



Estudio del flujo sanguíneo regional cerebral con $^{99\text{M}}\text{Tc}$ -ECD SPECT durante una tarea de activación frontal antes y después del tratamiento con risperidona en pacientes con esquizofrenia no tratados previamente con neurolépticos

Bernardo Martín Pardo Ayuso

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

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

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



Programa de doctorado de Medicina
Línea de investigación: Neurociencias clínicas y experimentales

**Estudio del flujo sanguíneo regional cerebral con ^{99m}Tc -ECD
SPECT durante una tarea de activación frontal antes y
después del tratamiento con risperidona en pacientes con
esquizofrenia no tratados previamente con neurolépticos**

Trabajo presentado por Bernardo Martín Pardo Ayuso
para optar al grado de Doctor,
con el visto bueno de la directora de la tesis: Maite Garolera i Freixa
y de la tutora: Carme Junqué Plaja

El presente estudio ha sido financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III, adscrito al Ministerio de Ciencia e Innovación del Gobierno de España (FIS 99/1083).

A mis padres

Agradecimientos

A la Dra. Maite Garolera Freixa, auténtica impulsora de este proyecto y de tantos otros que sólo ella es capaz de hacer posible, por concederme el privilegio de formar parte de él y confiarme la responsabilidad de llevarlo a término.

A la Dra. Carme Junqué Plaja, que al cabo de los años continuaba acordándose de la existencia de este proyecto, siempre prestando su inestimable apoyo a lo largo de nada menos que una década.

Al Dr. Manel Salamero Baró, por su aportación fundamental como guía en toda una etapa de la elaboración del presente trabajo, por su disponibilidad en todo momento, y por su apoyo en las circunstancias más difíciles.

A mi amiga, la Dra. Mar Ariza González, que siempre está ahí sin importar si pasaron cinco días o cinco años, por compartir su experiencia y por su auxilio en los momentos de pánico.

A Francesc Xavier Farrés Buisán, fundamental en el inicio de este trabajo de investigación, por tantas horas invertidas en lo que probablemente fue su parte más ingrata.

Al Dr. Xavier Pavía i Segura, Consultor del Servei de Medicina Nuclear de l'Hospital Clínic de Barcelona, por su soporte técnico, imprescindible para la elaboración de la parte experimental de este trabajo.

A Isabel de María, Ferran Aliaga, Vicenç Vallés y Luis Delgado, por su colaboración en la parte clínico-asistencial de nuestro estudio.

A los integrantes del Servicio de Reprografía del Programa Prelaboral del Parc Sanitari Sant Joan de Deu, por su inestimable ayuda en el momento en que era más necesaria y urgente.

A Olga González Aliaga, por tantas razones, que resulta imposible enumerarlas todas aquí, pero muy especialmente por su paciencia y su comprensión durante los momentos en los que la elaboración de esta tesis doctoral fue más ardua y absorbente.

Por la misma razón, a todos los miembros del equipo técnico de la Unida de Subagudos del Parc Sanitari Sant Joan de Deu.

A Elisabet Pertegás Robert, por dar sentido a todas las cosas.

Y gracias, por último, a los pacientes del Hospital de Terrassa, que en momentos de gran dificultad personal dieron su consentimiento de forma totalmente desinteresada para participar en el estudio clínico que constituye el núcleo central de esta tesis doctoral. Prometemos, a cambio, seguir trabajando para intentar serles de alguna utilidad.

Abreviaturas

^{133}Xe:	Xenon 133
$^{99\text{m}}\text{Tc-ECD}$:	Tecnecio-99 metaestable etilen-cisteina-dímero
$^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$:	Tecnecio-99 metaestable hexametil-propilen-amino-oxima
ANCOVA:	Análisis de la covarianza
ANT:	Anterior
BA:	Area de Brodmann
CATIE:	Clinical Antipsychotic Trials in Intervention Effectiveness
CCA:	Córtex cingulado Anterior
CPF:	Córtex prefrontal
CPFDL:	Córtex prefrontal dorsolateral
CPT:	Continuous Performance Test
DOR:	Dorsal
DSM-IV:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - IV

DTI:	Diffusion Tensor Imaging
EUFEST:	European First Episode Schizophrenia Trial
FLEX:	Flexibilidad
FSCr:	Flujo sanguíneo cerebral regional
FWHM:	Full width at half maximum
GHQ-60:	General Health Questionnaire - 60
HD:	Hemisferio derecho
HI:	Hemisferio izquierdo
IP:	Índice de perfusión
m:	Media
mg.:	Miligramos
MBq:	Megabecquerels
NLP:	Neuroléptico
NMDT:	Núcleo medial dorsal del tálamo
n.s.:	no significativo
PET:	Positron emission tomography
fMRI:	Functional magnetic resonance imaging
PANSS:	Positive and Negative Syndrome Scale
PE:	Puntuación escalar
ROI:	Región de interés
ds:	desviación estándar
SPECT:	Single-photon emission computed tomography
SPM:	Statistical Parametric Mapping
TAC:	Tomografía axial Computarizada
TR:	Tiempo de reacción

TMT:	Trail Making Test
WAIS:	Wechsler Adults Intelligence Scale
WCST:	Wisconsin Card Sorting Test

Indice

	<u>Pág.</u>
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. El déficit cognitivo en la esquizofrenia	2
1.1.1. Déficit cognitivo y sintomatología clínica en la esquizofrenia	2
1.1.2. El patrón de déficit cognitivo en la esquizofrenia	4
1.1.3. El déficit de flexibilidad cognitiva en la esquizofrenia	11
<i>1.1.3.1. Las funciones ejecutivas y la flexibilidad cognitiva.</i>	11
<i>1.1.3.2. Formas de flexibilidad cognitiva y su evaluación.</i>	12
1.1.4. Déficit cognitivo y ajuste psicosocial en la esquizofrenia	15
1.2. Estudios de neuroimagen y correlatos neuroanatómicos y neurofuncionales del déficit cognitivo en la esquizofrenia.	16
1.2.1. Estudios de neuroimagen estructural.	16
1.2.2. Estudios de neuroimagen funcional.	20
<i>1.2.2.1. Neuroimagen funcional y el déficit en memoria episódica en la esquizofrenia</i>	20
<i>1.2.2.2. Neuroimagen funcional y el déficit ejecutivo en la esquizofrenia</i>	22

1.3. Efectos neuropsicológicos del tratamiento con risperidona en pacientes con diagnóstico de trastorno esquizofrénico	25
2. OBJETIVOS Y CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	29
2.1. Justificación y objetivos generales del estudio	29
2.2. Técnicas de neuroimagen empleadas	31
2.2.1. La SPECT como técnica para estudios de neuroactivación	31
2.2.2. Elección del trazador: ^{99m} Tc-ECD	36
2.3. Elección de la prueba de neuroactivación.	37
3. ESTUDIO I: PATRÓN DE FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL REGIONAL DURANTE LA REALIZACIÓN DE UNA TAREA DE FLEXIBILIDAD COGNITIVA	41
3.1. Objetivos	41
3.2. Métodos	41
3.2.1. Sujetos	41
3.2.2. Variables e instrumentación	43
3.2.2.1. <i>Índices de flujo sanguíneo cerebral regional. Tomografía Computarizada por emisión de fotón simple (SPECT)</i>	43
3.2.2.2. <i>Flexibilidad cognitiva. Batería para la Exploración de la Atención TAP.</i>	47
3.2.2.3. <i>Variables secundarias</i>	48
3.2.3. Análisis Estadístico	48

3.3. Resultados	49
3.4. Discusión	50
4. ESTUDIO II: PATRÓN DISFUNCIONAL DE FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL REGIONAL EN PACIENTES CON TRASTORNO ESQUIZOFRÉNICO DURANTE LA REALIZACIÓN DE UNA TAREA DE FLEXIBILIDAD COGNITIVA	53
4.1. Objetivos	53
4.2. Métodos	54
4.2.1. Sujetos	54
4.2.2. Variables e instrumentación	55
4.2.2.1. <i>Índices de flujo sanguíneo cerebral regional. Tomografía Computarizada por emisión de fotón simple (SPECT)</i>	55
4.2.2.2. <i>Flexibilidad cognitiva. Batería para la Exploración de la Atención TAP.</i>	55
4.2.2.3. <i>Variables secundarias</i>	55
4.2.3. Análisis Estadístico	56
4.3. Resultados	57
4.4. Discusión	58
5. ESTUDIO III: EFECTOS DEL TRATAMIENTO CON RISPERIDONA EN EL DÉFICIT DE FLEXIBILIDAD COGNITIVA Y EN EL PATRÓN DISFUNCIONAL DE FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL REGIONAL EN PACIENTES CON TRASTORNO ESQUIZOFRÉNICO	61
5.1. Objetivos	61

5.2. Métodos	62
5.2.1. Sujetos	62
5.2.2. Variables e instrumentación	62
5.2.2.1. <i>Tratamiento con un antipsicótico atípico</i>	62
5.2.2.2. <i>Índices de flujo sanguíneo cerebral regional. Tomografía Computarizada por emisión de fotón simple (SPECT)</i>	62
5.2.2.3. <i>Flexibilidad cognitiva. Batería para la Exploración de la Atención TAP.</i>	63
5.2.2.4. <i>Variables secundarias</i>	63
5.2.3. Análisis Estadístico	63
5.3. Resultados	66
5.3.1. Comparaciones entre grupos y entre condiciones experimentales	66
5.3.2. Estudio de correlaciones	67
5.3.3. Control de variables de confusión	68
5.3.4. Análisis cualitativo	70
5.4. Discusión	71
6. DISCUSIÓN GENERAL	75
6.1. Discusión general de los resultados del estudio	75
6.2. Significación clínica de la mejoría en el rendimiento cognitivo	80
6.3. Limitaciones del estudio	80
6.4. Conclusiones	82

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	83
8. ANEXO. Publicación: Improvement of cognitive flexibility and cingulate blood flow correlates after atypical antipsychotic treatment in drug-naïve patients with first-episode schizophrenia	113

1. Introducción

A lo largo de la presente introducción se realiza una breve exposición de los tópicos fundamentales relacionados con el objeto de estudio de este trabajo. Durante la exposición se hace especial hincapié en aquellos aspectos de cada ámbito que han motivado las decisiones metodológicas adoptadas para la realización del estudio que constituye su núcleo central.

Como punto de partida, se expone una breve caracterización del déficit cognitivo en la esquizofrenia, centrando la atención posteriormente en la alteración de las funciones ejecutivas y, más concretamente, en el déficit de flexibilidad cognitiva. Teniendo en cuenta que el sentido final del estudio de estas cuestiones no se encuentra en la posibilidad de alcanzar una mejoría del déficit cognitivo "per se", sino en la trascendencia de dicha mejoría de cara a la calidad de vida de los pacientes, hemos considerado adecuado finalizar esta primera parte abordando el tema de la relación entre la mejoría en el funcionamiento cognitivo de los pacientes con trastorno esquizofrénico y su nivel de autonomía y ajuste psicosocial.

A continuación se repasan los resultados obtenidos en los estudios de neuroimagen relacionados con los déficits cognitivos en la esquizofrenia y, finalmente, se resume la evidencia existente en cuanto a los beneficios del tratamiento con antipsicóticos atípicos sobre dichos déficits.

1.1. El déficit cognitivo en la esquizofrenia

1.1.1. Déficit cognitivo y sintomatología clínica en la esquizofrenia

Tradicionalmente se han distinguido en la esquizofrenia dos grandes grupos de síntomas, existiendo incluso clasificaciones de subtipos basadas en el predominio de uno de estos dos grupos. Se hace referencia a clínica positiva y negativa, refiriéndose la primera a los trastornos productivos, que están ausentes en el sujeto normal, mientras que los segundos se definen en términos de déficit conductual o funcional (First, Frances, & Pincus H.A., 2002).

