment es manté en el temps en aquest test. En la mateixa línia és l'estudi a una ampla mostra de pacients amb esquizofrènia de Light et al. (2012) amb un retest realitzat a un any on observen que es manté el rendiment cognitiu.

En l'estudi que aquí presentem en relació a l'exploració longitudinal a 3 anys, de la mostra de primer episodi psicòtic en el domini cognitiu de memòria verbal, es manifesta una millora significativa del rendiment mnèsic a curt i a llarg termini en la prova de memòria.

En un article de revisió de Townsend et al. (2004) compara estudis que mesuren el rendiment cognitiu en memòria mitjançant el test d'Històries lògiques de la WMS-R, en pacients de primer episodi psicòtic, versus articles on es mesura el rendiment mnèsic en la mateixa prova en pacients crònics, observen en general que no hi ha millora en el rendiment cognitiu en la memòria verbal.

En un estudi longitudinal a quatre anys de Frangou et al. (2008) s'observa com els pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia de debut previ als 18 anys, empitjoren el rendiment en memòria verbal de forma significativa.

Becker et al. (2010) realitza un estudi a una mostra de pacients que en la primera exploració neuropsicològica presentaven alt risc de desenvolupar psicosi, i en la segona exploració neuropsicològica quasi la meitat de la mostra ja havien desenvolupat un

episodi psicòtic. L'interval de retest era de 18 mesos, en aquest estudi es corrobora que l'únic domini cognitiu que millora en el temps és la memòria. Els resultats de la present tesi són en la mateixa línia.

En la nostra mostra de pacients amb un primer episodi psicòtic de l'espectre esquizofrènic, en la mesura de l'atenció mitjançant l'span visual directe de la WMS-R no s'observa una millora significativa del rendiment en el retest a 3 anys. Tampoc mostra millora en el retest de la nostra mostra de pacients, en la mesura d'atenció sostinguda mesurada amb l'span visual invers de la WMS-R a 3 anys.

En un estudi de Schuepbach et al. (2004) s'observa millora significativa en l'atenció, mesurada mitjançant l'span verbal del WAIS. Amb la mateixa prova, en un estudi realitzat a pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia en una mostra espanyola de Selva-Vera et al. (2010), es mostra diferències significatives entre el rendiment en el test entre la primera exploració i la segona exploració als 2 anys, amb millora en el retest.

En un estudi longitudinal a 13 anys en pacients de primer episodi psicòtic abans dels 18 anys, d'Oie et al. (2010) observen un deteriorament en la prova d'span verbal directe del WAIS-III però sense mostrar diferència significativa en el retest.

En resum, es manifesta en el retest dels pacients que formen part de la nostra mostra, una millora significativa en memòria verbal respecte la resta de funcions cognitives. Es podria suggerir que com no es manté en el temps els dèficits en la memòria, aquest domini cognitiu no compleix criteris per esdevenir endofenotip, front a altres dominis cognitius com l'atenció i les funcions executives.

El fet que la fluència verbal es mantingui totalment estable en el rendiment dels pacients en el temps, suggereix que podria exercir com a endofenotip en l'estudi etiològic de la malaltia de l'esquizofrènia. Cal tenir en compte que la fluència verbal forma part del domini cognitiu de les funcions executives.

Aquests resultats recolzarien que àrees cognitives com són l'atenció i les funcions executives són possibles indicadors endofenotípics de l'esquizofrènia, i per tant aquestes disfuncions neuropsicològiques poder ser útils com un marcador de risc per a la psicosi.

Tot i que un autor Hoff et al. (2002) suggeria que no hi havia un endofenotip cognitiu en l'esquizofrènia, tot i l'evidència de dèficits cognitius en l'atenció, les funcions executives, la memòria verbal i la fluència verbal. Hoff ho justifica donat que diferents funcions cognitives estàn afectades també en els familiars i pacients d'esquizofrènic; i que tots els dominis cognitius i diferents combinacions poden estar afectats tant en pacients com en familiars de primer grau.

En la investigació present hem volgut analitzar si els pacients amb marcadors del neurodesenvolupament alterat presentaran pitjor rendiment cognitiu a 3 anys, en algunes funcions cognitives com l'atenció sostinguda i fluïdesa verbal.

En el nostre estudi no s'observa correlació significativa entre els pacients que presenten més marcadors de neurodesenvolupament patològic i pitjor rendiment cognitiu a 3 anys, en cap variable cognitiva: quocient intel·lectual, atenció, memòria verbal immediata, memòria verbal demorada, fluència verbal semàntica i fluència verbal fonèmica ni en atenció sostinguda.

S'analitza també si existeix correlació entre el rendiment cognitiu dels pacients en el retest i la major presència d'anomalies físiques menors, mesurades mitjançant l'escala de Waldrop. No es mostra correlació significativa entre les anomalies físiques menors i el rendiment cognitiu a 3 anys en cap domini cognitiu: quocient intel·lectual, atenció, memòria verbal, fluència semàntica, fluència fonèmica ni atenció sostinguda.

Capítol III.

HIPÒTESI 3.

Els familiars de pacients amb signes neurològics menors i anomalies físiques menors mostraran més disfunció cognitiva i pitjor rendiment intel·lectual, en comparació amb els familiars de pacients sense la presència d'aquestes anomalies.

Tenint en compte que en el nostre estudi els resultats mostren que els germans i pares dels pacients amb un primer episodi psicòtic de l'espectre esquizofrènic, presenten dèficits cognitius en comparació a una mostra comparativa de la població general, en quocient intel·lectual, atenció i funcions executives. Amb un bon rendiment en memòria verbal dels pares i mares de la mostra del nostre estudi, independentment del seu nivell intel·lectual.

En l'anàlisi de correlació intrafamiliar per cada domini cognitiu de la nostra mostra destaca que el test que mostra més correlació intrafamiliar és la fluïdesa semàntica. No es manifesta correlació entre els membres de la mateixa família en el quocient intel·lectual, ni en l'atenció, ni en la memòria verbal, tampoc en l'atenció sostinguda/*working memory* ni en la fluïdesa fonèmica.

Quan en el nostre estudi es valora si el rendiment cognitiu pot explicar-se per característiques del neurodesenvolupament del subjecte, en referència a la presència en el pacient d'haver sofert complicacions obstètriques, presentar signes neurològics menors i la presència d'anomalies físiques menors, els nostres resultats manifesten que no hi ha correlacions entre el rendiment cognitiu global i les complicacions obstètriques i les anomalies físiques menors. Però sí s'ha observat que el nombre de signes neurològics menors correlaciona amb pitjor rendiment cognitiu en memòria verbal a curt i a llarg termini, pitjor fluïdesa verbal semàntica i pitjor rendiment en atenció sostinguda.

Per tant, en l'estudi present en relació als factors de risc per al desenvolupament entre les tres variables estudiades que poden correlacionar amb un pitjor rendiment cognitiu, no es manifesta correlació entre el rendiment cognitiu i el nombre de complicacions obstètriques. Aquests resultats també es mostren en altres estudis com el de Margari et al. (2011) per a una mostra de psicosis infantil, on no s'observa correlació entre major nombre de complicacions obstètriques en una mostra de nens amb psicosis versus un grup control.

Tampoc s'observa correlació entre pitjor rendiment cognitiu i nombre d'anomalies físiques menors en la mostra que presentem. En aquesta línia, els resultats obtinguts resulten coherents amb els presentats en l'estudi realitzat a pacients amb un primer episodi psicòtic de l'espectre esquizofrènic realitzat per un equip de Tunísia respecte el nombre de signes neurològics menors i anomalies físiques menors (Mhalla et al. 2013).

Per bé que els autors (Mhalla et al. 2013) d'aquest treball no exploren la correlació amb el rendiment cognitiu com en el nostre estudi, manifesten que en una mostra de 61 pacients la prevalença de signes neurològics menors és de 84%, mentre la prevalença d'anomalies físiques menors és de 63%. En aquest estudi s'observa correlació entre el nombre de signes neurològics menors i anomalies físiques menors i pitjor funcionament premòrbid i major presència de simptomatologia negativa i desorganitzada. Per contra, en la seva mostra no es va detectar correlació entre el nombre de signes neurològics i d'anomalies físiques menors i el sexe, edat dels pacients, ni amb major presència de simptomatologia positiva i la dosi de fàrmacs antipsicòtics.

En l'exploració de la mostra que aquí presentem es manifesta que la variable signes neurològics menors correlaciona amb pitjor rendiment cognitiu amb el domini cognitiu de memòria verbal i el domini cognitiu de les funcions executives (fluïdesa semàntica i *working memory* visual no amb fluïdesa fonèmica).

Aquest resultat també s'explicita en un metaanàlisi de Picard et al. (2008). En aquest article de revisió d'estudis realitzats a pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia els quals mostren una alta prevalença de signes neurològics menors, els autors ho interpreten com a reflexe d'un desenvolupament neurològic alterat. En el mateix estudi els germans de pacients amb psicosis també mostren major prevalença que el grup control en el nombre de signes neurològics menors. En els estudis revisats per Picard, s'observa correlació entre els següents factors: major nombre de signes neurològics, més severitat de la malaltia de l'esquizofrènia, pitjor funcionament social i major presència de simptomatologia negativa.

En una altra recerca, efectuada per Chan et al (2009), s'explora els signes neurològics menors en una mostra de pacients no caucàsics sino d'ètnia xina Han amb diagnòstic d'esquizofrènia (Chan RCK et al. 2009). El treball corrobora que a major nombre de signes neurològics menors els pacients presenten un pitjor rendiment cognitiu en els dominis cognitius de l'atenció, la memòria i les funcions executives. Així la presència en els pacients amb psicosis d'aquestes anomalies neurològiques menors són un reflex, segons els autors, d'alteracions cortico-subcorticals cerebrals i per tant podrien esdevenir un endofenotip en l'estudi etiològic de l'esquizofrènia.

En un dels primer articles publicats de Guy et al. (1983) on s'explora la incidència de les anomalies físiques menors mitjançant l'escala de la Waldrop a un grup de pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia, tots homes, es va revelar ja aleshores l'alta incidència (un 75% de la mostra) d'aquestes anomalies en comparació amb la població general. Aquesta major prevalença d'anomalies físiques menors correlacionava amb un pitjor funcionament premòrbid.

En una revisió d'Obiols et al. (2001) Navarro-Mateu reforça el model d'una possible alteració en el procés de formació del sistema nerviós central durant el primer i segon trimestre de l'embaràs que es presenta fenotípicament amb alteracions súbtiles de boca, ulls, orelles, cap, mans i peus i que té una alta prevalença en pacients amb psicosis tot i no ser específic únicament d'aquest trastorn. En la mateixa revisió d'Obiols et al. (2001)

en relació a les complicacions obstètriques en l'esquizofrènia, altres autors com Dolz Abadia i Cervilla Ballesteros (2001) suggereixen la hipòtesi que les complicacions obstètriques podrien ser més una conseqüència que una causa d'una alteració en el desenvolupament cerebral prèvi.

En resum, després de realitzar l'exploració de dades que ens marcavem s'observa que no hi ha correlacions entre el rendiment cognitiu global i les complicacions obstètriques i les anomalies físiques menors en el grup de pacients. Tanmateix sí s'ha observat que el nombre de signes neurològics menors correlaciona amb major nombre de signes neurològics menors, pitjor rendiment cognitiu en memòria verbal a curt i a llarg termini, pitjor fluïdesa verbal semàntica i pitjor rendiment en atenció sostinguda.