La sintomatología positiva engloba básicamente delirios y alucinaciones. Dentro de la sintomatología negativa se encuentran los déficits emocionales y volicionales, así como algunas alteraciones del discurso que podrían relacionarse con la cognición, como la alogia, pero no se suele incluir dentro de esta categoría el amplio abanico de déficits cognitivos presentes en el trastorno (First et al., 2002). De modo que, habitualmente, se consideran los déficits cognitivos como una entidad separada del resto de sintomatología, ya sea positiva o negativa, hablándose entonces de sintomatología clínica por una parte y de déficit cognitivo por otra.

Sólo algunos autores consideran los déficits cognitivos como parte de los síntomas negativos (Bowins, 2011), lo cual parece congruente con la definición de los síntomas negativos como aquellos que se manifiestan en forma de déficit. Ciertamente, desde el punto de vista clínico la categorización clásica de los síntomas y déficits de la esquizofrenia puede considerarse arbitraria. Nosotros, sin embargo, hemos preferido mantener esta terminología tradicional, por considerarla de mayor consenso, usando el término de "síntomas negativos" para referirnos únicamente a los déficits emocionales, volicionales y del

discurso descritos en los manuales diagnósticos al uso, y considerando los déficits cognitivos como una entidad separada.

Las referencias a los déficits en el rendimiento cognitivo de los pacientes con trastorno esquizofrénico se encuentran ya presentes en las primeras descripciones de la enfermedad realizadas a principios de siglo XIX. Sin embargo, los científicos que aportaron estas primeras descripciones no prestaron a dichos déficits una atención fundamental (Goldberg, Weinberger, Berman, Pliskin, & Podd, 1987). Kraepelin habla de falta de eficiencia mental, pero no llega a detectar, por ejemplo, el déficit de memoria, considerando que esta última se encuentra preservada, y Bleuler llega, incluso, a considerar que todas las funciones cognitivas se encuentran básicamente preservadas en la esquizofrenia, y que las alteraciones en esta área son sólo manifestaciones secundarias a los síntomas de la enfermedad (Cuesta, Peralta, & Zarzuela, 2000).

En la actualidad, esta perspectiva ha sido ampliamente superada, las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia son un campo fundamental en el estudio del trastorno y existe un amplio acuerdo en cuanto a que los déficits cognitivos son una característica primaria de la enfermedad e independiente de otros tipos de síntomas (Penades, Boget, Salamero, Catarineu, & Bernardo, 2000; Obiols, 2001). Ello no significa, sin embargo, que no existan interacciones entre los síntomas clínicos y los déficits cognitivos. Se ha observado, por ejemplo, que la sintomatología positiva puede provocar un déficit de atención (Stip & Lussier, 1996), convirtiéndose en una variable de confusión cuando es de interés el estudio del déficit atencional. Pero existen también planteamientos teóricos bien argumentados que proponen justo lo contrario, es decir, que los síntomas positivos podrían ser secundarios a los cognitivos, que habitualmente son de aparición anterior (Bowins, 2011).

En resumen, la relación entre síntomas clínicos y déficits cognitivos, es todavía objeto de cierto debate. De cara al estudio actual de los déficits cognitivos es necesario, por tanto, tener en cuenta en los diseños experimentales el control de estos síntomas de cara a evaluar la posible influencia mutua, que podría actuar como variable de confusión en relación a las variables independientes propuestas a estudio.

1.1.2. El patrón de déficit cognitivo en la esquizofrenia

La existencia de déficits neuropsicológicos en los pacientes con esquizofrenia se ha documentado consistentemente en las investigaciones de los últimos 20 años. Existe una amplia coincidencia en la literatura en cuanto a que estos déficits son una característica propia de la enfermedad, ya presente antes de su debut, y que abarcan un amplia variedad de áreas cognitivas específicas (Kalkstein, Hurford, & Gur, 2010), incluyendo especialmente la atención, la velocidad de procesamiento, el aprendizaje y la memoria, y las funciones ejecutivas (memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, atención selectiva, inhibición de respuestas inadecuadas, fluencia verbal, entre otras), y en menor medida también otras áreas, como habilidades de lenguaje receptivo y expresivo, motoras, perceptivas o práxicas. Recientemente se ha insistido también en la relevancia del déficit en la denominada capacidad de "cognición social". La cognición social podría entenderse como una variable mediadora entre las variables cognitivas y el nivel de funcionamiento y ajuste psicosocial de los sujetos, útil en cuanto orienta cuáles podrían ser los focos de intervención más relevantes en los programas de rehabilitación, si bien los estudios meta-analíticos más recientes apuntan a que la varianza explicada por esta variable mediadora es limitada, siendo preciso continuar estudiando la relevancia de diversos factores pronósticos, y de otras posibles variables

mediadoras y moderadoras de cara a incrementar su valor predictivo y a identificar factores relevantes para la optimización de los programas terapéuticos (Schmidt, Mueller, & Roder, 2011).

En cuanto al curso longitudinal de los déficits cognitivos en la esquizofrenia, no existe un acuerdo absoluto al respecto. Se ha argumentado que estas discrepancias pueden ser debidas a que el curso de trastorno es heterogéneo como consecuencia de la existencia de diversos subtipos de la enfermedad (Huber, 1997; McGlashan, 1998), observándose un deterioro progresivo únicamente en el subtipo de los tradicionalmente denominados pacientes kraepelinianos (Keefe et al., 1991). Numerosos estudios parecen confirmar la hipótesis de la existencia de este subtipo con curso hacia el deterioro, aportando evidencia desde diferentes perspectivas, como diferencias neuroanatómicas o de tipo epidemiológico entre los pacientes con curso estable y los que muestran un deterioro progresivo (Bralet, Loas, Yon, & Marechal, 2002; Mitelman & Buchsbaum, 2007; Molina et al., 2010). Sin embargo, el curso hacia el deterioro parece ser característica de un grupo reducido de casos en comparación con la globalidad, ya que la mayoría de los estudios meta-analíticos apuntan hacia una estabilidad de los déficits observados tras el debut de la enfermedad (Rund, 1998; Townsend & Norman, 2004; Hoff, Svetina, Shields, Stewart, & DeLisi, 2005; Becker et al., 2010). Los escasos trabajos de meta-análisis que encuentran cierta ventaja de la hipótesis de deterioro progresivo señalan que dicha ventaja es reducida, apuntando además que el deterioro progresivo observado en algunos estudios puede ser debido a otros factores de riesgo de deterioro cognitivo y no a la propia enfermedad (Shah, Qureshi, Jawaid, & Schulz, 2011), o bien circunscriben dicho deterioro a la función específica de memoria verbal (Bozikas & Andreou, 2011).

Por último, de cara al estudio de los déficits en una función cognitiva aislada, resulta de interés conocer cuál es la estructura general del déficit cognitivo en la esquizofrenia. Un posible planteamiento sería la existencia de una estructura jerárquica de acuerdo a la cual el déficit cognitivo en dominios específicos sería consecuencia de un déficit cognitivo global. A favor de esta hipótesis se han propuesto modelos factoriales basados en los datos empíricos obtenidos a partir del rendimiento de los pacientes con trastorno esquizofrénico en distintas pruebas cognitivas (Wang et al., 2010; Dickinson, Goldberg, Gold, Elvevag, & Weinberger, 2010). Desde el planteamiento contrario, que supondría la alteración en la esquizofrenia de dominios cognitivos específicos sin afectación global, también podría postularse la existencia de una organización jerárquica, en la que el déficit en una función determinada sería la causa de la alteración del resto de funciones, en la línea de algunos de los modelos que se exponen a continuación. Finalmente, también desde la hipótesis de la alteración de dominios específicos sin afectación global, otros autores suponen una organización de tipo circular, como la propuesta por Mesulam (Mesulam, 1990), y aplicada por Brenner a la rehabilitación cognitiva (Brenner, Hodel, Roder, & Corrigan, 1992), en la que los procesos "botton-up" (funciones simples sustentan funciones complejas) coexisten con procesos "top-down" (funciones complejas organizan el funcionamiento de funciones básicas), en un procesamiento de la información basado en múltiples iteraciones en ambas direcciones.

Mucho más allá de este planteamiento general, desde distintas disciplinas, como la neuropsicología, la psicología básica desde el paradigma del procesamiento de la información, o la neurofisiología, se han desarrollado diversos modelos que pretenden explicar los déficits cognitivos de la esquizofrenia en su

globalidad. A continuación hacemos una breve descripción de los considerados como más relevantes (Cuesta et al., 2000; Reichenberg & Harvey, 2007).

Algunos autores sostienen que el déficit original del que se deriva todo el resto de alteraciones cognitivas de la esquizofrenia se encuentra en el mal funcionamiento de la memoria episódica (Cirillo & Seidman, 2003; Kremen, Seidman, Faraone, Toomey, & Tsuang, 2004). Las estructuras cerebrales implicadas serían fundamentalmente subcorticales, especialmente el hipocampo (Barch, 2005). Dado que gran parte de las funciones cognitivas alteradas en la esquizofrenia, como las ejecutivas, están relacionados con estructuras corticales, resulta cuando menos controvertido argumentar que dichas alteraciones puedan tener su origen en una estructura subcortical. Sin embargo, los autores argumentan que este déficit primario subcortical podría afectar al desarrollo de la función ejecutiva, debido a que el control frontal "top-down" de las funciones mnésicas fracasaría constantemente, dando lugar a la consolidación un funcionamiento ejecutivo alterado. La hipótesis es altamente especulativa, pero ha encontrado cierto apoyo empírico en estudios con animales, que muestran en sujetos con una lesión temprana del lóbulo temporal medial un desarrollo normal hasta la adolescencia, momento en el que aparecen alteraciones conductuales y cognitivas consideradas similares a los síntomas del trastorno esquizofrénico (Lipska, Jaskiw, & Weinberger, 1993; Lipska & Weinberger, 1994; Lipska et al., 1995).

Otros autores han postulado un papel central del déficit ejecutivo en la globalidad de las alteraciones cognitivas de la esquizofrenia. Destacamos la aportación de Frith (Frith, 1995), que ha planteado un modelo por el que asocia la sintomatología negativa y positiva con déficits de las funciones ejecutivas, intentando además mantener una coherencia con los datos de los

estudios de neuroimagen. En su modelo, ha señalado la existencia de dos rutas de acción, una para las acciones voluntarias (Objetivos-Planes, Intención voluntaria, Acción, Respuesta) y otra para las acciones automáticas (Percepción, Estímulo-Intención, Acción, Respuesta), y una tercera vía cerebral para una función cognitiva de tipo ejecutivo, que denomina de automonitorización. Lo importante del modelo es la afirmación de que los síntomas negativos se deben a una alteración en la producción de acciones voluntarias y los síntomas positivos con un déficit en la automonitorización, que relaciona con una red compleja de conexiones entre áreas temporales, frontales y del cíngulo.

Otro modelo propone que el déficit original de las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia se debe a la disfunción de la memoria de trabajo. Estas conceptualizaciones se basan, en gran medida, en los trabajos de sobre los correlatos neuroanatómicos de las funciones de codificación y recuperación de la información en primates (Goldman-Rakic, 1994). Los autores argumentan que el déficit en la capacidad de acceder y mantener "on line" la información podría ser la alteración cognitiva fundamental en la esquizofrenia, y que el resto de alteraciones atencionales o ejecutivas podrían ser explicadas en términos de memoria de trabajo, ya que la mayoría de las funciones atencionales y ejecutivas implican componentes de mantenimiento en el span de memoria y de manipulación de la información. Estas alteraciones contribuirían también a un déficit en la codificación de la información que explicarían las alteraciones en el funcionamiento de la memoria episódica.

Finalmente, aunque se trate más de teorías básicas neuroanatómicas que de modelos generales del déficit cognitivo en la esquizofrenia, creemos pertinente recordar los trabajos centrados en el estudio de los circuitos que relacionan estructuras

frontales con otras áreas corticales o subcorticales, y en la repercusión conductual que tienen sus alteraciones.

Un ejemplo clásico de este enfoque en el campo de la esquizofrenia es el concepto de "dismetría cognitiva" propuesto por Andreasen y otros autores, que supone una alteración en el funcionamiento de la circuitería fronto-talámico-cerebelar (Andreasen et al., 1999; Nopoulos, Ceilley, Gailis, & Andreasen, 1999; Kim et al., 2000; Sears, Andreasen, & O'Leary, 2000). Este modelo está en línea con la previa descripción de la circuitería frontoestriatal en el modelo animal. Desde una perspectiva algo distinta, Cummings retomó la descripción de los cinco circuitos fronto-subcorticales propuesta por Alexander y DeLong en 1986 (Alexander, DeLong, & Strick, 1986; Cummings, 1993). Los circuitos descritos son el motor, el oculomotor, el dorsolateral, el orbito-frontal lateral y el cingulado anterior. El autor explica con detalle las conexiones neuroanatómicas de cada uno de ellos pero, por no extendernos, sólo destacaremos su recorrido compartido, que incluye: córtex frontal - estriado - globo pálido - sustancia negra - tálamo - córtex frontal.

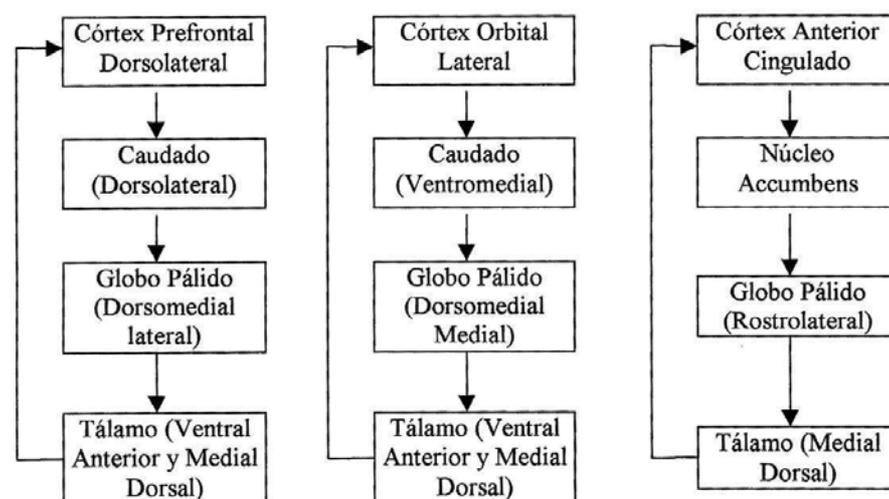


Figura 1. Circuitos fronto-subcorticales alterados en los trastornos neuropsiquiátricos según Cummings.

De los cinco circuitos, los tres últimos, es decir, el dorso-lateral, el órbito-frontal y el cíngulo anterior, serían los de mayor relevancia para los trastornos neuropsiquiátricos (Mega & Cummings, 1994). Se propone que diferentes síndromes frontales como el síndrome prefrontal dorsolateral (déficits ejecutivos), el síndrome órbito-frontal (alteraciones en la personalidad) y el síndrome cíngulo anterior (inhibición), se corresponden con alteraciones en los respectivos circuitos neuronales fronto-subcorticales.

Aunque todas estas teorías son presentadas por sus autores junto a una cierta evidencia o apoyo empírico (Cummings, 1993; Mega et al., 1994; Frith, 1995; Brebion, Smith, Amador, Malaspina, & Gorman, 1997), no acaban de explicar los hallazgos empíricos aislados. Una teoría orientada a alcanzar una comprensión completa del déficit cognitivo en la esquizofrenia debería, entre otras premisas, estar en congruencia con la gran cantidad de datos y hallazgos neuroanatómicos y neurofuncionales acumulados por los numerosos estudios de neuroimagen realizados en las dos últimas décadas, hallazgos que intentaremos resumir en el capítulo del presente trabajo dedicado a dichos estudios. En resumen, podríamos concluir que en la actualidad existe una variedad de propuestas teóricas en estudio, orientadas a alcanzar una comprensión completa del déficit cognitivo en la esquizofrenia, pero todavía nos encontramos lejos de una teoría coherente que integre los datos clínicos de la observación empírica y los obtenidos en los estudios neuroanatómicos y neurofuncionales. Como consecuencia, no existe una teoría ampliamente aceptada que pueda servir como guía para el planteamiento de hipótesis en los estudios sobre el déficit cognitivo en la esquizofrenia. En cualquier caso, es evidente que existen interacciones entre las distintas funciones neuropsicológicas que aparecen como deficitarias en la

esquizofrenia, lo que implica que para su estudio es preciso controlar dichas interacciones, que pueden actuar como factores de confusión.

1.1.3. El déficit de flexibilidad cognitiva en la esquizofrenia.

La presencia de déficit en las funciones ejecutivas entre los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, ya reportada hace más de dos décadas (Goldberg & Weinberger, 1988), cuenta en la actualidad con un amplio soporte empírico (Kalkstein et al., 2010). Este déficit ha sido observado en toda la variedad de funciones ejecutivas específicas (Salgado-Pineda et al., 2004; de la Torre, Barrios, & Junque, 2005; Kerns et al., 2005; Polli et al., 2008; Krabbendam et al., 2009; Altamura et al., 2010).

La flexibilidad cognitiva, como función ejecutiva, no es una excepción, existiendo amplia evidencia de su funcionamiento alterado en los pacientes con trastorno esquizofrénico (Salgado-Pineda et al., 2004; de la Torre et al., 2005; Salgado-Pineda et al., 2007; Camchong, MacDonald, III, Bell, Mueller, & Lim, 2009; Minzenberg, Laird, Thelen, Carter, & Glahn, 2009).

En las siguientes líneas se exponen de forma algo más detallada los conceptos de función ejecutiva y de flexibilidad cognitiva, comentándose a continuación algunos aspectos de la evaluación de la flexibilidad cognitiva relevantes para su estudio empírico.

1.1.3.1. Las funciones ejecutivas y la flexibilidad cognitiva.

El concepto de funciones ejecutivas ha sido frecuentemente cuestionado por la heterogeneidad de las funciones que abarca y por la escasa correlación existente entre las mismas cuando se mide el rendimiento de los sujetos durante su ejecución. También las definiciones de función ejecutiva son muy diversas, recurriendo con frecuencia a una enumeración de tales funciones,

pero todas ellas parecen coincidir en que son necesarias para llevar a cabo planes dirigidos a una meta demorada en el tiempo. En cuanto a los componentes o funciones concretas que integrarían la función ejecutiva, siguiendo a Mateer et. alt. (Mateer & Williams, 1991), se podrían resumir en las siguientes:

- Dirigir la Atención: hacia una información específica inhibiendo los estímulos no relevantes.
- Reconocer los patrones de prioridad: reconocer las jerarquías y significado de los estímulos que percibimos.
- Formular una intención, un objetivo: reconocer y seleccionar las metas que nos planteamos.
- Plan de consecución o logro: análisis de actividades necesarias, reconocimiento de las fuentes y necesidades, elección de estrategias.
- Ejecución del plan: iniciar o inhibir actividades, valorar el progreso, modificar las estrategias según la prioridad del plan, mantener la secuencia de actividades y el esfuerzo.
- Reconocimiento del logro: captar la necesidad de alterar el nivel de la actividad, cesarla y generar nuevos planes.

Lo que entendemos como flexibilidad cognitiva incluiría, de entre las mencionadas funciones, la capacidad para modificar estrategias según las prioridades de un plan y reconocer la necesidad de alterar el curso de la actividad generando nuevos planes o cambiando de estrategia cuando es preciso.

1.1.3.2. Formas de flexibilidad cognitiva y su evaluación

Uno de los problemas relacionados con el estudio experimental de las variables cognitivas reside en la dificultad para hallar pruebas neuropsicológicas que impliquen a una sola función cognitiva. Resulta imposible, por ejemplo, encontrar pruebas libres de componentes atencionales básicos de alerta en

los procesos de percepción de los estímulos, existiendo también en la mayoría de las ocasiones componentes motores en la emisión de las respuestas. En los estudios de neuroimagen, además, la activación cortical relacionada con dichas funciones constituye una importante variable de confusión. Las pruebas neuropsicológicas diseñadas para la medición de la flexibilidad cognitiva no son una excepción.

Por otra parte, la flexibilidad cognitiva es un concepto amplio, que puede referirse a una variedad de situaciones.

Podemos estar refiriéndonos, por ejemplo, a la capacidad para cambiar de estrategia cuando la que se está utilizando para resolver un problema no conduce a un resultado satisfactorio. Este tipo de flexibilidad es la que se evalúa habitualmente a través del Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST en la abreviatura inglesa de Wisconsin Card Sorting Test), que requiere que la persona evaluada clasifique unas tarjetas en función de distintas categorías (color, forma de la figura representada en la tarjeta, número de figuras, etc...). Durante la ejecución de la prueba el evaluador cambia el criterio de clasificación sin avisar a la persona evaluada, informándole en cada ensayo únicamente de si la clasificación de la tarjeta ha sido correcta o no. El sujeto evaluado debe mostrar la habilidad de cambiar de estrategia en función del resultado comunicado por el evaluador. La manifestación del déficit de flexibilidad es la perseveración, es decir, el mantenimiento de una estrategia que fracasa en la resolución del problema. Es importante, advertir, sin embargo, que la ejecución de la prueba pone en juego, además de la flexibilidad cognitiva, otras funciones como la atención, la capacidad de conceptualización o pensamiento abstracto, la memoria, etc..., por lo que no es posible afirmar que el rendimiento en la misma refleje únicamente la función de flexibilidad, incluso si atendemos solamente a alguna de las

puntuaciones que se obtienen, como podría ser, por ejemplo, el número de perseveraciones.

De modo semejante, hablamos también de flexibilidad cognitiva cuando la realización de una tarea requiere utilizar de manera alternativa distintas estrategias, cambiando constantemente de una a otra, como sucede en el Test del Trazo (TMT en su abreviatura inglesa de Trail Making Test). El Test del Trazo es una prueba de lápiz y papel dividida en dos partes, que consiste en la realización de un trazado mediante un lápiz sobre una hoja, que en la primera parte (parte A, o TMT-A) exhibe números, y en la segunda parte (parte B o TMT-B) muestra números y letras. En el TMT-A la persona debe conectar con el trazado del lápiz los números presentados en la hoja en orden ascendente lo más rápido posible. El TMT-B consiste en la unión alternativa de un número y una letra, debiéndose conservar tanto el orden de sucesión de los números como el orden alfabético de las letras. En ambos casos el rendimiento se mide en función del tiempo empleado en la tarea. La flexibilidad cognitiva se manifiesta en la capacidad del sujeto de alternar números y letras durante la realización de la parte B. El déficit de flexibilidad cognitiva se manifiesta en esta tarea a través de la perseveración, o falta de capacidad para realizar la alternancia, resulta en una ejecución en la que el sujeto continúa el trazado de la serie de números, olvidando las letras, o viceversa, o bien cuando en ausencia de perseveración la tarea resulta en una sobrecarga cognitiva excesiva, aumentando notablemente el tiempo de ejecución. Como se puede apreciar, al igual que el WCST, el TMT es una tarea compleja en la que intervienen, además de la flexibilidad cognitiva, componentes de ejecución motora, de secuenciación y de rastreo visual. Si queremos obtener una buena medida de la flexibilidad, es necesario determinar que parte del tiempo de ejecución del TMT-B corresponde a esa tarea motora, a

esa secuenciación, y a ese rastreo visual. Puesto que dichas funciones están presentes también en el TMT-A, en estudios de investigación es habitual considerar las puntuaciones de diferencia (TMT-B - TMT-A) como una medida de la función de flexibilidad más precisa y fiable que las puntuaciones directas del TMT-B.