En la búsqueda d'estudis en relació a la presència de signes neurològics menors (SNM) i anomalies físiques menors (AFM) en familiars de primer grau de pacients amb psicosis, únicament trobem dos articles. Compton et al. (2007) on sí que exploren i corroboren la presència de SNM i AFM en els familiars de primer grau, però en menor grau que en els pacients, però no correlacionen els SNM i els AFM amb el rendiment cognitiu. I un altre article de Gourion et al. (2003) on sí es manifesta major presència de SNM en els familiars de primer grau dels pacients amb psicosis, però no en el cas de les AFM. Tampoc en aquest estudi es correlaciona aquestes anomalies amb el rendiment cognitiu.

Capítol IV.

Voliem analitzar si el perfil de personalitat amb trets de la personalitat del Cluster A (esquizotípic) pot donar lloc a un pitjor rendiment cognitiu en els familiars i els pacients amb diagnòstic de psicosi.

En el nostre estudi hem explorat els resultats en relació a si la presència de trets de la personalitat esquizotípica donen un pitjor rendiment cognitiu en els familiars i els pacients amb diagnòstic de psicosi. Es constata que no hi ha correlació significativa entre el rendiment cognitiu en memòria, atenció, intel·ligència i el domini cognitiu de les funcions executives (atenció sostinguda, fluència verbal semàntica i fonèmica) amb els trets esquizotípics de la personalitat.

Quan s'analitza la mostra de mares únicament s'observa correlació significativa en atenció sostinguda visuoespacial (span visual invers) i major puntuació en els trets de personalitat esquizotípica (SPQ-B). En la mostra de pares i germans no hi ha correlació significativa entre trets de personalitat esquizotípica i rendiment cognitiu.

En un estudi de Chen et al. (1998) respecte el rendiment en atenció sostinguda, realitzat a familiars de primer grau de malalts amb esquizofrènia, avalua si el rendiment cognitiu està associat a major presència de trets de personalitat esquizotípic i es mostra una tendència, però no significativa entre major puntuació en l'escala d'esquizotipia i pitjor rendiment en atenció sostinguda, en els familiars. L'atenció sostinguda es mesurada mitjançant el CPT, els trets esquizotípics els van mesurar mitjançant l'escala de SIS. En aquest estudi també es corrobora que en els pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia l'escala d'esquizotipia dels pacients també és mostra elevada, i a la vegada aquells que presenten més puntuació presenten major dèficit cognitiu.

En estudis de rendiment cognitiu en pacients amb diagnòstic de trastorn de la personalitat esquizotípic (Mitropoulou et al. 2005) i rendiment cognitiu en el domini cognitiu de l'atenció sostinguda, memòria episòdica verbal i visual immediata i demorada, processament de la informació i intel·ligència, s'observa que els pacients amb diagnòstic de trastorn esquizotípic mostren pitjor rendiment cognitiu en atenció sostinguda, en la memòria episòdica immediata i demorada, però no en el domini cognitiu de processament de la informació ni intel·ligència. Com en el nostre estudi el domini cognitiu amb major alteració és l'atenció sostinguda, com en la mostra de mares de pacients amb diagnòstic de psicosi, les mares amb més prevalença de trets de personalitat esquizotípica també mostren major alteració en l'atenció sostinguda.

En un estudi de Szöke et al. (2009) on s'explora a familiars de primer grau de pacients amb psicosi s'explora els trets de personalitat esquizotípica mitjançant l'SPQ com en el nostre estudi. Els seus resultats mostren que el rendiment cognitiu en el domini cognitiu de les funcions executives (mitjançant una prova similar al paradigma d'stroop, una prova de fluència verbal semàntica d'animals i una prova de memòria

episòdica), no manifesta correlació significativa entre el rendiment cognitiu i la major presència de trets esquizotípics de personalitat.

En un estudi de rendiment cognitiu en pacients amb familiars de primer grau amb diagnòstic de psicosi, i per tant amb risc de conversió a psicosi, de Seidman et al. (2010) es mostra major dèficit cognitiu en el grup de pacients que posteriorment desenvolupen psicosi, respecte el grup que no desenvolupa esquizofrènia. Els pacients amb diagnòstic posterior de psicosi, rendeixen pitjor en memòria i capacitat d'aprenentatge verbal i en processament de la informació.

S'esperava que els dèficits neurocognitius es presentessin de forma més marcada en aquells familiars que presentin característiques de personalitat de l'espectre esquizofrènic. Aquest fet, implicaria la co-segregació dels dèficits neuropsicològics i els trets esquizotípics com a indicadors de risc a l'esquizofrènia. En resum, en la nostra mostra de pares i de germans no es manifesta correlació significativa entre el rendiment cognitiu en cap test, ni domini cognitiu i major presència de trets esquizotípics de la personalitat.

VI. CONCLUSIONS.

VI. CONCLUSIONS.

Tenint en compte tots els anàlisi realitzats i totes les variables estudiades passarem a detallar les conclusions.

Una primera conclusió és en relació a l'estudi del rendiment cognitiu en els pacients de primer episodi psicòtic. El nostre estudi, apunta en la direcció de la presència d'un dèficit cognitiu generalitzat en els pacients amb un primer episodi psicòtic de l'espectre esquizofrènic.

Un segon punt important que aporta aquest estudi, és que el domini cognitiu de la memòria verbal millora a llarg termini i és el domini cognitiu amb millor rendiment en els familiars. Aquest fet podria descartar el domini cognitiu de la memòria com a possible endofenotip.

Una tercera conclusió seria la manifestació d'un rendiment cognitiu similar que mostra l'atenció, l'atenció sostinguda i les funcions executives. Aquests resultats podrien aportar la possibilitat que hi hagi un continuum entre l'atenció, l'atenció executiva i les funcions executives. En realitat comparteixen bases neuroanatomiques comunes, que estan implicades en l'atenció i l'atenció sostinguda, bàsicament del lòbul frontal.

Es podria considerar la possibilitat que en els Centres de Salut Mental en realitzar l'anamnesi per al diagnòstic d'esquizofrènia a un pacient, de forma posterior a l'exploració psicopatològica, aquesta podria ser complementada amb una exploració neuropsicològica. Ja que com a part del fenotip psicòtic l'estudi de l'aparició precoç de dificultats en les habilitats cognitives o un quocient intel·lectual inferior formarien part de l'exploració d'un factor de risc que podria anticipar o ser indicatiu d'una malaltia mental severa.

L'avenç en la investigació respecte l'etiologia de l'esquizofrènia pot facilitar el diagnòstic i intervenció precoç en el trastorn psicòtic. La possibilitat d'iniciar el tractament psiquiàtric des de les primeres fases de la malaltia pot conduir a disminuir la gravetat dels símptomes, reduir el nombre d'ingressos, el curs de la malaltia i la interferència en l'activitat social i laboral dels pacients amb un primer episodi psicòtic de l'espectre esquizofrènic. Aquest tipus d'intervenció ja s'està implantant en l'actualitat en els centres de detecció precoç i en els Centres de Salut Mental de molts països europeus, d'Amèrica del nord i Austràlia, entre altres. Una altra avantatge de la detecció dels pròdroms i la derivació dels pacients des de l'inici de la malaltia és impedir l'agreujament de la simptomatologia psicòtica dels pacients, i per tant, que aquests presentin un empitjorament de les conductes d'aïllament social que sovint representen el trencament en la seva trajectòria vital.

Un benefici que els pacients i familiars estableixin un vincle amb els professionals de salut mental i amb els centres de salut referents, quan no es presenti la simptomatologia

en fase greu sino lleu o moderada, incidirà en la col.laboració respecte l'adherència al tractament farmacològic. Per tant, una intervenció precoç permet establir una relació terapèutica en una fase de la malaltia on el pacient presenta menys suspicàcia vers els altres i pot confiar més amb els professionals, familiars i entorn per tal d'evitar al màxim la duració de la psicosi no tractada i millorar la resposta al tractament. A la vegada la intervenció precoç pot introduir l'ajuda psicoterapèutica per tal de millorar la recuperació, evitar l'agreujament dels símptomes, millorar l'adherència al tractament farmacològic, introduir la psicoeducació respecte la malaltia, poder evitar les recaigudes i a la vegada disminuir la sobrecàrrega emocional dels familiars.

VII. BIBLIOGRAFIA.

VII. BIBLIOGRAFIA.

Achim AM i Lepage M. (2005). Episodic memory-related activation in schizophrenia: meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 187, 500-509.

Addington J i Addington D. (1997). Attentional vulnerability indicators in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, 23, 197-204.

Addington J i Addington D. (2000). Neurocognitive and social functioning in schizophrenia: a 2.5 year follow-up study. *Schizophrenia Research*, 44, 47-56.

Aleman A, Hijman R, de Haan EHF i Kahn RS. (1999). Memory Impairment in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1358-1366.

American Psychiatric Association. (1968). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Second Edition. Washington DC, American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association. (1995). *DSM-IV Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Barcelona: Editorial Masson.

American Psychiatric Association. (2002). *DSM-IV-TR Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Barcelona: Editorial Masson.

Amminger GP, Pape S, Rock D, Roberts SA, Ott SL, Squires-Wheeler E, Kestenbaum C i Erlenmeyer-Kimling L. (1999). Relationship between childhood behavioral disturbance and later schizophrenia in the New York High-Risk Project. *The American Journal of Psychiatry*, 156(4): 525-30.

Andreasen NC i Olsen S. (1982). Negative vs positive schizophrenia. Definition and validation. *Archives of General Psychiatry*, 39, 789-794.

Andreasen NC (1984a). Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa City, The University of Iowa.

Andreasen NC (1984b). Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Iowa City, The University of Iowa.

Andreasen NC (1985a). Positive vs negative schizophrenia: a critical evaluation. *Schizophrenia Bulletin*, 11, 380-389.

Andreasen i Grove (1986). Thought, language, and communication in schizophrenia: diagnosis and prognosis. *Schizophrenia Bulletin*, 12 (3), 348-359.

Andreasen N, Rezaei K, Alliger R, Swyze V, Flaum M, Kirchner P, Cohen G i O'Leary D. (1992). Hypofrontality in Neuroleptic-Naive Patients and in Patients With Chronic Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 49, 943-958.

AnnFaerden, Elizabeth Ann Barrett, Ragnar Nesvåg, Svein Friis, Arnstein Finset, Stephen R.Marder, Joseph Ventura, Ole A.Andreassen, Ingrid Agartz i Ingrid Melle.(2013). Apathy, poor verbal memory and male gender predict lower psychosocial functioning one year after the first treatment of psychosis. *Psychiatry Research*, 210(1): 55-61.

Appels M, Sitskoorn M, Westers P, Lems E i Khan R. (2003). Cognitive dysfunctions in parents of schizophrenic patients parallel the deficit found in patients. *Schizophrenia Research*, 63, 285-293.

Arias B, Gastó C, Catalán R, Gutiérrez B, Pintor L i Fañanás L. (2001). The 5-HT_{2A} Receptor Gene 102T/C Polymorphism Is Associated With Suicidal Behavioral in Depressed Patients. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* 105, 801-804.

Asarnow R, Nuechterlein K, Fogelson D, Subotnik K, Payne D, Russell A, Asamen J, Kuppinger H i Kendler K. (2001). Schizophrenia and Schizophrenia-Spectrum Personality Disorders in the First-Degree Relatives of Children With Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58, 581-588.

Baddeley Alan. (2003). *Working memory: Looking Back and Looking Forward*. *Nature Reviews, Neuroscience*, volum 4.