Existen otras pruebas neuropsicológicas destinadas a la evaluación de la flexibilidad cognitiva, pero en todas ellas se encuentran siempre implicadas otras funciones cognitivas, además de la flexibilidad. En consecuencia, cuando se realizan estudios de investigación de variables neuropsicológicas la elección de la prueba concreta utilizada en el estudio es crucial, entre otras razones, por la necesidad de minimizar las variables de confusión que puede introducir la misma prueba por sus propias características.

1.1.4. Déficit cognitivo y ajuste psicosocial en la esquizofrenia

Es un hecho bien conocido que, incluso libres de los síntomas psicóticos, un gran número de los pacientes con trastorno esquizofrénico presenta un pobre ajuste social (Bobes, Arango, Garcia-Garcia, & Rejas, 2009; Lipkovich et al., 2009). Este hecho pone de manifiesto que el control de los síntomas clínicos posibilitado por los fármacos antipsicóticos no puede considerarse como único objetivo en el tratamiento de estos pacientes. En consecuencia, junto al control de la sintomatología positiva, en la actualidad se considera como un objetivo fundamental del tratamiento el mejorar el nivel de funcionamiento en la comunidad. Diversas investigaciones (Williams et al., 2008; Prouteau & Doron, 2008; Aubin, Stip, Gelinas, Rainville, & Chapparo, 2009; Rocca et al., 2009; Lysaker, Tsai, Henninger, Vohs, & Viverito, 2010) han mostrado que la capacidad de adaptación e inserción laboral de estos pacientes correlaciona con su rendimiento en diversas áreas cognitivas, especialmente en las

áreas ejecutivas, de aprendizaje verbal, de memoria y de vigilancia, de las que se derivan funciones habitualmente afectadas en estos pacientes, como las habilidades instrumentales y capacidad de solución de problemas.

En este mismo sentido, se ha observado que la mejoría en las funciones cognitivas en los pacientes con trastorno esquizofrénico está relacionada con el buen pronóstico en los programas de rehabilitación psicosocial orientados hacia el aumento de la autonomía y la adecuada adaptación de los pacientes en la comunidad (Kurtz, 2011).

En conclusión, la capacidad de los nuevos tratamientos para mejorar el rendimiento neuropsicológico en general adquiere una importancia fundamental en el abordaje integral de la esquizofrenia, de cara a maximizar su capacidad de integración social y su autonomía funcional en la comunidad.

1.2. Estudios de neuroimagen y correlatos neuroanatómicos y neurofuncionales del déficit cognitivo en la esquizofrenia.

1.2.1. Estudios de neuroimagen estructural

Tras más de 20 años de estudios de neuroimagen estructural y su relación con los déficits cognitivos en la esquizofrenia, los resultados que obtenemos en los trabajos de revisión y meta-análisis son ciertamente desoladores: se han detectado alteraciones estructurales prácticamente en todas las estructuras corticales y subcorticales, habiéndose descrito infinidad de relaciones entre dichas alteraciones y los déficits cognitivos (Antonova, Sharma, Morris, & Kumari, 2004).

Lo cierto es que esta gran variedad de hallazgos encontrados coexiste con la realidad de que con frecuencia dichos

hallazgos no logran ser replicados, por lo que la mayoría de ellos resultan inconsistentes y no pueden considerarse en absoluto características definitorias o patognomónicas de la enfermedad (Antonova et al., 2004; Cuevas-Esteban, Campayo, Gutierrez-Galve, Gracia-Garcia, & Lopez-Anton, 2011).

Esta inespecificidad puede observarse incluso entre los estudios más recientes. A modo de ejemplo, tal es el caso de uno de los hallazgos de neuroimagen estructural más frecuentemente replicados, como es el aumento del volumen de los ventrículos laterales (Yotsutsuji et al., 2003), en relación al cual continúan reportándose resultados heterogéneos: mientras algunos estudios continúan encontrando diferencias en el volumen ventricular entre grupos de pacientes y controles (Meduri et al., 2010), otros estudios afirman que dichas diferencias sólo se encuentran en un subgrupo de pacientes, concretamente en aquellos que presentan un claro déficit cognitivo (Ortiz-Gil et al., 2011). Sin embargo, en cuanto a esta relación entre el aumento del tamaño ventricular y los déficits cognitivos, los resultados también son diversos: si bien los más frecuentemente reportados muestran una relación entre la existencia de déficit cognitivo y el aumento del volumen ventricular (Laywer et al., 2006; Arango et al., 2008; Andreasen et al., 2011; Hartberg et al., 2011), no son pocos los estudios que no hayan esta relación (DeLisi et al., 1991; Crespo-Facorro et al., 2009b), o incluso han encontrado la relación contraria, siendo los pacientes con mayor aumento del tamaño ventricular los que muestran menor déficit cognitivo (Goldberg, Torrey, Berman, & Weinberger, 1994; Osuji et al., 2007; Galderisi et al., 2008).

Los más recientes estudios de meta-análisis sobre alteraciones estructurales del cerebro en la esquizofrenia apuntan hacia una reducción del volumen de diversas áreas cerebrales, siendo la más ampliamente replicada la del hipocampo (Heckers & Konradi, 2010). Existe también amplia evidencia en relación a una

reducción del volumen del córtex frontal medial, el córtex cingulado anterior, el córtex insular y el estriado (Glahn et al., 2008; Fornito, Yucel, Patti, Wood, & Pantelis, 2009; Chan, Di, McAlonan, & Gong, 2011). Sin embargo, los resultados obtenidos en cuanto a la relación de dichas alteraciones y los déficits cognitivos son menos claros, debido al menor número de estudios existentes. Los resultados más frecuentemente replicados son los que relacionan las funciones ejecutivas con el córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL) y el estriado (Stratta et al., 1997; Gur et al., 2000; Antonova et al., 2004; Bonilha et al., 2008). Los hallazgos reportados en relación a alteraciones estructurales en otras áreas cerebrales (giro temporal superior posterior, giro parahipocámpico, hipocampo, cerebelo) y los déficits cognitivos asociados, son menos consistentes y requieren de una mayor evidencia empírica (Antonova et al., 2004). Por otra parte, resulta notable el hecho de que numerosos estudios encuentran anomalías volumétricas en distintas áreas cerebrales pero fracasan al intentar relacionarlas con déficits cognitivos, y que no todos los déficits cognitivos encuentran correlación con alteraciones estructurales del cerebro (Antonova et al., 2004).

Finalmente, es preciso mencionar los estudios estructurales basados en una técnica relativamente novedosa, la imagen por tensor de difusión (DTI), cuyo interés especial reside en la capacidad de esta metodología para estudiar la integridad de la sustancia blanca, incluyendo la densidad de las fibras, su diámetro, su dirección y el grosor de las vainas de mielina. Estas características hacen de la DTI una técnica prometedora para el estudio de la conectividad entre distintas estructuras cerebrales y su posible patología en distintas enfermedades, razón por la cual ha sido inmediatamente aplicada en estudios sobre esquizofrenia. Los primeros estudios de DTI tuvieron también algunas limitaciones metodológicas, por la ausencia de control de

variables de confusión que posteriormente ha sido claramente identificadas, entre las que destacan los cambios en la sustancia blanca producidos por la edad incluso en sujetos sanos, o la influencia de la medicación antipsicótica en la integridad de la sustancia blanca (Kubicki et al., 2007; Peters, Blaas, & de Haan, 2010).

Los estudios más recientes, realizados con sujetos de inicio reciente en la enfermedad, resultan más interesantes. Sin embargo, el cuadro general es semejante al del resto de estudios de neuroimagen estructural. Las regiones de sustancia blanca que han mostrado alteraciones en la DTI varían considerablemente entre los estudios, incluso considerando sólo aquellos realizados con sujetos que se encuentran en la fase inicial del trastorno, sin que se hayan podido identificar hasta el momento de manera consistente áreas cerebrales concretas alteradas (Peters et al., 2010).

Tampoco han sido suficientemente replicadas las relaciones entre dichas alteraciones y los déficits cognitivos en la esquizofrenia, si bien los hallazgos más frecuentemente reportados son los que relacionan los déficits ejecutivos con la alteración del cíngulo y los de memoria episódica con el fascículo uncinado (Szeszko et al., 2008; Nestor et al., 2008; Rametti et al., 2009).

En conclusión, parece que la neuroimagen estructural puede hacer una contribución, pero no es el método suficiente para el estudio de los correlatos neurales del déficit cognitivo en la esquizofrenia. Por ejemplo, estructuras intactas en cuanto a su volumen o estructura pueden mostrar un funcionamiento alterado y viceversa. Probablemente los déficits cognitivos en la esquizofrenia pueden ser más explicados por déficits funcionales que por alteraciones macro-estructurales detectables con técnicas de IRM (Ortiz-Gil et al., 2011).

1.2.2. Estudios de neuroimagen funcional

En 1974 Ingvar y Franzen describieron por primera vez un patrón anormal del flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) en pacientes con trastorno esquizofrénico (Ingvar & Franzen, 1974) tras inyección intracarotídea de Xenon 133 (^{133}Xe). Desde entonces se han llevado a cabo numerosos estudios con técnicas de neuroimagen funcional (Tomografía por Emisión de Positrones - PET, Tomografía por Emisión de Fotón Simple - SPECT, Resonancia Magnética Funcional - fMRI) con la intención de determinar las hipotéticas alteraciones del metabolismo o de la perfusión cerebral en la esquizofrenia en relación a las diferentes áreas sindrómicas de la enfermedad.

Si bien entre los estudios de neuroimagen funcional sobre déficits cognitivos en la esquizofrenia existe también gran diversidad de resultados, lo cierto es que encontramos una mayor coherencia y evidencias mejor replicadas en comparación con los obtenidos en los estudios de neuroimagen estructural. Ello puede ser debido, en parte, a que los estudios de neuroimagen funcional con frecuencia se realizan en condiciones de activación utilizando pruebas neuropsicológicas que evalúan funciones cognitivas concretas, cuyo patrón de activación ha sido previamente estudiado y es conocido. En general, podríamos decir que por esta circunstancia los estudios de neuroactivación estarían más orientados a hipótesis concretas, lo cual ha facilitado la acumulación de evidencias en determinadas direcciones, que intentaremos sintetizar a continuación.

1.2.2.1. Neuroimagen funcional y el déficit en memoria episódica en la esquizofrenia

Los estudios de neuroimagen funcional realizados durante la ejecución de pruebas neuropsicológicas de codificación y recuperación de información por sujetos con diagnóstico de

esquizofrenia presentan resultados bastante consistentes (Reichenberg et al., 2007), mostrando una hipofunción del hipocampo tanto durante la codificación (Barch, Csernansky, Conturo, & Snyder, 2002; Jessen et al., 2003) como en la recuperación (Barch et al., 2002; Jessen et al., 2003; Weiss et al., 2003).