Balanzá V, Batalla I, Benabarre A, Colom F, Daban C, Goikolea JM, González L, Martínez-Aran A i Mur M. (2005). *Trastornos Cognitivos en las psicosis*". Madrid: Aula Médica.

Barrantes-Vidal N, Chun CA, Min-Germeys I i Kwapil TR. (2013). Psychometric schizotypy predicts psychotic-like, paranoid and negative symptoms in daily life. *Journal of Abnormal Psychology* 122(4), 1077-1087.

Barrantes-Vidal N, Gross GM, Sheinbaum T, Mitjanavila M, Ballespí S, Kwapil TR. (2013). Positive and negative schizotypy are associated with prodromal and schizophrenia-spectrum symptoms. *Schizophrenia Research*, 145 (1-3), 50-55.

Barrantes-Vidal N, Lewandowski KE i Kwapil TR. (2010). Psychopathology, social adjustment and personality correlates of schizotypy clusters in a large nonclinical sample. *Schizophrenia Research*, 122 (1-3), 219-225.

Barrantes-Vidal N, Aguilera M, Campanera S, Fatjó-Vilas M, Guitart M, Miret S, Valero S i Fañanás L. (2007). *Working memory* in siblings of schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 95, 70-75.

Barrantes-Vidal N, Chun CA, Myin-Germeys I i Kwapil TR. (2013). Psychometric schizotypy predicts psychotic-like, paranoid, and negative symptoms in daily life. *Journal of Abnormal Psychology*, 122 (4), 1077-1087.

Baykara B, Gencer Ö, Ilkin Z i Miral S. (2008). Neurocognitive Features of the Frontal Lobe in Parents of Autistic Children. *Turkish Journal of Psychiatry*, 19 (3), 1-9.

Becker HE, Nieman DH, Wiltink S, Dingemans PM, Van de Fliert JR, Velthorst E, de Haan L, Van Amelsvoort TA i Linszen DH. (2010). Neurocognitive functioning before and after the first psychotic episode: does psychosis result in cognitive deterioration?. *Psychological Medicine*, 40 (10), 1599-1606.

Belloch, A, Sansín, B. i Ramos, F. (1995). *Manual de Psicopatología* (Volumen 2). Madrid: McGraw-Hill/ Interamericana de España.

Benedet MJ i Alejandro MA. (1998). *TAVEC. Test de aprendizaje verbal España-Complutense*. Madrid: TEA

Benet-Martínez V i John OP. (1998). Los Cinco Grandes across cultures and ethnic groups: multitrait multimethod analyses of the Big Five in Spanish and English. *Journal of Personality and Social Psychology*, 75: 729-50.

Benton AL. (1945). A visual retention test for clinical use. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 54: 212-6.

Benton AL. (1968). Differential behavioral effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia*, 6: 53-60.

Benton AL i Hamsher K. (1989). *Multilingual Aphasia Examination*. Iowa City, AJA Associates.

Berberian A., Trevisan B., Moriyama T., Montiel JM., Oliveira JA., Seabra A. (2009). Working memory assessment in schizophrenia and its correlation with executive function ability. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 31 (3): 219-26.

Berg EA. (1948). A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *The Journal of General Psychology*, 39: 15-22.

Bertisch H, Li D, Hoptman MJ i Delisi LE. (2010). Heritability estimates for cognitive factors and brain white matter integrity as markers of schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatry Genetics*. 153B (4): 885-94.

Bilder RM, Mukherjee S, Rieder RO, Pandurangi AK. (1985). Symptomatic and neuropsychological components of defect states. *Schizophrenia Bulletin*, 11, 409-419.

Blanchard J i Neale J. (1994). The Neuropsychological Signature of Schizophrenia: Generalized or Differential Deficit?. *American Journal of Psychiatry*, 151: 40-8.

Blyler CR, Gold JM, Iannone VN, Buchanan RW. (2000). Short form of the WAIS-III for use with patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 46, 209-215.

Bodnar M, Malla A, Joobar R i Lepage M. (2008). Cognitive markers of short-term clinical outcome in first-episode psychosis. *The British Journal of Psychiatry*, 193: 297-304.

Bonner-Jackson A, Grossman L, Harrow M i Rosen C. (2010). Neurocognition in schizophrenia: A 20-year multi-follow-up of the course of processing speed and stored Knowledge. *Comprehensive Psychiatry*, 51(5): 471-79.

Bowie CR, Leung WW, Reichenberg A, McClure MM, Patterson TL, Heaton RK i Harvey PD. (2008). Predicting schizophrenia patients real world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures. *Biological Psychiatry* 63: 505-11.

Brand N i Jolles J. (1985). Learning and retrieval rate of words presented auditorily and visually. *The Journal of General Psychology*, 112(2): 201-10.

Braff DL, Greenwood TA, Swerdlow NR, Light GA, Schork NJ i Investigators of the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. (2008). Advances in endophenotyping schizophrenia. *World Psychiatry*, 7: 11-8.

Broadbent DE. (1954). The role of auditory localization in attention and memory span. *Journal of Experimental Psychology*, 47(3): 191-6.

Buchanan RW i Heinrichs DW. (1989). The Neurological Evaluation Scale (NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 27: 335-50. (Adapt esp: Gurpegui M i Pérez L. 1994).

Buckley P, Buchanan R, Tamminga C i Schulz C. (2000). Schizophrenia Research: A Progress Report, Summarizing Proceedings of the 1999 International Congress on Schizophrenia Research. *Schizophrenia Bulletin*, 26 (2): 411-19.

Buschke H. (1973). Selective reminding for analysis of memory and learning. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 12(5): 543-50.

California Verbal Learning Test Adult version. CVLT .(1987). The Psychological Corporation. United States of America.

Cannon T, Zorrilla L, Shtasel, Gur R E, Gur R C, Marco E, Moberg P i Price R A. (1994). Neuropsychological Functioning in Siblings Discordant for Schizophrenia and Healthy Volunteers. *Archives of General Psychiatry*, 51: 651-61.

Cannon T, Bearden C. Hollister M, Rosso I, Sánchez L i Hadley T. (2000). Childhood Cognitive Functioning in Schizophrenia Patients and Their Unaffected Siblings: A Prospective Cohort Study. *Schizophrenia Bulletin*, 26 (2): 379-93.

Cannon T, Huttunen M, Lonnqvist J, Tuulio-Henriksson A, Pirkola T, Glahn D, Finkelstein J, Hietanen M, Kaprio J i Koskenvuo M. (2000). The Inheritance of Neuropsychological Dysfunction in Twins Discordant for Schizophrenia. *American Journal of Human Genetic*, 67: 369-82.

Cannon T, Rosso I, Hollister M, Bearden C, Sánchez L i Hadley T. (2000). A Prospective Cohort Study of Genetic and Perinatal Influences in the Etiology of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 26 (2): 351-66.

Carlson, N. (1993). *Fisiología de la conducta*. Primera edición. Barcelona: Editorial Ariel.

Carter J., Bizzell J., Kim C., Bellion C., Carpenter K., Dichter G. i Belger A. (2010). Attention Deficits in Schizophrenia- Preliminary Evidence Of Dissociable Transient and Sustained Deficits. *Schizophrenia Research*, 122 (1-3): 104-12.

Chambon V, Franck N, Koechlin E, Fakra E, Ciuperca G, Azorin JM i Farrer C. (2008). *Brain*, 131: 962-70.

Chan RCK, Wang Y, Wang L, Chen EYH, Manschreck TC, Li Z-J, Yu X i Gong Q-Y. (2009). Neurological Soft Signs and Their Relationships to Neurocognitive Functions: A ReVisit with the Structural Equation Modeling Design.

Chen W, Liu S, Chang C, Lien Y, Chang Y i Hwu H. (1998). Sustained Attention Deficit and Schizotypal Personality Features in Nonpsychotic Relatives of Schizophrenic Patients. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1214-1220.

Chen E, Wong A, Chen R i Au J. (2001). Stroop interference and facilitation effects in first-episode schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 48, 29-44.

Chen W, Chang C-H, Liu S, Hwang T i Hwu H-G. (2004). Sustained Attention Deficits in Nonpsychotic Relatives of Schizophrenia Patients: A Recurrence Risk Ratio Analysis. *Biological Psychiatry*, 55, 995-1000.

Chen L-S, Rice T, Thompson P, Barch D et Csernansky J. (2009). Familial aggregation of clinical and neurocognitive features in siblings pairs with and without schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 111, 159-166.

Compton MT, Bollini AM, McKenzie ML, Kryda AD, Rutland J, Weiss PS, Bercu Z, Esterberg ML i Walker EF. (2007). Neurological soft signs and minor physical anomalies in patients with schizophrenia and related disorders, their first-degree relatives, and non-psychiatric controls. *Schizophrenia Research*, 94(1-3): 64-73.

Conklin H, Curtis C, Calkins M i Iacono W. (2005). *Working memory* functioning in schizophrenia patients and their first-degree relatives: cognitive functioning shedding light etiology. *Neuropsychologia*, 43, 930-942.

Contributions to Neuropsychological Assessment. A Clinical Manual. Second Edition. Oxford University Press. (1994). New York Oxford.

Cooper JE, Kendell RE i Gurland BJ (1972). Psychiatric diagnosis in New York and London. Oxford, Oxford University Press.

Corcoran R, Mercer G i Frith C. (1995). Schizophrenia, symptomatology and social inference: Investigating “theory of mind” in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 17, 5-13.

Cornblatt B, Risch N, Faris G, Friedman D i Erlenmeyer-Kimling L. (1988). The Continuous Performance Test, Identical Pairs Version (CPT-IP): I. New Findings About Sustained Attention in Normal Families. *Psychiatry Research*, 26, 223-238.

Cornblatt B, Lenzenweger M, Erlenmeyer-Kimling. (1989). The Continuous Performance Test, Identical Pairs Version: II. Contrasting attentional Profiles in Schizophrenic and Depressed Patients. *Psychiatry Research*, 29, 65-85.

Cornblatt B. i Keilp J. (1994). Impaired Attention, Genetics, and the Pathophysiology of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 20, 31-46.

Cosculluela A, Andrés A. i Tous JM. (1992). Inteligencia y velocidad o eficiencia del proceso de información. *Anuario de Psicología*, 52: 67-77.

Crow TJ (1980). Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process?. *British Medical Journal*, 280: 66-8.

Crow TJ (1985). The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophrenia Bulletin*, 11: 471-86.

Cuesta M, Peralta V i Zarzuela A. (1998). Illness duration and neuropsychological impairments in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 33: 141-50.

Cuesta M, Peralta V i Zarzuela A. (2000). Reappraising insight in psychosis. *The British Journal of Psychiatry*, 177: 233-40.

Davies, A. (1968). The influence of age on Trial Making test performance. *Journal of Clinical Psychology*, 24: 96-8.

De Gracia Dominguez M, Viechtbauer W, Simons CJP, Van Os J i Krabbendam L. (2009). Are Psychotic Psychopathology and Neurocognition Orthogonal? A Systematic Review of Their Associations. *Psychological Bulletin*, 135 (1): 157-71.

De Haan Lieuwe, Linszen DH, Lenior ME, Doderlein de Win E i Gorsira R. (2003). Duration of Untreated Psychosis and Outcome of Schizophrenia: Delay in Intensive Psychosocial Treatment Versus Delay in Treatment With Antipsychotic Medication. *Schizophrenia Bulletin*, 29 (2): 341-48.

Del Ser T., González-Montalvo J-I, Martínez-Espinosa S., Delgado-Villapalos i Bermejo F. (1997). Estimation of Premorbid Intelligence in Spanish People with the Word Accentuation Test and Its Application to the Diagnosis of Dementia. *Brain and Cognition*, 33, 343-356.