Sin embargo, según se ha podido observar, el hipocampo no es la única estructura implicada en la alteración de estas funciones, habiéndose encontrado evidencia de relaciones entre el déficit en memoria episódica y el funcionamiento de estructuras frontales. Concretamente, el patrón más frecuentemente replicado es de hipoactivación del córtex prefrontal relacionado con un rendimiento deficitario especialmente en la función de codificación (Barch et al., 2002; Hofer et al., 2003; Ragland et al., 2004), y que podría ser debido a la ausencia de estrategias cognitivas complejas para la codificación durante la ejecución de las pruebas correspondientes. Esta hipótesis viene avalada por el hecho de que los sujetos con esquizofrenia que son orientados al uso de dichas estrategias no muestran este patrón de hipoactivación en las áreas prefrontales (Bonner-Jackson, Haut, Csernansky, & Barch, 2005).

Se han descrito otras muchas anormalidades en los patrones de activación cerebral relacionadas con el déficit en memoria episódica en la esquizofrenia. Achim y Lepage, en un trabajo de meta-análisis sobre estudios de neuroactivación con tareas de memoria episódica en pacientes con esquizofrenia, destacan como hallazgos más ampliamente replicados la alteración funcional del córtex prefrontal inferior izquierdo, el córtex temporal medial bilateral, y el cerebelo izquierdo (Achim & Lepage, 2005). Paralelamente, otros estudios muestran un patrón anormal de hiperactivación fundamentalmente relacionado con la función de recuperación y que afecta claramente a las regiones

polares del córtex prefrontal (Weiss et al., 2003; Hofer et al., 2003). Asumiendo que se trata de una región crítica para la recuperación de memorias episódicas, se ha hipotetizado que este patrón de hiperactivación podría ser reflejo del sobreesfuerzo cognitivo necesario para recuperar información pobremente codificada (Weiss et al., 2003).

Finalmente, diversos estudios han observado otros patrones de activación diferencial en comparación con sujetos sanos: Qiu et al. han encontrado anomalías en la conectividad entre el hipocampo y el córtex (Qiu et al., 2010); Weiss et al., en su estudio centrado en tareas de reconocimiento, reportan un patrón aberrante de activación del córtex temporal derecho, en lugar del patrón normal de activación observado en sujetos sanos que implicaría al córtex parietal posterior izquierdo y el prefrontal derecho (Weiss et al., 2009); Wolf et al., estudiando la función de codificación, hallan un patrón de conectividad reducida en comparación con los sujetos sanos entre el CPFDL y el lóbulo temporal, implicando los giros parahipocámpico y temporal superior, observando, a la vez, un incremento de la conectividad en comparación con los controles entre el córtex prefrontal ventrolateral y las mismas áreas temporales (Wolf et al., 2007). Todos estos últimos hallazgos, sin embargo, son aun relativamente recientes y no han sido ampliamente replicados.

1.2.2.2. Neuroimagen funcional y el déficit ejecutivo en la esquizofrenia

Existe un amplio acuerdo en relación a la implicación de tres áreas fundamentales cuyo funcionamiento se encuentra alterado (generalmente hipoactivado) en los pacientes con trastorno esquizofrénico durante la realización de tareas de tipo ejecutivo: el córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL), el córtex cingulado anterior (CCA) y el núcleo medial dorsal del tálamo.

Los principales meta-análisis realizados sobre los estudios de neuroimagen y función ejecutiva en la esquizofrenia confirman estos hallazgos (Glahn et al., 2005; Minzenberg et al., 2009). Sin embargo, los resultados de meta-análisis tienden a confirmar aquello en lo que todos los estudios coinciden, y a ignorar los hallazgos más particulares de uno u otro estudio. Este punto resulta especialmente crítico cuando se estudian las funciones ejecutivas, dada la diversidad de las mismas y, por ende, de las tareas utilizadas en los estudios de neuroactivación. Teniendo en cuenta que los estudios meta-analíticos incorporan trabajos realizados con pruebas neuropsicológicas diversas, lo que el resultado de estos meta-análisis parece mostrar es que las funciones ejecutivas en general comparten, en su mayoría, la implicación de alguno o varios de los sustratos neurofisiológicos mencionados. En consecuencia, los resultados específicos relacionados con funciones ejecutivas concretas podrían quedar ocultos en estos trabajos.

Así, por ejemplo, en relación a la memoria de trabajo, además de un patrón de hipoactivación del CPFDL (Manoach et al., 2000; Callicott et al., 2003; Jansma, Ramsey, van der Wee, & Kahn, 2004; Yoon et al., 2008), se han observado diversos patrones aberrantes de activación cerebral relacionados con la realización de tareas que requieren memoria de trabajo, habiendo sido replicado en distintos estudios el hallazgo de un hiperfuncionamiento de las conexiones frontoparietales, implicando el CPFDL y el córtex parietal inferior (Honey et al., 1999; Kim et al., 2003; Tan, Choo, Fones, & Chee, 2005; Wolf et al., 2009; Kim et al., 2009).

En el caso del Test de Stroop, en el que el sujeto debe aplicar selectivamente la atención hacia un estímulo para evitar la respuesta automática provocada por otro estímulo, es característico en los pacientes con esquizofrenia un patrón de

hipoactivación preponderantemente del CCA, junto al del CPFDL habitual en todas las funciones frontales (MacDonald, III, Cohen, Stenger, & Carter, 2000; Kerns et al., 2005; Weiss et al., 2007).

En relación a las tareas de inhibición de respuesta, como las del tipo Go-noGo, y en las de atención sostenida, como el CPT, la evidencia conjunta de los diversos estudios realizados también muestran una probable implicación de ambas estructuras, CPFDL y CCA, en el déficit mostrado por los pacientes con trastorno esquizofrénico en estas funciones (Carter, MacDonald, III, Ross, & Stenger, 2001; Rubia et al., 2001; Laurens, Ngan, Bates, Kiehl, & Liddle, 2003; Salgado-Pineda et al., 2004; MacDonald, III et al., 2005).

Las tareas de fluencia verbal parecen presentar un patrón de hipoactivación particular, implicando el CPF inferior y el CCA (Schaufelberger et al., 2005; Broome et al., 2009).

En cuanto a las tareas más propiamente de flexibilidad cognitiva, como el WCST y el TMT-B, hay consenso respecto a un patrón de hipoactivación del CPFDL en el déficit presentado por los pacientes con trastorno esquizofrénico (Riehemann et al., 2001; Liu, Tam, Xie, & Zhao, 2002; Braus et al., 2002; Horacek et al., 2006; Ohrmann et al., 2008; Wilmsmeier et al., 2010), siendo menor la evidencia de una implicación del CCA, respecto a la cual no hay acuerdo sobre si existiría un patrón generalizado de hipoactivación (Braus et al., 2002) o de hiperactivación (Horacek et al., 2006; Wilmsmeier et al., 2010).

Finalmente, cabe comentar la probable implicación del núcleo medial dorsal del tálamo en el déficit ejecutivo de los pacientes con trastorno esquizofrénico, menos replicada, pero observada en varios estudios realizados en relación a distintas funciones ejecutivas (memoria de trabajo, inhibición de respuesta, atención sostenida), observándose en ocasiones una hiperactivación hipotéticamente compensatoria (Manoach et al.,

2000; Rubia et al., 2001), y en otras un patrón de hipoactivación (Salgado-Pineda et al., 2004). Estos hallazgos, en conjunto con los anteriormente descritos en el presente apartado, estarían en congruencia con un cuadro general de alteración de los circuitos fronto-subcorticales descritos por Cummings como base del déficit ejecutivo en la esquizofrenia.

1.3. Efectos neuropsicológicos del tratamiento con risperidona en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia

Aunque el desarrollo de los antipsicóticos atípicos obedeció en principio a la necesidad de disminuir los efectos extrapiramidales indeseables, son ya numerosos los estudios que apuntan a un cierto efecto de disminución de los déficits cognitivos de la esquizofrenia asociados a estos fármacos. Las hipótesis más extendidas en relación a los mecanismos de acción responsables de la mejoría cognitiva producida por los antipsicóticos atípicos hacen referencia a su perfil diferencial de ocupación de los receptores serotoninérgicos además de los dopaminérgicos, en contraste con los antipsicóticos clásicos, que actuarían únicamente sobre éstos últimos (Meltzer & Sumiyoshi, 2008; Meltzer & Massey, 2011). Sin embargo, la supuesta ventaja de los antipsicóticos atípicos frente a los clásicos en cuanto a su capacidad para mejorar los déficits cognitivos en la esquizofrenia continúa siendo un tema de controversia. Si bien los principales estudios de meta-análisis sobre esta cuestión parecen indicar una cierta superioridad de los atípicos (Weiss, Bilder, & Fleischhacker, 2002; Woodward, Purdon, Meltzer, & Zald, 2005; Thornton, Van Snellenberg, Sepehry, & Honer, 2006; Woodward, Purdon, Meltzer, & Zald, 2007), lo cierto es que los trabajos más recientes, incluyendo proyectos de investigación de la magnitud

del "European First Episode Schizophrenia Trial" (EUFEST) o el "Clinical Antipsychotic Trials in Intervention Effectiveness" (CATIE), ponen en cuestión este hecho, no hallando diferencias significativas entre ambos grupos de fármacos (Keefe et al., 2007a; Davidson et al., 2009; Crespo-Facorro et al., 2009a; Faber, van Gool, Smid, Wiersma, & van den Bosch, 2011), y existiendo, incluso estudios que parecen mostrar resultados favorables a los antipsicóticos clásicos (Honey et al., 1999).

En cualquier caso, sea mayor, menor o igual a los antipsicóticos clásicos, lo cierto es que la inmensa mayoría de los estudios sobre el efecto de los antipsicóticos atípicos sobre la función cognitiva en la esquizofrenia apuntan hacia una cierta mejoría en el rendimiento de los pacientes con trastorno esquizofrénico (Weiss et al., 2002; Woodward et al., 2005; Thornton et al., 2006; Woodward et al., 2007; Keefe et al., 2007a; Davidson et al., 2009; Crespo-Facorro et al., 2009a).

Esta última afirmación es igualmente válida para la risperidona, el antipsicótico atípico utilizado en nuestro estudio, que ha mostrado efectos positivos en un amplio abanico de funciones cognitivas entre las que se encuentran las atencionales, las mnésicas o las ejecutivas, según muestra un reciente meta-análisis que centra su atención en los efectos de este fármaco sobre la función cognitiva en la esquizofrenia (Houthoofd, Morrens, & Sabbe, 2008).

En cuanto a los estudios que focalizan su atención en los efectos de la risperidona sobre el déficit en flexibilidad cognitiva en particular, como es el caso de nuestro estudio, nuevamente encontramos un amplio consenso respecto a una cierta mejoría que no llega a alcanzar, sin embargo, la normalidad en comparación con sujetos sanos (Rossi et al., 1997; McGurk et al., 1997; Addington & Addington, 1997; Cuesta, Peralta, & Zarzuela, 2001; Borkowska, Araszkiwicz, Rajewski, & Rybakowski, 2002;

Harvey, Green, McGurk, & Meltzer, 2003; Harvey, Napolitano, Mao, & Gharabawi, 2003; Harvey, Rabinowitz, Eerdeken, & Davidson, 2005; Lee, Chou, Li, Wan, & Yen, 2007; Keefe et al., 2007b).

Más controvertida es la cuestión de la significación clínica de la mejoría de los déficits cognitivos en la esquizofrenia con los antipsicóticos atípicos. En primer lugar, los tamaños del efecto observados en estos estudios son habitualmente de tamaño pequeño (Keefe et al., 2007a; Davidson et al., 2009; Crespo-Facorro et al., 2009a). En segundo lugar, estudios recientes afirman que la mayor parte de dicho efecto podría explicarse por el efecto aprendizaje derivado de la repetición de las tareas cognitivas utilizadas en los estudios por parte de los sujetos que participan en los mismos (Goldberg et al., 2007; Ahn et al., 2009).