Derogatis L. (1977). *The SCL-90-R manual I: Administration, scoring and procedures*. Baltimore, Clinical Psychometric Research.

Derogatis LR i Melisaratos N. (1983). The Brief Symptom Inventory: an introductory report. *Psychological Medicine*, 13: 595-605.

Dickinson D i Gold J. (2008). Less Unique Variance Than Meets the Eye: Overlap Among Traditional Neuropsychological Dimensions in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34 (3), 423-434.

Dollfus S, Lombardo C, Bénali K, Halbecq I, Abadie P, Marié R-M, Brazo P. (2002). Executive/attentional cognitive functions in schizophrenic patients and their parents: a preliminary study. *Schizophrenia Research*, 53, 93-99.

Doody GA, Götz M, Johnstone EC, Frith CD i Cunningheam Owens DG. (1998). Theory of mind and psychoses. *Psychological Medicine*, 28, 397-405.

Drury VM, Robinson EJ i Birchwood M. (1998). "Theory of mind" skills during an acute episode of psychosis and following recovery. *Psychological Medicine*, 28, 1101-1112.

Dunn LB, Palmer BW, Appelbaum PS, Saks ER, Aarons GA i Jeste DV. (2007). Prevalence and correlates of adequate performance on a measure of abilities related to decisional capacity: differences among three standards for de MACCAT-CR in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 89 (1-3), 110-118.

Edwards J i McGorry P. (2004). *La intervención precoz en la psicosis*. Madrid: Fundación para la Investigación y Tratamiento de la Esquizofrenia y otras Psicosis.

Egan M, Goldberg T, Gscheidle T, Weirich M, Rawlings R, Hyde T, Bigelow L i Weinberger D. (2001). Relative Risk for Cognitive Impairments in Siblings of Patients with Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 50, 98-107.

Egan MF i Goldberg (2003). Intermediate cognitive phenotypes associated with schizophrenia. *Methods in Molecular Medicine*, 77, 163-197.

Elena I. Ivleva, Daphna Shohamy, Perry Mihalakos, David W. Morris, Thomas Carmody, and Carol A. Tamming. (2012). Memory generalization is selectively altered in the psychosis dimension. *Schizophrenia Research*, 138(1): 74–80.

Ehlis AC, Herrmann MJ, Pauli P, Stoeber G, Pfulmann B i Fallgatter AJ. (2007). Improvement of prefrontal brain function in endogenous psychoses under atypical antipsychotic treatment. *Neuropsychopharmacology*, 32 (8): 1669-77.

Elvevag B, Weinberger D, Suter J i Goldberg T. (2000). Continuous Performance Test and Schizophrenia: A Test of Stimulus-Response Compatibility, *Working memory*, Response Readiness, or None of the Above?. *American Journal of Psychiatry*, 157, 772-780.

Erlenmeyer-Kimling L i Cornblatt B. (1984). Biobehavioral risk factors in children of schizophrenic parents. *Journal of autism and developmental disorders*, 14(4): 357-74.

Erlenmeyer-Kimling L, Golden R i Cornblatt B. (1989). A Taxometric analysis of Cognitive and Neuromotor Variables in Children at Risk for Schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 98 (3), 203-208.

Erlenmeyer-Kimling L i Cornblatt BA. (1992). A summary of attentional findings in the New York High-Risk Project. *Journal of Psychiatric Research*, 26(4): 405-26.

Erlenmeyer-Kimling L, Rock D, Roberts S, Janal M, Kestenbaum M, Cornblatt B, Adamo U i Gottesman I. (2000). Attention, Memory and Motor Skills as Childhood Predictors of Schizophrenia-Related Psychosis: The New York High-Risk Project. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1416-1422.

Estévez-González A, García-Sánchez C i Junqué C. (1997). La atención: una compleja función cerebral. *Revista de Neurología*, 25 (148), 1989-1997.

Estrada G, Fatjó-Vials M, Muñoz MJ, Pulido G, Miñano MJ; Toledo E, Illa JM, Martín M, Miralles ML, Miret S, Campanera S, Bernabeu C, Navarro ME i Fañanás L. (2011). Cannabis use and age at onset of psychosis: further evidence of interaction with COMT Val58Met polymorphism. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 123 (6), 485-492.

Fañanás L. (2002). Genetic foundations of vulnerability to depression. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 25 (Suppl 3), 21-42.

Fañanás L, Van Os J, Hoyos C, McGrath J, Mellor C i Murray R. (1996). Dermatoglyphic a-b ridge count as a possible marker for developmental disturbance in schizophrenia: replication in two samples. *Schizophrenia Research*, 20, 307-314.

Faraone S, Seidman L, Kremen W, Pepple J, Lyons M i Tsuang M. (1995). Neuropsychological Functioning Among the Nonpsychotic Relatives of Schizophrenic Patients: A Diagnostic Efficiency Analysis. *Journal of Abnormal Psychology*, 104(2), 286-304.

Faraone S, Seidman L, Kremen W, Pepple J, Toomey R i Tsuang M (1999). Neuropsychological Functioning Among the Nonpsychotic Relatives of Schizophrenic

Patients: A 4-Year Follow-Up Study. *Journal of Abnormal Psychology*, 108(1), 176-181.

Faraone S, Green A, Seidman L i Tsuang M. (2001). “Schizotaxia”: Clinical Implications and New Directions for Research. *Schizophrenia Bulletin*, 27(1), 1-18.

Fatjó-Vilas M, Gourion D, Campanera S, Movaffak F, Levy-Rueff M, Navarro ME, Chayet M, Miret S, Krebs MO, Fañanás L. (2008). New evidences of gene and environment interactions affecting prenatal neurodevelopment in schizophrenia-spectrum disorders: a family dermatoglyphic study. *Schizophrenia Research*, 103 (1-3), 209-217.

Fatjó-Vilas M, Papiol S, Estrada G, Bombín I, Peralta V, Rosa A, Parellada M, Miret S, Martín M, Lázaro L, Campanera S, Muñoz MJ, Lera S, Arias B, Navarro ME, Castro-Fornieles J, Cuesta MJ, Arango C i Fañanás L. (2011). Dysbindin Q1-1 Gene Contributes Differentially to Early- and adult-Onset Forms of Functional Psychosis. *American Journal of medical genetics Neuropsychiatric Genetics*, 156B (3), 322-333.

Filbey FM, Touloupoulou T, Morris RG, McDonald C, Bramon E, Walshe M i Murray RM. (2008). Selective attention deficits reflect increased genetic vulnerability to schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 101(1-3): 169-75.

Fine C, Lumsden J i Blair RJR. (2001). Dissociation between “theory of mind” and executive functions in a patient with early left amygdala damage. *Brain*, 124, 287-298.

First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams JB, Benjamin LS. (1997). *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II)*. Washington DC, American Psychiatric Press.

Fiszdon JM, Fanning JR, Johannesen JK i Bell MD. (2013). Social cognitive deficits in scchizophrenia and their relationship to clinical and functional status. *Psychiatry Research*, 205 (1-2): 25-29.

Foster Green M. (1998). *Schizophrenia from a Neurocognitive Perspective*. United States of America: Allyn & Bacon.

Foster Green M, Kern RS, Braff DL i Mintz J. (2000). Neurocognitive Deficits and Functional Outcome in Schizophrenia: Are We Measuring the “Right Stuff?”. *Schizophrenia Bulletin*, 26(1), 119-136.

Frangou S., Hadjulis M. i Vourdas A. (2008). The Maudsley Early Onset Schizophrenia Study: Cognitive Function Over a 4-Year Follow-Up Period. *Schizophrenia Bulletin*, 34 (1), 52-59.

Frith C i Corcoran R. (1996). Exploring “theory of mind” in people with schizophrenia. *Psychological Medicine*, 26, 521-530.

Frommann I, Pukrop R, Brinkmeyer J, Bechdolf A, Ruhrmann S, Berning J, Decker P, Riedel M, Möller HJ, Wölwer W, Gaebel W, Klosterkötter J, Maier W i Wagner M. (2011). Neuropsychological Profiles in Different At-Risk States of Psychosis: Executive Control Impairment in the Early-and Additional Memory Dysfunction in the Late-Prodromal State. *Schizophrenia Bulletin*, 37 (4), 861-873.

Fuller RLM, Schultz SK i Andreasen NC. (2003). The symptoms of schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger D. Schizophrenia, second edition. Oxford, Blackwell Publishing, 25-33.

Fuster Joaquín (2001). The Prefrontal Cortex-An Update: Time Is of the Essence. *Neuron*, 30, 319-333.

Galderisi S, Davidson M, Kahn RS, Mucci A, Boter H, Gheorghe MD, Rybakowski JK, Libiger J, Dollfus S, López-Ibor JJ, Peuskens J, Hranov LG, Fleischhacker WW i EUFEST grup. (2009). Correlates of cognitive impairment in first episode schizophrenia: The EUFEST study. *Schizophrenia Research*, 115, 104-114.

Galletly CA, MacFarlane A i Clark R. (2007). Impaired updating of *working memory* in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, 63, 265-274.

Gazzaniga MS. (1987). Perceptual and attentional processes following callosal section in humans. *Neuropsychologia*, 25(1A): 119-33.

Gillig PM i Sanders R. (2011). Higher Cortical Functions: Attention and Vigilance. *Innovations in Clinical Neuroscience*, 8 (1): 43-6.

Gochman P, Greenstein D, Sporn A, Gogtay N, Nicolson R, Keller A, Lenane M, Brookner F i Rapoport J. (2004). Childhood onset schizophrenia: familial neurocognitive measures. *Schizophrenia Research*, 71: 43-7.

Gold JM, Wilk CM, McMahon RP, Buchanan RW i Luck SJ. (2003). *Working memory* for visual features and conjunctions in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 112(1): 61-71.

Gold S, Arndt S, Nopoulos P, O'Leary D. i Andreasen N. (1999). Longitudinal Study of Cognitive Function in First-Episode and Recent-Onset Schizophrenia. *American Journal Psychiatry*, 156: 1342-1348.

Goldberg TE., Weinberger DR., Pliskin NH, Berman KF i Podd MH. (1989). Recall memory deficit in schizophrenia. A possible manifestation of prefrontal dysfunction. *Schizophrenia Research*, 2 (3): 251-57.

Goldberg TE i Weinberger DR. (1995). Thought disorder, *working memory* and attention: interrelationships and the effects of neuroleptic medications. *International Clinical Psychopharmacology* 10(3): 99-104.

Goldberg X, Fatjó-Vilas M, Muñoz MJ, Campanera S, Miret S, Miñano MJ, Aguilera M, Miralles ML, Navarro ME, Lázaro L, Guitart M, Barrantes-Vidal N i Fañanás L. (2012). Increased familiarity of intellectual deficits in early-onset schizophrenia spectrum disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 13: 493-500.

Golden C. (1978). *STROOP. Test de Colores y Palabras*. TEA Ediciones.

Goldman-Rakic PS (1987). Motor control function of the prefrontal cortex. *Ciba Foundation Symposium*, 132: 187-200.

Goldman-Rakic PS (1994). *Working memory* dysfunction in schizophrenia. *Journal Neuropsychiatry Clinical Neuroscience* 6: 348-57.

González-Blanch C, Crespo-Facorro B, Álvarez-Jiménez M, Rodríguez-Sánchez JM, Pelayo-Terán JM, Pérez-Iglesias R, Vázquez-Barquero JL. (2007). Cognitive dimensions in first-episode schizophrenia spectrum disorders. *Journal of Psychiatric Research* 41: 968-77.

Gooding DC, Braun JG i Studer JA. (2006). Attentional network task performance in patients with schizophrenia-spectrum disorders: evidence of a specific deficit. *Schizophrenia Research* 88(1-3): 169-78.

Gottesman I. i Gould T. (2003). The endophenotype concept in Psychiatry: etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160: 636-45.

Gourion D, Goldberger C, Bourdel MC, Bayle FJ, Millet B, Olie JP i Krebs MO. (2003). Neurological soft-signs and minor physical anomalies in schizophrenia: differential transmission within families. *Schizophrenia Research*, 63(1-2):181-7.

Gur, R E, Nimgaonkar V, Almasy L, Calkins M, Ragland J D, Pogue-Geile M, Kanes S, Blangero J i Gur R C. (2007). Neurocognitive Endophenotypes in a Multiplex Multigenerational Family Study of Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 164: 813-19.

Gutiérrez B, Fañanás L, Arranz M, Vallés V, Guillamat R, Van Os J i Collier D. (1996). Allelic association analysis of the 5-HT_{2c} receptor gene in bipolar affective disorder. *Neuroscience Letters*, 212: 65-7.

Guy W. (1976). *Early Clinical Drug Evaluation (ECDEU). Assessment Manual*. Rockville, NIMH.

Guy JD, Majorski LV, Wallace CJ, Guy MP. (1983). The Incidence of Minor Physical Anomalies in Adult Male Schizophrenics. *Schizophrenia Bulletin*, 9 (4): 571-82.

Halligan, Peter W, Kischka U, Marshall J. (2003). *Handbook of clinical Neuropsychology*. First Edition. USA: Oxford University Press.

Halstead WC. (1947). *Brain and Intelligence*. Chicago: University of Chicago Press.

Hamilton JA. (1983). Development of interest and enjoyment in adolescence. Part I. Attentional capacities. *Journal of youth and adolescence*, 12(5):355-62.

Harris J, Adler L, Young D, Cullum M, Rilling L, Cicerello A, Intemann P i Freedman R. (1996). Neuropsychological dysfunction in parents of schizophrenics. *Schizophrenia Research*, 20: 253-60.

Harvey PD, Green MF, Bowie C i Loebel A. (2006). The dimensions of clinical and cognitive change in schizophrenia: evidence for independence of improvements. *Psychopharmacology*, 187: 356-63.

Harvey PD. (2013). *Cognitive Impairment in Schizophrenia Characteristics, Assessment and Treatment*. Cambridge University Press.

Hawkins KA, Addington J, Keefe RSE, Christensen B, Perkins DO, Zipurksy R, Woods SW, Miller TJ, Marquez E, Breier A. i McGlashan TH. (2004). Neuropsychological status of subjects at high risk for a first episode of psychosis. *Schizophrenia Research*, 67: 115-22.

Hazlett EA, Levine J, Buchsbaum MS, Silverman JM, New A, Sevin EM, Maldari LA i Siever LJ. (2003). Defficient attentional modulation of the startle response in patients with schizotypal personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, 160 (9): 1549-53.

Heaton RK. (1981). *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa: Psychological Assessment Resources.

Heaton R, Chelune G, Talley J, Kay G i Curtiss G. (1993). *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Revised Edition. PAR Psychological Assessment Resources.

Hendrickson DE i Hendrickson AE. (1980). The biological basis of individual differences in intelligence. *Personality and Individual Differences*, 1: 3-34.

Hendrickson DE. (1982). *The biological basis of intelligence*. In Eysenck, *A model for intelligence*. New York: Springer.

Hilti C, Delko T, Orosz A, Thomann K, Ludewig S, Geyer M, Vollenweider F, Feldon J i Cattapan-Ludewig K. (2010). Sustained Attention and Planning Deficits but Intact Attentional Set-Shifting in Neuroleptic-Naïve First-Episode Schizophrenia Patients. *Neuropsychobiology*, 61: 79-86.

Hirsch, S. & Weinberger, D. (2003). *Schizophrenia*. Second Edition. Great Britain: Blackwell Science.

Hoff A., Sakuma M., Wieneke M., Horon R., Kushner M. i DeLisi L. (1999). Longitudinal Neuropsychological Follow-Up Study of Patients With First-Episode Schizophrenia. *American Journal Psychiatry*, 156: 1336-41.

Hoff A. i Kremen W. (2002). Is there a cognitive phenotype for schizophrenia: the nature and course of the disturbance in cognition? *Current opinion in Psychiatry*, 15: 43-8.

Hoff A, Svetina C, Maurizio A, Crow T, Spokes K i DeLisi L. (2005). Familial Cognitive Deficits in Schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics*, 133B, 43-49.

Horan W, Braff D, Nuechterlein K, Sugar C, Cadenhead K, Calkins M, Dobie D, Freedman R, Greenwood T, Gur R E, Gur R. C, Light G, Mintz J, Olincy A, Radant A, Schork N, Seidman L, Siever L, Silverman J, Stone W, Swerdlow N, Tsuang D, Tsuang M, Turetsky B i Green M. (2008). Verbal *Working memory* Impairments in Individuals with Schizophrenia and Their First-Degree Relatives: Findings From the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 103 (1-3), 218-228.

Husted JA, Lim S, Chow EWC, Greenwood C i Bassett AS. (2009). Heritability of Neurocognitive Traits in Familial Schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics, Neuropsychiatric Genetics*, Part B 150B:845-853.

Ivleva EI, Shohamy D, Mihalakos P, Morris DW, Carmody T i Tamminga CA. (2012). Memory generalization is selectively altered in the psychosis dimension. *Schizophrenia Research*, 138(1): 74-80.

Jablensky A. (2010). The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12(3), 271-287.

Jarrold C, Butler D, Cottington E i Jimenez F. (2000). Linking Theory of Mind and Central Coherence Bias in Autism and in the General Population. *Developmental Psychology*, 36 (1), 126-138.

Junqué C. i Barroso J. (1995). *Neuropsicología*. Madrid: Editorial Síntesis.

Junqué C. i Jódar M. (1990). Velocidad de procesamiento cognitivo en el envejecimiento. *Anales de psicología*, 1990, 6 (2), 199-207.

Kaplan & Sadock's (2000). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Seventh Edition. USA: Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock, Lippincott Williams & Wilkins.

Kay SR, Fiszbein A. i Opler LA (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13: 261-76. (Adapt esp: Peralta V, Cuesta MJ. 1994).

Keefe R, Silverman J, Roitman S, Harvey P, Duncan A, Alroy D, Siever L, Davis K i Mohs R. (1994). Performance of Nonpsychotic Relatives of Schizophrenic Patients on Cognitive Tests. *Psychiatry Research*, 53, 1-12.

Keefe R, Bilder R, Harvey P, Davis S, Palmer B, Gold J, Meltzer H, Green M, Miller D, Canive J, Adler L, Manschreck T, Swartz M, Rosenheck R, Perkins D, Walker T, Stroup TS, McEvoy J i Lieberman J. (2006). Baseline Neurocognitive Deficits in the CATIE Schizophrenia Trial. *Neuropsychopharmacology*, 31, 2033-2046.

Keefe RS i Fenton WS. (2007). How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment?. *Schizophrenia Bulletin*, 33, 912-920.

Kendell RE, Cooper JE, Gurlay AJ, Copeland JR, Sharpe L i Gurland BJ. (1971). Diagnostic criteria of American and British psychiatrists. *Archives of General Psychiatry*, 25, 123-130.

Kendler KS, Lieberman JA i Walsh D. (1989). The Structured Interview for Schizotypy (SIS): a preliminary report. *Schizophrenia Bulletin*, 15: 559-71.

Kern RS, Nuechterlein KH, Green MF, Baade LE, Fenton WS, Gold JM, Keefe RS, Mesholam-Gately R, Mintz J, Seidman LJ, Stover E, Marder SR. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 2: co-norming and standardization. *American Journal of Psychiatry*, 165: 214-20.

Kessler J, Markowitsch HJ i Bast-Kessler C. (1987). Memory of alcoholic patients, including Korsakoff's, tested with a Brown-Peterson paradigm. *Archiv für Psychologie*, 139(2): 115-32.

Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenney PD, Alphas LD, Carpenter WT, Jr. (1989). The Schedule for the Deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 30: 119-23.

Knowles E., David A. S. i Reichenberg A. (2010). Processing Speed Deficits in Schizophrenia: Reexamining the Evidence. *American Journal of Psychiatry*, 167, 828-835.

Kolb B i Whishaw IQ. (1983). Performance of schizophrenic patients on tests sensitive to left or right frontal, temporal, or parietal function in neurological patients. *The Journal of nervous and mental disease*, 171(7): 435-43.

Kolb B i Whishaw I. (2006). *Neuropsicología Humana*. 5a edición. Madrid. Editorial Panamericana.

Krabbendam L, Arts B, van Os J i Aleman A. (2005). Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review. *Schizophrenia Research*, 80 (2-3), 137-149.

Krabbendam L, Marcelis M, Delespaul P, Jolles J and Van Os J. (2001). Single or Multiple Familial Cognitive Risk Factors in Schizophrenia?. *American Journal of Medical Genetics*, 105, 183-188.

Kravariti E., Morgan K., Fearon P., Zanelli J., Lappin J., Dazzan P., Morgan C., Doody G., Harrison G., Jones P., Murray R. and Reichenberg A. (2009). Neuropsychological functioning in first-episode schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 195, 336-345.

Kremen W, Seidman L, Pepple J, Lyons M, Tsuang M i Faraone S. (1994). Neuropsychological Risk Indicators for Schizophrenia: A review of Family Studies. *Schizophrenia Bulletin*, 20(1): 103-19.

Kremen W, Faraone S, Seidman L, Pepple J i Tsuang M (1998). Neuropsychological Risk Indicators for Schizophrenia: a preliminary study of female relatives of schizophrenic and bipolar probands. *Psychiatry Research*, 79: 227-40.

Kurtz M, Ragland D, Bilker W, Gur R i Gur R. (2001). Comparison of the continuous performance test with and without *working memory* demands in healthy controls and patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 48: 307-16.

Kurtz M., Seltzer J., Ferrand J. I Wexler B. (2005). Neurocognitive Function in Schizophrenia at a 10-Year Follow-Up: A Preliminary Investigation. *CNS Spectrums*, 10 (4): 277-280.

Lam BY, Raine A i Lee TM (2014). The relationship between neurocognition and symptomatology in people with schizophrenia: social cognition as the mediator. *BMC Psychiatry*, 14:138.

Laurent A, Saoud M, Bougerol T, Amato T, Anchisi A, Biloa-Tang M, Dalery J i Rochet T. (1999). Attentional deficits in patients with schizophrenia and in their non-psychotic first-degree relatives. *Psychiatry Research*, 89, 147-159.

Leeson V.C., Robbins T.W., Franklin C., Harrison M., Harrison I., Ron M. A., Barnes T.R.E. and Joyce E.M. (2009). Dissociation of long-term verbal memory and fronto-executive impairment in first-episode psychosis. *Psychological Medicine*, 1-10.

Leeson V.C., Barnes T., Harrison M., Matheson E., Harrison I., Mutsatsa S., Ron M. and Joyce E. (2010). The Relationship Between IQ, Memory, Executive Function and Processing Speed in Recent-Onset Psychosis: 1-Year Stability and Clinical Outcome. *Schizophrenia Bulletin*, 36 (2): 400-9.

Lenzenweger M i Dworkin R. (1998). *Origins and Development of Schizophrenia: advances in experimental psychopathology*. Washington: American Psychological Association.