Una línea de trabajo que resulta especialmente prometedora para los estudios relativos a los efectos del tratamiento antipsicótico sobre los déficits cognitivos en la esquizofrenia es la de combinar dichos estudios con pruebas de neuroimagen funcional que permitan relacionar los cambios observados en la función cognitiva con cambios en el funcionalismo cerebral. Hasta la fecha los trabajos realizados en esta línea son muy escasos (Jones et al., 2004; Snitz et al., 2005; Brewer et al., 2007; Keedy et al., 2009; Schlagenhauf et al., 2010) y de características muy diversas, tanto por las funciones cognitivas evaluadas (memoria de trabajo, fluencia verbal, movimientos sacádicos, atención selectiva) como por los fármacos puestos a prueba (aripiprazol, quetiapina, risperidona, haloperidol). En consecuencia, no es posible todavía sacar conclusiones generalizables a raíz de estos estudios, si bien en todos ellos se han observado relaciones significativas entre los cambios cognitivos inducidos por el tratamiento antipsicótico y

cambios en los patrones de activación de áreas cerebrales concretas, principalmente las frontales y del cíngulo, cuya implicación en los déficits estudiados ya ha sido descrita.

En conclusión, el posible efecto positivo de los antipsicóticos atípicos sobre el déficit cognitivo en la esquizofrenia continúa siendo controvertido, por lo que, a pesar de la gran cantidad de datos acumulados, son todavía necesarios nuevos estudios sobre el tema, siendo de especial interés los orientados a investigar los cambios inducidos por los tratamientos antipsicóticos sobre el déficit cognitivo en la esquizofrenia y, simultáneamente, sobre las alteraciones de los patrones de activación cerebral relacionadas con dichos cambios. Estos estudios deberían prestar especial atención al posible efecto de aprendizaje como variable de confusión. Nuestro estudio pretende aportar una contribución en este sentido.

2. Objetivos y características del estudio

2.1. Justificación y objetivos generales del estudio

Una vez los neurolépticos de segunda generación han conseguido limitar aceptablemente los efectos extrapiramidales asociados al tratamiento antipsicótico, manteniendo su capacidad de controlar la sintomatología positiva de los pacientes con trastorno esquizofrénico, los investigadores prestan cada vez mayor atención a su nivel de funcionalidad y autonomía, especialmente tras haber quedado comprobado que, incluso libres de los síntomas psicóticos, un gran número de pacientes presenta un pobre ajuste social (Bobes et al., 2009; Lipkovich et al., 2009). En consecuencia, junto al control de la sintomatología positiva, en la actualidad se considera como un objetivo fundamental del tratamiento el mejorar el nivel de funcionamiento en la comunidad. Diversas investigaciones (Williams et al., 2008; Prouteau et al., 2008; Aubin et al., 2009; Rocca et al., 2009; Lysaker et al., 2010) han mostrado que la capacidad de adaptación e inserción laboral de estos pacientes correlaciona con su rendimiento en diversas áreas cognitivas, especialmente en las áreas ejecutivas, de aprendizaje verbal, de memoria y de vigilancia, de las que se derivan funciones habitualmente afectadas en estos pacientes, como las habilidades instrumentales y la capacidad de solución de problemas. En suma, la capacidad de los nuevos tratamientos para mejorar el rendimiento neuropsicológico en general adquiere una importancia fundamental.

Los efectos beneficiosos de los neurolépticos de segunda generación sobre las funciones cognitivas son controvertidos, existiendo tanto estudios que los avalan (Harvey, Patterson, Potter, Zhong, & Brecher, 2006; Cuesta, Jalon, Campos, & Peralta, 2009; Davidson et al., 2009; Crespo-Facorro et al., 2009a), como otros que muestran falta de evidencia al respecto (Carpenter & Buchanan, 2008; Tandon et al., 2008). Lo mismo sucede con los escasos trabajos sobre los cambios observados en el rendimiento en tareas de flexibilidad cognitiva asociados al tratamiento con neurolépticos de segunda generación en pacientes con trastorno esquizofrénico, existiendo tanto evidencias a favor (Keefe et al., 2006; O'Grada & Dinan, 2007; Gurpegui et al., 2007; Davidson et al., 2009), como en contra (Akdede et al., 2006; Goldberg et al., 2007; Houthoofd et al., 2008; Gonzalez-Blanch et al., 2008).

A la vez, numerosos estudios han relacionado los déficits cognitivos en la esquizofrenia con determinados patrones disfuncionales de activación cerebral, afectando especialmente áreas prefrontales implicadas en funciones ejecutivas (Salgado-Pineda et al., 2004; de la Torre et al., 2005; Salgado-Pineda et al., 2007; Camchong et al., 2009; Minzenberg et al., 2009), por lo que es de suponer que los efectos beneficiosos de los nuevos fármacos sobre dichas funciones cognitivas deberían acompañarse de una mejoría de estos patrones de activación disfuncionales. En este sentido, nuevamente encontramos una falta de congruencia en los hallazgos de los estudios realizados hasta la fecha, encontrándose resultados contradictorios respecto a la existencia de dicha mejoría (Zavitsanou & Huang, 2002; Jones et al., 2004; Snitz et al., 2005; Brewer et al., 2007; Tislerova et al., 2008; Lahti, Weiler, Holcomb, Tamminga, & Cropsey, 2009; Keedy et al., 2009; Schlagenhaut et al., 2010).

Para el estudio de los cambios en las funciones cognitivas en pacientes con trastorno esquizofrénico inducidos por el tratamiento neuroléptico, junto con sus correspondientes correlatos en la actividad cerebral, las condiciones metodológicas ideales implican la utilización de diseños longitudinales de neuroimagen en condiciones de neuroactivación, con grupos de sujetos que sufren un primer episodio psicótico y no han sido tratados previamente con neurolépticos, siendo deseable la observación adicional de un grupo control de sujetos sanos que informe sobre el patrón normal de actividad cerebral durante la ejecución de la tarea de neuroactivación escogida, que dependerá de la función neuropsicológica investigada. La realización de estudios con primeros episodios se considera la mejor (sino única) opción para contrastar hipótesis respecto a si los déficits cognitivos y los patrones anómalos de actividad cerebral observados en los pacientes con trastorno esquizofrénico son una característica primaria de la enfermedad o, por el contrario, son una consecuencia de la cronicidad del trastorno o de los efectos indeseables de los tratamientos. En nuestra revisión sobre la materia hemos encontrado sólo 4 estudios con primeros episodios que cumplen la mayoría de estas premisas metodológicas (Jones et al., 2004; Snitz et al., 2005; Brewer et al., 2007; Keedy et al., 2009), de los cuales sólo 2 cumplen todas ellas (Snitz et al., 2005; Brewer et al., 2007).

Otras variables que es preciso controlar para establecer si un tratamiento produce realmente una mejora en el rendimiento cognitivo en los pacientes afectados de esquizofrenia tienen que ver con:

- el control de la influencia de las variables clínicas. Concretamente, en cuanto a la influencia de la mejora de la sintomatología positiva, es cierto que ésta se controla en la mayoría de los estudios, demostrándose que existen cambios en

el rendimiento cognitivo estadísticamente significativos independientes de la mejora sintomatológica (Gonzalez-Blanch et al., 2008), pero también se han encontrado interacciones complejas entre los cambios clínicos y el rendimiento en las funciones atencional y ejecutiva (Guillem, Rinaldi, Pampoulova, & Stip, 2008). En el presente trabajo se incluyeron variables clínicas, de manera que se pudiera controlar la influencia de las mismas sobre la principal variable cognitiva en estudio, la flexibilidad cognitiva.

- el control de otras variables neuropsicológicas. Resulta imposible encontrar pruebas neuropsicológicas que impliquen a una sola función cognitiva, ya que siempre existen en la ejecución de las mismas componentes motores o de tiempos de reacción simple. La activación cortical relacionada con dichas funciones constituye una importante variable de confusión. La elección de la prueba de neuroactivación utilizada en nuestro estudio responde a la necesidad de un control metodológico de estas variables de confusión, tal como se explica en detalle en el apartado correspondiente de métodos;

- el efecto aprendizaje. Estudios recientes afirman que la mayor parte de la mejoría cognitiva observada en estos estudios podría explicarse por el efecto aprendizaje derivado de la repetición de las tareas cognitivas utilizadas en los mismos por parte de los sujetos participantes (Goldberg et al., 2007; Ahn et al., 2009). En consecuencia, esta variable de confusión debe ser controlada.

El objetivo general de este estudio es la determinación de los cambios en la función de flexibilidad cognitiva y en el FSCr asociado a dichos cambios, tras un tratamiento con neurolépticos de segunda generación durante 6 semanas en pacientes con trastorno esquizofrénico. Hemos centrando la atención en las áreas del cíngulo anterior que se mostraron activadas durante

la ejecución de la tarea de neuroactivación en el grupo control de sujetos sanos – la sección dorsal del CCA -, áreas que ya se han visto implicadas en la función evaluada de flexibilidad cognitiva en otros estudios (Salgado-Pineda, Vendrell, Bargallo, Falcon C, & Junque, 2002; Moll, Oliveira-Souza, Moll, Bramati, & Andreiuolo, 2002; Mulert, Gallinat, Dorn, Herrmann, & Winterer, 2003; Aarts, Roelofs, & van Turenout, 2009; Hyafil, Summerfield, & Koechlin, 2009; Badzakova-Trajkov, Barnett, Waldie, & Kirk, 2009; Tana, Montin, Cerutti, & Bianchi, 2010; Ohira et al., 2010), y sobre las que existe, a la vez, evidencia de disfunción en los pacientes con trastorno esquizofrénico (Catafau et al., 1998; Salgado-Pineda et al., 2004; de la Torre et al., 2005; Salgado-Pineda et al., 2007; Camchong et al., 2009; Minzenberg et al., 2009). Nuestro estudio presenta un diseño longitudinal de neuroactivación con una muestra de pacientes con un primer episodio de esquizofrenia y no tratados previamente con neurolépticos, controlándose a su vez el efecto aprendizaje, así como las variables clínicas y neuropsicológicas, que pueden actuar como factores de confusión.

2.2. Técnicas de neuroimagen empleadas

2.2.1. La SPECT como técnica para estudios de neuroactivación

Para la realización de la presente investigación, los cambios en la funcionalidad cerebral relacionados con la realización de la tarea de flexibilidad en pacientes y controles fueron estudiados mediante la técnica de SPECT de alta resolución. A pesar de existir técnicas de neuroimagen con mayor resolución espacial o temporal, como la fMRI o la PET, la SPECT resulta adecuada a los objetivos planteados en el presente estudio. La sensibilidad del SPECT, con la ayuda de métodos semicuantitativos de valoración, ha sido ampliamente demostrada en estudios de neuroactivación

frontal con pacientes con trastorno esquizofrénico y ofrece importantes ventajas en los estudios de neuroactivación (Montaldi & Mayes, 2000), especialmente los derivados de posibilidad de realizar las pruebas de neuroactivación fuera de la gammacámara, en condiciones más ecológicas, con mayor libertad postural y de movimiento, y amplios márgenes temporales para la adquisición posterior de las imágenes.

Las ventajas del SPECT sobre el PET en los estudios de neuroactivación se derivan de las propiedades farmacocinéticas de los trazadores utilizados en el SPECT, como el Tecnecio-99 metaestable hexametil-propilen-amino-oxima ($^{99m}\text{Tc-HMPAO}$) o el Tecnecio-99 metaestable etilen-cisteina-dímero ($^{99m}\text{Tc-ECD}$), que quedan retenidos durante varias horas, facilitando la realización de la tarea de neuroactivación en condiciones más favorables: se trata de sustancias lipofílicas que atraviesan rápidamente la barrera hematoencefálica, fijándose en el tejido cerebral de forma proporcional al flujo sanguíneo y, una vez dentro de la célula, se transforman en un compuesto hidrofílico, quedando retenidas durante varias horas, sin que estímulos internos o externos modifiquen la distribución inicial del radiofármaco. La técnica del PET no siempre es la más indicada en los estudios de neuroactivación, dado que el sujeto debe permanecer dentro del tomógrafo durante la tarea debido a que el trazador usado tiene una corta vida media.