Lezak M. (1995). *Neuropsychological Assesment*. Third Edition. New York: Oxford University Press.

Liddle PF (1987). The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *British Journal of Psychiatry*, 151, 145-151.

Liddle PF, Morris DL (1991). Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *British Journal of Psychiatry*, 158: 340-45.

Light GA, Swerdlow NR, Rissling AJ, Radant A, Sugar CA, Sprock J, Pela M, Geyer MA, Braff DL. (2012). Characterization of Neurophysiologic and Neurocognitive Biomarkers for Use in Genomic and Clinical Outcome Studies of Schizophrenia. *PLoS ONE*, 7(7).

Lipp O, Siddle D i Arnold S. (1994). Psychosis Proneness in a non-clinical sample: a multiexperimental study of "Attentional Malfunctioning". *Personality and Individual Differences*, 17 (3): 405-24.

Liu S-K, Hsieh M-H, Huang T-J, Liu C-M, Liu C-C, Hua M-S, Chen WJ, Hwu H-G. (2006). Patterns and Clinical Correlates of Neuropsychologic Deficits in Patients with Schizophrenia. *Journal Formosan Medical Association*, 105(12): 978-91.

Loring DW i Meador KJ. (1999). *INS Dictionary of Neuropsychology*. New York: Oxford University Press.

Luck S i Gold J. (2008). The Construct of Attention in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 64 (1):34-9.

Luria AR (1975). *Atención y memoria*. Barcelona: Martínez-Roca, 1986.

Luria AR i Majovski LV. (1979). A frontal lobe syndrome due to a cerebrovascular accident affecting the corpus callosum. *Clinical Neuropsychology*, 1(1).

Lyons M, Toomey R, Seidman L, Kremen W, Faraone S i Tsuang M. (1995). Verbal Learning and Memory in Relatives of Schizophrenics: Preliminary Findings. *Biological Psychiatry*, 37, 750-753.

Maier W, Franke P, Hain C, Kopp B, Rist F. (1992). Neuropsychological indicators of the vulnerability to schizophrenia. *Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 16, 703-715.

Margari F, Petruzzelli MG, Lecce PA, Todarello O, De Giacomo A, Lucarelli E, Martinelli D i Margari L. (2011). Familial liability, obstetric complications and childhood development abnormalities in early onset schizophrenia: a case control study. *BMC Psychiatry*, 11:60.

Marneros A, Deister A, Rohde A. (1992). Validity of the negative/positive dichotomy for schizophrenic disorders under long-term conditions. *Schizophrenia Research*, 7, 117-123.

Martínez A. (1998). *¿Has visto cómo llora un cerezo? Pasos hacia una antropología de la esquizofrenia*. Barcelona: Departament d'Antropologia Cultural i Història d'Amèrica i Àfrica. Universitat de Barcelona.

Mateer C. i Williams D. (1991). Effects of frontal lobe injury in childhood. *Developmental Neuropsychology*, 7:359-76.

Mazza M, De Risio A, Surian L, Roncone R i Casacchia. (2001). Selective impairments of theory of mind in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 47: 299-308.

Mc Grath J, Welham J, Scott J, Varghese D, Degenhardt L, Reza Hayatbakksh M, Alari R, Williams GM, Bor W, Najman JM. (2010). Association Between Cannabis Use and Psychosis-Related Outcomes Using Sibling Pair Analysis in a Cohort of Young Adults. *Archives of General Psychiatry*, 67 (5),

McNeil T i Cantor-Graae E. (2000). Minor physical anomalies and obstetric complications in schizophrenia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 34 (suppl.), S65-S73.

Meda S, Bhattarai M, Morris N, Astur R, Calhoun V, Mathalon D, Kiehl K i Pearlson G. (2008). An fMRI study of *working memory* in first-degree unaffected relatives of schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 104 (1-3): 85-95.

Mesholam-Gately R, Giuliano A, Goff K, Faraone S i Seidman L. (2009). Neurocognition in First-Episode Schizophrenia: A Meta-Analytic Review. *Neuropsychology*, 23 (3): 315-336.

Mesulam MM. (1990). Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Annals of neurology*, 28(5): 597-613.

Mesulam MM. (1990). Schizophrenia and the brain. *The New England journal of medicine*, 322(12): 842-5.

Mhalla A, Boussaïd N, Gassab L, Gaha L, Mechri A. (2013). Minor neurological and physical anomalies in patients with first-episode psychosis. *Encéphale*, 39 (3): 149-54.

Mirsky, AF. (1989). The neuropsychology of attention: Elements of a complex behavior. (chapter). *Integration theory and practice in clinical neuropsychology*. England: Ellen Perceman.

Mirsky A, Ingraham L i Kugelmass S. (1995). Neuropsychological Assessment of Attention and Its Pathology in the Israeli Cohort. *Schizophrenia Bulletin*, 21 (2): 193-204.

Mitropoulou V, Harvey PD, Zegarelli G, New AS, Silverman JM i Siever LJ. (2005). Neuropsychological Performance in Schizotypal Personality Disorder: Importance of Working memory. *American Journal of Psychiatry*, 162: 1896-1903.

Myles-Worsley M i Coon H. (1997). Genetic and developmental factors in spontaneous selective attention: a study of normal twins. *Psychiatry Research*, 71: 163-74.

Mohamed S, Paulsen J, O'Leary D, Arndt S i Andreasen N. (1999). Generalized Cognitive Deficits in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 56: 749-54.

Moller P i Husby R. (2000). The Initial Prodrome in Schizophrenia: Searching for Naturalistic Core Dimensions of Experience and Behavior. *Schizophrenia Bulletin*, 26 (1): 217-32.

Morrens M, Hulstijn W i Sabbe B. (2007). Psychomotor slowing in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 33 (4): 1038-53.

Murray RM, O'Callaghan E, Castle DJ i Lewis SW. (1992). A Neurodevelopmental Approach to the Classification of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 18 (2): 319-32.

Nuechterlein K, Dawson M i Green M. (1994). Information-processing abnormalities as neuropsychological vulnerability indicators for schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 90 (384): 71-9.

Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF i Heaton RK. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 72: 29-39.

Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, Baade LE, Barch DM, Cohen JD, Essock S, Fenton WS, Frese FJ, Gold JM, Goldberg T, Heaton RK, Keefe RS, Kraemer H, Mesholam-Gately R, Seidman LJ, Stover E, Weinberger DR, Young AS, Zalcman S i Marder SR. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *American Journal of Psychiatry*, 165: 203-13.

Obiols J, Clos M, Corberó E, García-Domingo M, De Trinchería I i Domènech E. (1992). Sustained attention deficit in young schizophrenic and schizotypic men. *Psychological Reports*, 71: 1131-36.

Obiols J, García-Domingo M, De Trinchería I i Domènech E. (1993). Psychometric schizotypy and sustained attention in young males. *Personality and Individual Differences*, 14 (2): 381-84.

Obiols JE, Serrano F, Barrantes N, Garcia-Marimon M, Gras S, Bosch E, Caparrós B i Carandell F. (1997). Frontal Dysfunction and Psychosis Proneness in CPT-linked Vulnerable Adolescents. *Person Individual Differences*, 23: 677-83.

Obiols J. (2001). *Neurodesarrollo y esquizofrenia. Aproximaciones actuales*. Barcelona: Psiquiatria Editores.

Oie M i Rishovd Rund B. (1999). Neuropsychological Deficits in Adolescent-Onset Schizophrenia Compared With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Americal Journal of Psychiatry*, 156: 1216-22.

Oie M., Sundet K. i Rund B. R. (2010). Neurocognitive Decline in Early-Onset Schizophrenia Compared with ADHD and Normal Controls: Evidence From a 13-Year Follow-up Study. *Schizophrenia Bulletin*, 36 (3): 557-65.

Ojeda N, Peña J, Schretlen DJ, Sánchez P, Aretouli E, Elizagárate E, Ezcurra J i Gutiérrez M. (2012). Hierarchical structure of the cognitive processes in schizophrenia: the fundamental role of processing speed. *Schizophrenia Research*, 135 (1-3): 72-8.

Oosthuizen P, Emsley R, Niehaus D i Koen L. (2008). The multidimensional assessment of psychopathology in mood and psychotic disorders. A proposal for Axis II in DSM-IV/ICD-11. *African Journal of Psychiatry*, 11(4): 260-63.

Ott SL, Spinelli S, Rock D, Roberts S, Amminger GP i Erlenmeyer-Kimling L. (1998). The New York High-Risk Project: social and general intelligence in children at risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 31 (1): 1-11.

Palmer BW, Savla GN, Fellows IE, Twamley EW, Jeste DV i Lacro JP. (2010). Do people with schizophrenia have differential impairment in episodic memory and/or working memory relative to other cognitive abilities?. *Schizophrenia Research*, 116 (2-3): 259-65.

Parellada M, Boada L, Fraguas D, Reig S, Castro-Fornieles J, Moreno D, González-Pinto A, Otero S, Rapado-Castro, Graell M, Baeza I i Arango C. (2011). Trait and State Attributes of Insight in First Episode of Early-Onset Schizophrenia and Other Psychoses: A 2-Year Longitudinal Study. *Schizophrenia Bulletin*, 37 (1): 38-51.

Pardo P, Knesevich MA, Vogler G, Pardo JV, Towne B, Cloninger R i Posner M. (2000). Genetic and State Variables of Neurocognitive Dysfunction in Schizophrenia: A Twin Study. *Schizophrenia Bulletin*, 26 (2): 459-77.

Park S, Holzman P, Goldman-Rakic P. (1995). Spatial Working memory Deficits in the Relatives of Schizophrenia Patients. *Archives of General Psychiatry*, 52: 821-28.

Peña-Casanova J, Gramunt N i Gich J. (2004). *Test Neuropsicológicos. Fundamentos para una neuropsicología clínica basada en evidencias*. Barcelona. Editorial Masson.

Peralta V, Cuesta MJ i de Leon J (1995). Positive and negative symptoms/syndromes in schizophrenia: reliability and validity of different diagnostic systems. *Psychological Medicine*, 25: 43-50.

Peralta V, Cuesta MJ i Farre C. (1997). Factor structure of symptoms in functional psychoses. *Biological Psychiatry*, 42(9): 806-15.

Perkins DO, Leserman J, Jarskog LF, Graham K, Kazmer J, Lieberman JA. (2000). Characterizing and dating the onset of symptoms in psychotic illness: the Symptom Onset in Schizophrenia (SOS) inventory. *Schizophrenia Research* 44: 1-10. (Adapt esp: Rofes L i Peralta V. 2001).

Perlstein WM, Carter CS, Noll DC i Cohen JD. (2001). Relation of Prefrontal Cortex Dysfunction to *Working memory* and Symptoms in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158: 1105-13.

Picard H, Amado I, Mouchet-Mages S, Olié JP i Krebs MO. (2008). The Role of the Cerebellum in Schizophrenia: an Update of Clinical, Cognitive and Functional Evidences. *Schizophrenia Bulletin*, 34 (1): 155-72.

Pickup G i Frith C. (2001). Theory of mind impairments in schizophrenia: symptomatology, severity and specificity. *Psychological Medicine*, 31: 207-20.

Pilowsky T, Yirmiya N, Arbelle S i Mozes T. (2000). Theory of mind abilities of children with schizophrenia, children with autism and normally developing children. *Schizophrenia Research*, 42: 145-55.

Posner MI, Petersen SE, Fox PT i Raichle ME. (1988). Localization of cognitive operations in the human brain. *Science*, 240(4859): 1627-31.

Prigatano GP. (1978). Wechsler Memory Scale: a selective review of the literature. *Journal of clinical psychology*, 34(4): 816-32.

Raine A, Reynolds C, Lencz T, Scerbo A, Triphon N i Kim D. (1994). Cognitive-Perceptual, Interpersonal and Disorganized Features of Schizotypal Personality. *Schizophrenia Bulletin*, 20(1): 191-201.

Raine A i Benishay D. (1995). The SPQ-B: A brief screening instrument for schizotypal personality disorder. *Journal of Personality Disorders* 9: 346-55.

Reitan RM i Wolfson D. (1993). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and clinical interpretation*. Tucson, AZ: Neuropsychology Press.

Rey A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. *Archives de Psychologie*, 28, 21.

Rey A. (1964). *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France.

Rey, A. (1987). *Test de copia de una Figura compleja de Rey*. Madrid: TEA ediciones.

Rich J, Troyer A, Bylsma F i Brandt J. (1999). Longitudinal Analysis of Phonemic Clustering and Switching During Word-List Generation in Huntington's Disease. *Neuropsychology*, 13 (4): 525-31.

Ríos-Lago M. (2008). Functional magnetic resonance and neuropsychology: basic concepts. *Radiologia*, 50(5): 351-65.

Roitman S, Cornblatt B, Bergman A, Obuchowski M, Mitropoulou V, Keefe R, Silverman J i Siever L. (1997). Attentional Functioning in Schizotypal Personality Disorder. *American Journal Psychiatry*, 154 (5): 655-60.

Rosso I, Bearden C, Hollister JM, Gasperoni T, Sanchez L, Hadley T i Cannon T. (2000). Childhood Neuromotor Dysfunction in Schizophrenia Patients and Their Unaffected Siblings: A Prospective Cohort Study. *Schizophrenia Bulletin*, 26(2): 367-78.

Rosvold HE, Mirsky AF, Sarason I, Bransome ED i Beck LH. (1956). A continuous performance test of brain damage. *Journal of Consulting Psychology*, 20(5): 343-50.

Ruiz-Vargas, J. (1987). *Esquizofrenia: un enfoque cognitivo*. Primera edición. Madrid: Alianza Editorial.

Rund B, Orbeck A i Landro N. (1992). Vigilance deficits in schizophrenics and affectively disturbed patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 86: 207-12.

Rund B, Melle I, Friis S, Larsen T, Midboe L, Opjordsmoen S, Simonsen E, Vaglum P i McGlashan T. (2004). Neurocognitive Dysfunction in First-Episode Psychosis: Correlates with Symptoms, Premorbid Adjustment, and Duration of Untreated Psychosis. *American Journal Psychiatry*, 161: 466-72.

Rybakowski J, Borkowska A, Czerski P i Hauser J. (2002). Eye movement disturbances in schizophrenia and a polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene. *Psychiatry Research* 113: 49-57.

Sahakian BJ i Owen AM. (1992). Computerized assessment in neuropsychiatry using CANTAB: discussion paper. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 85(7): 399-402.

Saoud M, Amato T, Gutknecht, Triboulet P, Bertaud J-P, Marie-Cardine M, Daléry J i Rochet T. (2000). Neuropsychological Deficit in Siblings Discordant for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 26(4): 893-902.

Sarfati Y i Hardy-Baylé MC. (1999). How do people with schizophrenia explain the behaviour of others? A study of theory of mind and its relationship to thought and speech disorganization in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 29: 613-20.

Sarfati Y, Hardy-Baylé MC, Brunet E i Widlöcher. (1999). Investigating theory of mind in schizophrenia: influence of verbalization in disorganized and non-disorganized patients. *Schizophrenia Research*, 37: 183-90.

Sarfati Y. (2000). Déficit en théorie de l'esprit dans la schizophrénie: Relecture clinique et revue des arguments expérimentaux. *Revue canadienne de psychiatrie*, 45: 363-68.

Sartorius N, Shapiro R, Kimura M i Barrett K. (1972). WHO International pilot study of schizophrenia. *Psychological Medicine*, 2: 422-25.

Sattler Jerome M. (2001). *Assessment of children. Cognitive Applications*. San Diego: Jerome M. Sattler Publisher. Fourth Edition.

Saykin A, Gur RC, Gur RE, Mozley D, Mozley L H, Resnick S, Kester B i Stafiniak P. (1991). Neuropsychological Function in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 48: 618-24.

Schreiber H, Rothmeier J, Becker W, Jürgens R, Born J, Stolz-Born G, Westphal KP, Kornhuber HH. (1995). Comparative assessment of saccadic eye movements, psychomotor and cognitive performance in schizophrenics, their first-degree relatives and control subjects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 91: 195-201.

Schuepbach D., Hill S.K., Sanders R. D., Hell D., Keshavan M. i Sweeney J. (2004). Early Treatment-Induced Improvement of Negative Symptoms Predicts Cognitive Functioning in Treatment-Naïve First Episode Schizophrenia: A 2-Year Followup. *Schizophrenia Bulletin*, 30 (4): 837-48.

Seidman L, Giuliano A, Smith C, Stone W, Glatt S, Meyer E, Faraone S, Tsuang M and Cornblatt B. (2006). Neuropsychological Functioning in Adolescents and young Adults at Genetic Risk for Schizophrenia and Affective Psychoses: Results from the Harvard and Hillside Adolescent High Risk Studies. *Schizophrenia Bulletin*, 32 (3): 507-24.

Seidman L, Giuliano A, Meyer E, Addington J, Cadenhead K, Cannon T, McGlashan T, Perkins D, Tsuang M, Walker E, Woods S, Bearden C, Christensen B, Hawkins K, Heaton R, Keefe R, Heinssen R i Cornblatt B. (2010). Neuropsychology of the Prodrome to Psychosis in the NAPLS Consortium. *Archives of General Psychiatry*, 67 (6): 578-88.

Selva-Vera G, Balanzá-Martínez V, Salazar-Fraile J, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Correa P, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R. (2010). The switch from conventional to atypical antipsychotic treatment should not be based exclusively on the presence of cognitive deficits. A pilot study in individuals with schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 10:47.

Shallice T. (1984). *From neuropsychology to mental structure*. Cambridge: Cambridge University Press.

Shakow D. (1979). *Adaptation in schizophrenia. The theory of segmental set*. New York: Wiley.

Sharma T i Harvey P. (2001). *Cognition in Schizophrenia. Impairments, Importance and Treatment Strategies*. New York: Oxford University Press.

Sitskoorn M, Aleman A, Ebisch S, Appels M i Kahn R. (2004). Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 71: 285-95.

Smith TE, Hull JW, Israel LM i Willson DF. (2000). Insight, Symptoms and Neurocognition in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 26 (1): 193-200.

Spreen O i Strauss E. (1991). *A compendium of neuropsychological tests*. New York: Oxford University Press.

Sprong M, Schothorst P, Vos E, Hox J i van Engeland H. (2007). Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* 191: 5-13.

Squire LR. (1992). Declarative and nondeclarative memory: multiple brain systems supporting learning and memory. *Journal of cognitive neuroscience*, 4(3): 232-43.

Squires-Wheeler E, Friedman D, Amminger P, Skodol A, Looser-Ott S, Roberts S, Pape S i Erlenmeyer-Kimling L. (1997). Negative and Positive Dimensions of Schizotypal Personality Disorder. *Journal of Personality Disorders*, 11 (3): 285-300.

Strauss JS, Carpenter WT, Bartko JJ (1974). The diagnosis and understanding of schizophrenia. Part III. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophrenia Bulletin*, 61-69.

Stroop JR. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18: 643-62.

Stuss DT, Benson DF. (1986). *The Frontal Lobes*. University of Michigan: Raven Press.

Suhr J. (1997). Executive functioning deficits in hypothetically psychosis-prone college students. *Schizophrenia Research*, 27: 29-35.

Szöke A, Trandafir A, Dupont M.E, Méary A, Schürhoff F. i Leboyer M. (2008). Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 192: 248-257.

Szöke A, Méary A, Ferchiou A, Trandafir A, Leboyer M i Schürhoff F. (2009). Correlations between cognitive performances and psychotic or schizotypal dimensions. *European Psychiatry*, 24 (4): 244-250.

Tiffin J. (1968). *Purdue Pegboard examiner manual*. Chicago: Science Research Associates.

Toomey R, Faraone S, Seidman L, Kremen W, Pepple J i Tsuang M. (1998). Association of neuropsychological vulnerability markers in relatives of schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 31: 89-98.

Toulopoulou T, Picchioni M, Rijdsdijk F, Hua-Hall M, Ettinger U, Sham P, Murray R. (2007). Substantial Genetic Overlap Between Neurocognition and Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 64 (12): 1348-55.

Townsend LA, Norman RM. (2004). Course of cognitive functioning in first episode schizophrenia spectrum disorders. *Expert review of neurotherapeutics*, 4 (1): 61-8.

Trandafir A, Méary A, Schürhoff F, Leboyer M i Szöke. (2006). Memory tests in first-degree adult relatives of schizophrenic patients: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 81: 217-26.

Troyer A, Moscovitch M i Winocur G. (1997). Clustering and Switching as Two Components of Verbal Fluency: Evidence From Younger and Older Healthy Adults. *Neuropsychology*, 11: 138-46.

Tsuang M, Stone W, Tarbox S i Faraone S. (2002). An integration of schizophrenia with schizotypy: identification of schizotaxia and implications for research on treatment and prevention. *Schizophrenia Research*, 54: 169-75.

Tuulio-Henriksson A, Haukka J, Partonen T, Varilo T, Paunio T, Ekelund J, Cannon T, Meyer J i Lönnqvist J. (2002). Heritability and Number of Quantitative Trait Loci of Neurocognitive Functions in Families with schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics*, 114: 483-90.

Vallés V, Van Os J, Guillamat R, Gutiérrez B, Campillo M, Gento P i Fañanás L. (2000). Increased morbid risk for schizophrenia in families of in-patients with bipolar illness. *Schizophrenia Research*, 42: 83-90.

Vallejo J. (1991). *Introducción a la psicopatología y la psiquiatría*. Tercera edición. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas.

Van den Bosch R, Rombouts R i Van Asma M. (1996). What Determines Continuous Performance Task Performance?. *Schizophrenia Bulletin*, 22 (4): 643-51.

Van Os J, Fañanás L, Cannon M, Macdonald A i Murray R. (1997). Dermatoglyphic Abnormalities in Psychosis: A Twin Study. *Biological Psychiatry*, 41: 624-26.

Van Os J. (2000). Commentary on "A Default Analysis for Schizophrenia Research". *Schizophrenia Bulletin*, 26 (1): 163-64.

Verdejo-García A, Lawrence A i Clark. (2008). Impulsivity as a vulnerability marker for substance-abuse disorders: Review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32 (4): 777-810.

Vollema M i Postma B. (2002). Neurocognitive Correlates of Schizotypy in First Degree Relatives of Schizophrenia Patients. *Schizophrenia Bulletin*, 28 (3), 367-377.

Voglmaier M, Seidman L, Niznikiewicz M, Shenton M, McCarley R i Dickey C. (2000). Verbal and Nonverbal Neuropsychological Test Performance in Subjects With Schizotypal Personality Disorder. *American Journal Psychiatry*, 157, 787-793.

WAIS-III. Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos-III. (2001).Manual técnico. TEA Ediciones. Madrid.

Waldrop MF, Pedersen FA, Bell RQ (1968). Minor physical anomalies and behavior in preschool children. *Child development*, 39: 391-400.