Así pues, la primera ventaja evidente de la técnica del SPECT frente a la PET en estudios de neuroactivación es la posibilidad de administrar el radiofármaco fuera de la gammacámara, con un amplio margen de tiempo para la introducción del sujeto en la misma y la adquisición de las imágenes. Fuera de la gammacámara las condiciones de realización de la tarea de neuroactivación son mucho más ecológicas. Desaparecen en gran medida, además, las

limitaciones de movimiento que la gammacámara impone, con lo cual aumenta de forma muy significativa el número de tareas que es posible aplicar para la neuroactivación.

La segunda importante ventaja del SPECT sobre el PET en estudios de neuroactivación es la amplitud de la ventana temporal durante la cual la técnica es sensible al estado o patrón de perfusión cerebral que se desea registrar. Dicha amplitud es mucho menor en la técnica de SPECT, alrededor de 1 minuto para más del 90 % de extracción del radiofármaco, lo que permite mayor limpieza y menos ruido en cuanto al patrón de perfusión registrado.

Por último, la mayor vida media de los radiofármacos utilizados con SPECT permite unos tiempos de adquisición de las imágenes mucho mayores que con el PET. Esto permite adquirir con un sólo SPECT la misma cantidad de datos que se obtendría con 2 o 3 PET, ya que en este último caso los datos deben ser adquiridos con mucha más rapidez.

Por otra parte, la diferencia de resolución espacial entre ambas técnicas queda muy reducida con el uso de gammacámaras especialmente diseñadas para la adquisición de imágenes cerebrales. Estas gammacámaras cuentan con detectores múltiples y aseguran la máxima proximidad de dichos detectores a la fuente de señal. Estos dos factores incrementan de forma importante la cantidad de datos que es posible obtener de cada punto por unidad de tiempo, de manera que los SPECT de mayor resolución llegan a igualar la de los PET de características más modestas.

La técnica del PET estará más indicada que el SPECT cuando interese la adquisición de imágenes correspondientes a más de una condición de activación en una misma sesión, precisamente gracias a la corta vida media de los radiofármacos

utilizados en el PET. Este no es, sin embargo, el caso del estudio que presentamos.

En general, se pueden aplicar a la comparación entre el SPECT y la fMRI los mismos argumentos que se han expuesto respecto al PET. Cabe comentar que, por una parte, las diferencias en cuanto a resolución espacial y temporal son aún mayores en favor de la fMRI. Sin embargo, debemos considerar que las dificultades apuntadas para los estudios de neuroactivación con PET se ven aun más incrementadas con la fMRI: el ambiente en la gammacámara limita las posibilidades de movimiento, es poco ecológico, abundan factores de distracción por la extrañeza de la situación y los altos niveles de ruido de la fMRI resultando, en resumen, mucho más difícil la administración de las pruebas de neuroactivación, la facilitación de instrucciones al sujeto, y la monitorización de la ejecución y de los resultados de las pruebas.

2.2.2. Elección del trazador: ^{99m}Tc -ECD

En los estudios de SPECT de la esquizofrenia se han usado distintos trazadores (^{133}Xe , ^{99m}Tc -HMPAO y ^{99m}Tc -ECD). El empleo de trazadores marcados con ^{99m}Tc resulta aconsejable, puesto que sus características físicas permiten obtener imágenes de mayor calidad y con bajas dosis de radiación. No obstante, para la SPECT de neuroactivación el ^{99m}Tc -HMPAO presenta limitaciones metodológicas debido a su inestabilidad in vivo. Dicha inestabilidad obliga a preparar el radiofármaco inmediatamente antes de su inyección, para evitar la transformación hidrofílica de la molécula, que conlleva una menor captación cerebral del trazador.

A pesar de su relativamente reciente comercialización, actualmente se dispone de suficiente experiencia y se han realizado con éxito diversos estudios de activación con ^{99m}Tc -ECD en pacientes con trastorno esquizofrénico (Novak, Milcinski, Grmek, &

Kocmur, 2005; Sharafi, 2005; Wake et al., 2010). Por su carácter estable, su rápida extracción y su prolongado tiempo de retención en el tejido cerebral, el ^{99m}Tc -ECD no presenta estas limitaciones (Afshan, Jehangir, Ashraf, Waqar, & Chiotellis, 1994). La rapidez de su captación, entre 1 y 3 minutos, y su prolongada retención, de 4 horas como mínimo (Ishizu et al., 1996), ofrece unos márgenes cómodos para su aplicación en condiciones de activación cognitiva.

La velocidad de la extracción reviste gran importancia, ya que permite garantizar que durante todo el periodo de captación del radiofármaco el paciente se encontrará en la situación de neuroactivación que requiere el estudio.

En conclusión, tomando en consideración las ventajas referidas en cuanto a mayor estabilidad, rápida extracción y prolongada retención, hemos considerado que el ^{99m}Tc -ECD es el radiofármaco más adecuado para el estudio diseñado.

2.3. Elección de la prueba de neuroactivación

Como hemos apuntado anteriormente (ver punto 1.1.3.2. del presente trabajo), existen numerosas pruebas neuropsicológicas destinadas a la evaluación de la flexibilidad cognitiva, pero en todas ellas se encuentran siempre implicadas otras funciones cognitivas, además de la flexibilidad. En consecuencia, cuando se realizan estudios de investigación de variables neuropsicológicas la elección de la prueba concreta utilizada en el estudio es crucial, entre otras razones, en la medida en que es preciso minimizar las variables de confusión que puede introducir la misma prueba por sus propias características. Una buena alternativa es el ejercicio de Flexibilidad de la Batería para la Exploración de la Atención (TAP). La TAP (Zimmermann & Fimm, 2002) es una batería

neuropsicológica ampliamente utilizada en estudios relacionados con las funciones ejecutivas y atencionales (Cremasco & Cappa, 2002; Sabri et al., 2003; Pflueger, Gschwandtner, Stieglitz, & Riecher-Rossler, 2007; Lahr, Beblo, & Hartje, 2007; Scherwath et al., 2008; Matthias, Schandry, Duschek, & Pollatos, 2009; Catale, Marique, Closset, & Meulemans, 2009; Manes, Villamil, Ameriso, Roca, & Torralva, 2009).

El ejercicio de Flexibilidad de la TAP es una prueba informatizada cuya ejecución implica flexibilidad cognitiva para adaptarse a una situación estimular cambiante y que exige respuestas motoras también cambiantes. Se trata de una tarea "tipo shifting", a semejanza del TMT-B, como puede observarse a partir de su descripción:

La prueba se realiza por medio de un ordenador al que se han adaptado dos teclas. El sujeto controla una tecla con cada mano. En la pantalla del ordenador se presentan de forma sucesiva los estímulos, consistentes en un número y una letra que aparecen simultáneamente, cambiando aleatoriamente su ubicación a derecha e izquierda de la pantalla en las distintas presentaciones del estímulo. Se entrena al sujeto para que, ante la presentación del primer estímulo número-letra (o letra-número), presione la tecla correspondiente a la posición en que aparece el número, en la siguiente presentación presione la tecla correspondiente a la posición en que aparece la letra, y así sucesivamente, de forma que el sujeto presione alternativamente la tecla correspondiente a la posición del número o a la de la letra. Si el sujeto se equivoca, uno de los signos (el número o la letra) del estímulo siguiente parpadea, indicando que la alternancia número letra debe reiniciarse por el signo que parpadea. La complejidad de la tarea radica en la alternancia entre los dos tipos de estímulo-objetivo (letra o número).

La elección de esta prueba como tarea de neuroactivación de nuestro estudio responde a una serie de razones. Por sus características, resulta ideal para resolver el problema metodológico que constituye la activación cortical inducida por aspectos de la tarea que no están directamente relacionados con la función de flexibilidad que se pretende evaluar, como son los componentes motores o los tiempos de reacción (TR) simples, que habitualmente constituyen variables de confusión de difícil control. Los análisis factoriales realizados entre las 12 modalidades atencionales que componen la batería TAP completa (Becker, Sturm, Willmes, & Zimmermann, 1996) muestran que la prueba de Flexibilidad es independiente respecto a otras funciones atencionales o ejecutivas, existiendo, de hecho, un factor independiente para cada uno de los tests de la batería. En concreto, en la prueba de flexibilidad, aparte de la propia función de flexibilidad sólo interviene una acción motora mínima, consistente en la pulsación de una tecla. Por otra parte, la batería facilita el control de los mínimos componentes motores y de los TR simples de la prueba de flexibilidad cognitiva, ya que permite obtener medidas de TR simple independientes que incluyen exactamente la misma acción motora que implica la propia prueba de flexibilidad cognitiva.

Esta prueba ofrece, además, otras ventajas especialmente relevantes de cara a la realización de estudios empíricos en general y de neuroactivación en particular:

- En primer lugar, la flexibilidad cognitiva se pone a prueba de manera prácticamente constante, en intervalos de 1 o 2 segundos, a diferencia de otras pruebas, en las que la función de flexibilidad se manifiesta en momentos muy puntuales (p. ej., con el WCST, la función de flexibilidad se manifiesta únicamente en el momento del cambio de criterio). No sabemos si esta función está activa sólo en el momento de su manifestación conductual o

durante toda la ejecución de la tarea, por lo que la circunstancia descrita puede resultar muy relevante, especialmente cuando la técnica de neuroimagen empleada tiene una limitada resolución temporal.

- En segundo lugar, se trata de una prueba informatizada, lo que garantiza una elevada precisión de las medidas obtenidas (tiempos de respuesta), requiriendo muy pocas manipulaciones durante su ejecución, tanto por parte del experimentador como del sujeto experimental. Esto no sólo contribuye a garantizar la estandarización de las condiciones experimentales, sino que resulta de gran interés en estudios de neuroactivación, en los que la evaluación cognitiva se realiza en situaciones ya bastante complejas en sí mismas, al requerir que el sujeto se encuentre inmóvil y en ocasiones en el interior de la máquina de neuroimagen.

- Por último, cabe recordar que durante la ejecución de la tarea la actividad verbal es nula y la motora es mínima, reduciendo la posible influencia de estas variables de confusión. Además se trata de una prueba totalmente libre de cultura (no precisa, por ejemplo, ni tan siquiera un conocimiento bien automatizado de la secuencia del abecedario, como sería el caso del TMT).

3. Estudio 1: Patrón de flujo sanguíneo cerebral regional durante la realización de una tarea de flexibilidad cognitiva

3.1. Objetivos

El objetivo de este estudio es la determinación del patrón de FSCr durante la realización de una tarea de flexibilidad cognitiva en sujetos normales.

En torno al objetivo mencionado se plantearon las siguientes dos hipótesis:

- que la realización de la tarea de flexibilidad cognitiva inducirá un incremento del FSCr en determinadas áreas frontales;
- y que el nivel de rendimiento en la tarea estará relacionado con la magnitud del incremento del FSCr.

3.2. Métodos

3.2.1. Sujetos

Se incluyeron 8 sujetos que cumplieran los siguientes criterios:

- edad superior o igual a 18 años;
- manifestar por escrito su consentimiento para formar parte del estudio;

- ausencia de clínica y antecedentes psiquiátricos personales, determinado mediante el cuestionario General Health Questionnaire de 60 ítems (GHQ-60). No fueron seleccionados aquellos sujetos con puntuación superior a 6 en el cuestionario;
- no recibir ningún tratamiento farmacológico que pudiera alterar la distribución de la perfusión cerebral.