Wang Ya, Chan R, Cui J, Deng Y, Huang J, Huijie L, Yan C, Xu T, Ma Z, Hong X, Li Z, Shi H i Shum D. (2010). Prospective memory in non-psychotic first-degree relatives of parents with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 179, 285-290.

Wechsler, David. (1987). WMS-R. Wechsler Memory Scale-Revised. The Psychological Corporation.. United States of America.

WMS-III. Escala de memoria WMS-III. (2004). Barcelona: TEA Ediciones.

Willinger U, Heiden A, Meszaros K, Formann A i Aschauer H. (2002). Maternal bonding behavior in schizophrenia and schizoaffective disorder, considering premorbid personality traits. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 36, 663-668.

Wilson Barbara A. (1985). *The Rivermead behavioural memory test RBMT*. England: Thames Valley Test Company.

Wood J i Grafman J. (2003). Human Prefrontal Cortex: Processing and Representational Perspectives. *Nature Reviews Neuroscience*, 4 (2), 139-147.

World Health Organization. (1965). *ICD-8 International Classification of Diseases*. World Health Organization.

World Health Organization. (1973). Report of the International Pilot Study of Schizophrenia, Vol I. Genève, World Health Organization.

World Health Organization. (1992). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Diagnostic Criteria for Research*. Geneva: World Health Organization.

Zabala A, Rapado M, Arango C, Robles O, de la Serna E, González C, Rodríguez-Sánchez JM, Andrés P, Mayoral M i Bombín I. (2010). Neuropsychological functioning in early-onset first-episode psychosis: comparison of diagnostic subgroups. *European archives of Psychiatry and Clinical neuroscience*, 260 (3), 225-233.

Zanelli J., Reichenberg A., Morgan K., Fearon P., Kravariti E., Dazzan P., Morgan C., Zanelli C., Demjaha A., Jones P. and Doody G. (2010). Specific and Generalized Neuropsychological Deficits: A comparison of Patients With Various First-Episode Psychosis Presentations. *American Journal Psychiatry*, 167, 78-85.

ÍNDIX DE TAULES I FIGURES

TAULES

- Taula 1. Enumeració de símptomes positius i negatius presents en la psicosi, d'acord amb Crow (1980).....pàg. 11
- Taula 2. Criteris diagnòstics DSM-IV-TR per esquizofrènia.....pàg. 14
- Taula 3. Classificació dels instruments d'avaluació de l'atenció seguint el model de Lezak (1995).....pàg. 21
- Taula 4. Resum de les característiques sociodemogràfiques de la mostra.....pàg. 60
- Taula 5. Funcions cognitives avaluades, dominis cognitius on es classifiquen i test administrat.....pàg. 64
- Taula 6. Bateria Neuropsicològica.....pàg. 72
- Taula 7. Valors mitjos (\bar{x}) i desviació estàndard (d.e.) en la mostra de pacients i valors d'aquests mateixos dominis descrits en població general segons els manuals.....pàg.82
- Taula 8. Anàlisi de correlació entre el quocient intel·lectual (QI) i l'edat d'inici del símptomes clínics, el temps de psicosi no tractada (DUP) i escolaritat.....pàg. 93
- Taula 9. Correlació entre atenció, quocient intel·lectual, edat dels primers símptomes, DUP, escolaritat i sexe.....pàg. 93
- Taula 10. Correlació entre memòria verbal immediata, edat d'inici dels primers símptomes, DUP, escolaritat, sexe.....pàg. 94
- Taula 11. Correlació entre memòria demorada, edat , escolaritat, DUP i QI.....pàg.95
- Taula 12. Correlació entre fluïdesa verbal fonèmica, edat d'inici dels símptomes, DUP, escolaritat, sexe i QI.....pàg. 96
- Taula 13. Correlació entre fluïdesa verbal semàntica, edat d'inici dels símptomes, DUP, QI, fluïdesa fonèmica, escolaritat i sexe.....pàg. 96
- Taula 14. Correlació entre atenció sostinguda, edat d'inici dels primers símptomes, escolaritat, QI i DUP.....pàg. 97

Taula 16. Correlació entre dimensió psicopatològica i rendiment en intel·ligència.....	pàg. 98
Taula 17. Correlació entre dimensió psicopatològica i rendiment en atenció.....	pàg. 98
Taula 18. Correlació entre dimensió psicopatològica i rendiment en memòria immediata.....	pàg. 99
Taula 19. Correlació entre dimensió psicopatològica i memòria verbal demorada.....	pàg. 99
Taula 20. Correlació dimensió psicopatològica i fluència fonèmica.....	pàg. 100
Taula 21. Correlació entre dimensió psicopatològica i fluïdesa semàntica.....	pàg. 100
Taula 22. Correlació entre dimensions psicopatològiques i atenció sostinguda.....	pàg. 101
Taula 23. Rendiment cognitiu en pacients amb o sense assistència a CD/HD.....	pàg. 103
Taula 24. Proves cognitives i valors mig obtinguts en una cohort de pacients, en un primer episodi a temps 0 i als tres anys de seguiment.....	pàg. 105
Taula 25. Anàlisi entre SNM i rendiment cognitiu.....	pàg. 107
Taula 26. Correlació entre AFM i rendiment cognitiu.....	pàg. 108
Taula 27. Correlació entre complicacions obstètriques, signes neurològics menors i anomalies físiques menors, amb el rendiment en quocient intel·lectual.....	pàg. 109
Taula 28. Correlació entre complicacions obstètriques, signes neurològics menors, anomalies físiques menors i rendiment en atenció.....	pàg. 110
Taula 29. Correlació entre complicacions obstètriques, signes neurològics menors, anomalies físiques menors i rendiment en memòria verbal immediata.....	pàg. 110
Taula 30. Correlació entre complicacions obstètriques, signes neurològics menors, anomalies físiques menors i rendiment en memòria verbal demorada.....	pàg. 111

Taula 31. Correlació entre complicacions obstètriques, signes neurològics menors, anomalies físiques menors i rendiment en fluïdesa verbal semàntica.....	pàg. 112
Taula 32. Correlació entre complicacions obstètriques, signes neurològics menors, anomalies físiques menors i rendiment en fluïdesa verbal fonèmica.....	pàg. 112
Taula 33. Correlació entre complicacions obstètriques, signes neurològics menors, anomalies físiques menors i rendiment en atenció sostinguda.....	pàg. 113
Taula 34. Correlació entre complicacions obstètriques, signes neurològics menors, anomalies físiques menors i rendiment en velocitat de processament de la informació.....	pàg. 113
Taula 35. Correlació entre SNM i rendiment cognitiu en germans dels pacients.....	pàg. 114
Taula 36. Correlació entre AFM i rendiment cognitiu en els Germans dels pacients.....	pàg. 115
Taula 37. Correlació entre SNM i rendiment cognitiu en els pares dels pacients.....	pàg. 116
Taula 38. Correlació entre AFM i rendiment cognitiu en els pares dels pacients.....	pàg. 117
Taula 39. Descripció del rendiment cognitiu de pacients, pares, mares i germans pels dominis cognitius de la intel·ligència, atenció, memòria verbal i funcions executives.....	pàg. 118
Taula 40. Mitjana de rendiment de la mostra comparativa pel grup de pacients i germans segons els manuals dels test i la mitjana de rendiment comparatiu per la mostra de pares segons els manuals.....	pàg. 119
Taula 41. Comparació de mitjananes de rendiment entre pacients-germans i mitjana del GS.	pàg. 120
Taula 42. Comparació del rendiment cognitiu de pares amb el GS extret dels manuals dels test utilitzats.....	pàg. 121
Taula 43. Correlació intrafamiliar per cada domini cognitiu.....	pàg. 122

Taula 44. Rendiment cognitiu i trets de personalitat esquizotípic, en pacients.....pàg. 125

Taula 45. Rendiment cognitiu i trets de personalitat esquizotípic, en mares.....pàg. 126

Taula 46. Rendiment cognitiu i trets de personalitat esquizotípic, en pares.....pàg.128

Taula 47. Rendiment cognitiu i trets de la personalitat esquizotípic, en germans.pàg. 130

FIGURES

- Figura 1. Circuit còrtex-estriat-talàmic-cortical. OF: Còrtex orbito frontal; C: Caudat; GP: Globus pallidus; T: Tàlem. (1986) Alexander i cols.....pàg. 20
- Figura 2. Representació gràfica d'un tall coronal dels ganglis basal on es senyalen el nucli caudat, putamen i substància negra. (Brain Factor, A. Qui et al. 2008).....pàg. 24
- Figura 3. Lateral (A) i medial (B) il·lustra les Àrees de Brodman del orbitofrontal, dorsolateral prefrontal, prefrontal dorsolateral, prefrontal medial i el còrtex anterior cingulat. El còrtex orbitofrontal inclou les àrees de Brodman 11, 12 i 47. El còrtex prefrontal dorsolateral inclou les àrees de Brodman 8, 9, 10 i 46. El còrtex prefrontal ventrolateral inclou les àrees de Brodman 44 i 45. El còrtex prefrontal medial inclou les àrees de Brodman 8, 9, 10, 11 i 12. El còrtex anterior cingulat inclou les àrees de Brodman 24 i 32. Extret de Psychiatry Research: Neuroimaging. Yang i Raine, 2009.....pàg. 28
- Figura 4. La figura mostra una visió de tres plans segmentada i quantificada basada amb el mètode de Talairach Proportional Grid System. El color vermell mostra el lòbul frontal, el lòbul parietal (rosa) i les regions temporals (blau). El color verd superposada sobre la imatge de ressonància magnètica mostra la matèria grisa. Extret de Schizophrenia Bulletin, 2011 Reig S. et al.pàg. 28
- Figura 5. RM funcional durant una tasca d'stroop. A en pacients controls. B en pacients amb esquizofrènia. C diferències entre els dos grups. Extret de Reid et al. (2010).....pàg. 29
- Figura 6. Resonància Magnètica funcional durant una tasca de fluïdesa verbal. Extret de N. Bargalló i X. Setoani (2012).....pàg. 30
- Figura 7. Esquema del disseny de l'estudi on s'indica el número de pacients inclosos en cada fase. T0: Primera avaluació neuropsicològica en el moment de l'estabilitat clínica; RETEST: avaluació neuropsicològica als 3 anys de la primera valoració.....pàg. 53
- Figura 8. Histograma mostrant els valors de QI (WAIS-III) observats en els 40 pacients de primer episodi psicòtic inclosos en la mostra.....pàg. 74
- Figura 9. Histograma del domini cognitiu de l'atenció mesurat amb l'span visual directe de la WMS-R (pd) en els 40 pacients estudiats en la present investigació.....pàg. 75
- Figura 10. Gràfic del domini cognitiu de l'atenció mesurat amb el test CPT-IP en els 40 pacients estudiats en la investigació.....pàg. 76
- Figura 11. Gràfic del domini cognitiu de la memòria verbal mesurada amb l'escala de la WMS-R (històries lògiques, pd) en els 40 pacients.....pàg. 77

- Figura 12. Gràfic del domini cognitiu de la memòria verbal mesurada amb l'escala de la TAVEC (pd) en els 40 pacients.....pàg. 78
- Figura 13. Gràfic del domini cognitiu de la memòria visual mesurada amb el test de la Figura de Rey (pd) en els 40 pacients.....pàg. 79
- Figura 14. Gràfic del domini cognitiu de les funcions executives: fluència verbal semàntica, fluència verbal fonèmica i atenció sostinguda (span visual invers) en els 40 pacients estudiats.....pàg. 80