Los sujetos fueron elegidos de forma que sus características en cuanto a edad y sexo (edad: $m=23.25$, $sd=5.31$; sexo: 4 varones, 4 mujeres) fueran tan semejantes como fuera posible a las de los sujetos de la muestra del estudio 2, que fue seleccionada con anterioridad, con el objeto de utilizar la muestra del presente estudio como grupo de referencia de la normalidad, para su comparación con el grupo de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizofreniforme, que constituyen la muestra del Estudio 2.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- escolaridad inferior a 8 años;
- deficiencia intelectual: subtest de Vocabulario de la Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos (WAIS) con puntuación escalar (PE) < 7 ;
- abuso o dependencia de tóxicos según criterios del Manual Diagnóstico Estadístico de los trastornos mentales – IV (DSM-IV), excepto para tabaco y xantinas;
- determinación positiva en orina de: cocaína, cannabis, derivados anfetamínicos u opiáceos en el momento de la exploración (test de enzimoimmunoensayo homogéneo in vitro - Hitachi 717 Boehringer Mannheim);
- alteraciones metabólicas, cardiovasculares o neurológicas que pudieran afectar la perfusión cerebral;

- alteraciones morfológicas del cerebro: presencia de atrofia en Tomografía Axial Computarizada (TAC).

Se establecieron como criterio de retirada de los sujetos durante el estudio el estado de gestación y la determinación positiva de cocaína, cannabis, derivados anfetamínicos u opiáceos antes de la segunda administración de la prueba de flexibilidad cognitiva, mediante el Test de enzimoimmunoensayo homogéneo in vitro.

Ninguno de los sujetos seleccionados tuvo que ser excluido o abandonar el estudio.

3.2.2. Variables e instrumentación.

3.2.2.1. Índices de perfusión cerebral regional. Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Simple (SPECT).

Se obtuvieron dos SPECT de cada sujeto: uno en situación basal y otro en situación de activación, con seis semanas de diferencia. La administración del trazador (740 MBq de ^{99m}Tc -ECD) se realizó con el sujeto sentado, mirando una pantalla de ordenador. En la condición basal el sujeto permaneció en esta posición mientras se le administraba el trazador a través de una vía venosa colocada previamente en el antebrazo, permaneciendo así durante los 5 minutos siguientes. En la condición de activación se administró el trazador por el mismo procedimiento al minuto del inicio del test de activación cognitiva, cuya ejecución se mantuvo un mínimo de 5 minutos después de la inyección del trazador.

La adquisición de las imágenes del SPECT se realizó entre 15 y 60 minutos tras la inyección del trazador mediante una gammacámara rotatoria de dos cabezales (Helix, GE) equipada con colimadores convergentes de alta resolución Fan-Beam. A lo largo de una rotación de 360 grados se adquirieron 60 imágenes de 30

segundos cada una sobre una matriz 128x128, sin zoom, siendo el píxel de 8,856 mm.

Las imágenes de SPECT se procesaron en un ordenador Elscint SP1 (Apex SP-x Functions, software versión 3.12). La reconstrucción se realizó por retroproyección filtrada con un filtro de Metz de orden 3 y ancho a mitad de altura (FWHM) de 10 mm. El uso del colimador convergente disminuye el efecto que la atenuación produce en las imágenes, y por ello optamos por no realizar corrección de atenuación. La resolución espacial (FWHM) medida antes del inicio del estudio fue de 10 mm en el plano transaxial.

Las dos imágenes correspondientes a cada sujeto fueron realineadas trasladando los datos a un ordenador PC compatible, donde se procesaron con el software Regbrain v1.0, basado en la maximización del coeficiente de correlación tridimensional a través de un proceso iterativo de traslaciones y rotaciones, partiendo de los resultados obtenidos por transformación de los ejes principales. Este método ha mostrado resultados muy superiores a los obtenidos aplicando únicamente la transformación de los ejes principales (Pavia et al., 1994). Una vez realineadas, las imágenes fueron transferidas nuevamente al sistema SP1, donde se obtuvieron cortes oblicuos de 1 píxel de grosor en dirección frontocerebelosa.

Se realizó un análisis semicuantitativo del FSCr en base a regiones de interés (ROIs) irregulares dibujadas previamente y resituadas para cada sujeto. Se dibujaron primero en el hemisferio izquierdo, obteniéndose posteriormente su imagen especular en el hemisferio derecho. Las ROIs se situaron en 8 de los cortes frontocerebelosos obtenidos: se dibujaron 17 ROIs en cada hemisferio - 34 en total - (ver Figura 2), para obtener 4 índices de perfusión en cada hemisferio - 8 en total - correspondientes a las áreas frontales y del cíngulo (ver Tabla 1). Los índices de

perfusión (IP) se calcularon normalizándolos respecto a la perfusión global de todas las ROI, según la fórmula:

$$IP(r) = \frac{\text{n}^\circ \text{ de cuentas totales de todas las ROI de la región "r"} / \text{total de píxels en todas las ROI de la región "r"}}{\text{n}^\circ \text{ de cuentas totales de todas las ROI} / \text{total de píxels en todas las ROI}} \times 100$$

Se calcularon los 8 índices de perfusión para cada una de las condiciones experimentales (basal y de activación), obteniéndose un total de 16 variables: 8 variables de perfusión en la condición basal y 8 variables de perfusión en activación.

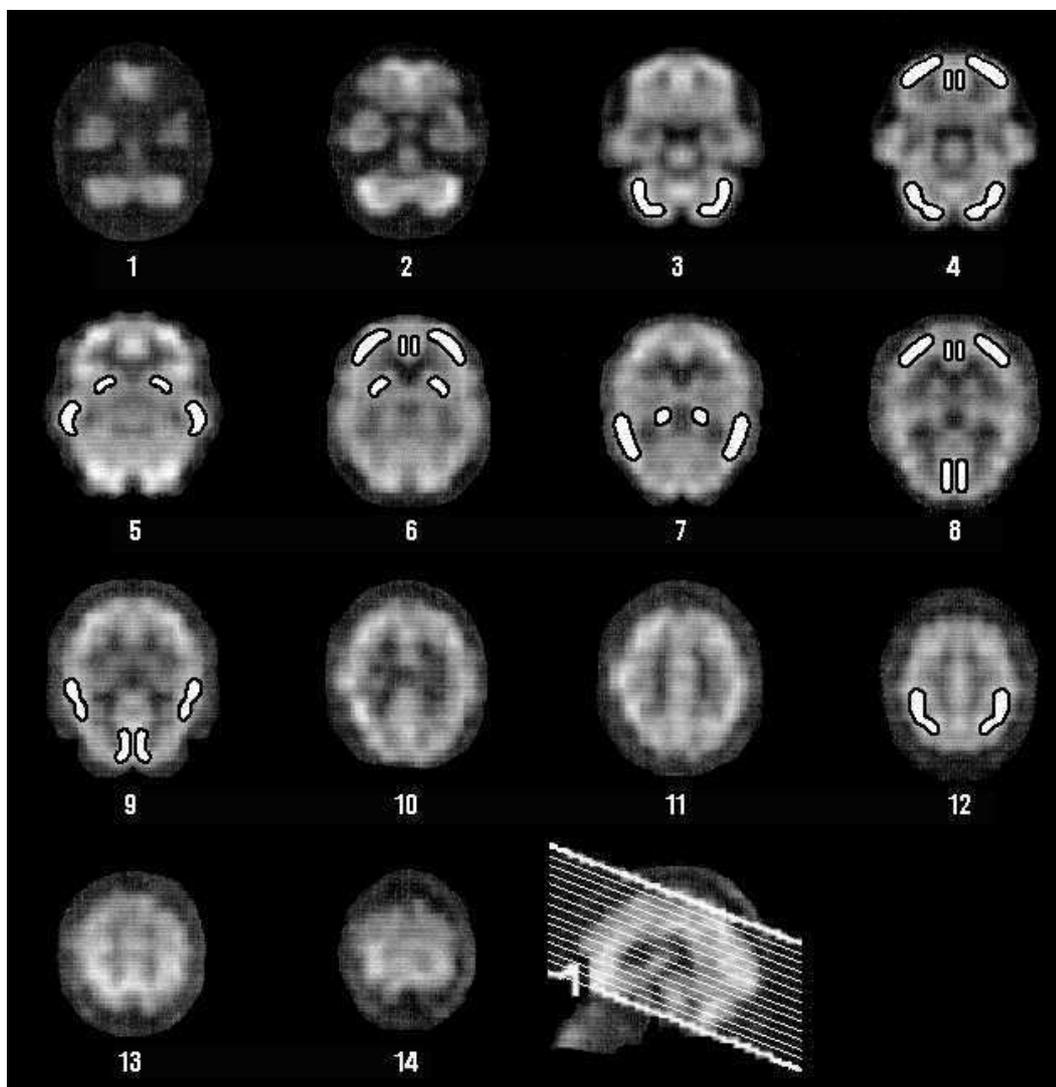


Figura 2. Disposición de las ROI en cortes frontocerebelosos: corte 3 – ROI cerebelosas; corte 4 – ROIs cerebelosas, del prefrontal dorsolateral inferior y de la sección rostral del cíngulo anterior; corte 5 – ROIs del temporal anterior y estriatales; corte 6 – ROIs del prefrontal dorsolateral superior, de la sección rostral del cíngulo anterior y estriatales; corte 7 – ROIs talámicas y del temporal posterior inferior; corte 8 – ROIs del prefrontal dorsolateral superior, de la sección dorsal del cíngulo anterior y occipitales; corte 12 – ROI parietal.

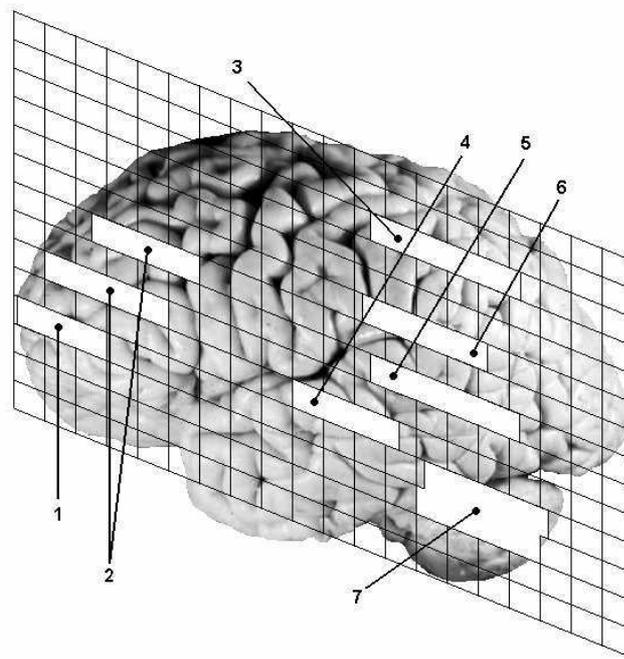


Figura 3. Posición aproximada de las ROIs corticales y áreas de Brodmann (BA) correspondientes, visión lateral: 1 - ROI prefrontal dorsolateral inferior (BA10 y BA46, en el polo frontal y el giro frontal medio); 2 - ROIs prefrontales dorsolaterales superiores (BA10, BA46 y BA9, en los giros frontales superior y medio); 3 - ROI parietal (BA40 y BA39, en los giros supramarginal y angular); 4 - ROI temporal anterior (BA41, BA42, BA22 y BA21, en los giros temporales superior y medio); 5 ROI temporal posterior inferior (BA22 y BA21 en los giros temporales superior y medio); 6 - ROI temporal posterior superior (área ventral anterior de BA40, en el giro supramarginal, y área posterior de BA22, en el giro temporal superior); 7 - ROIs cerebelares.

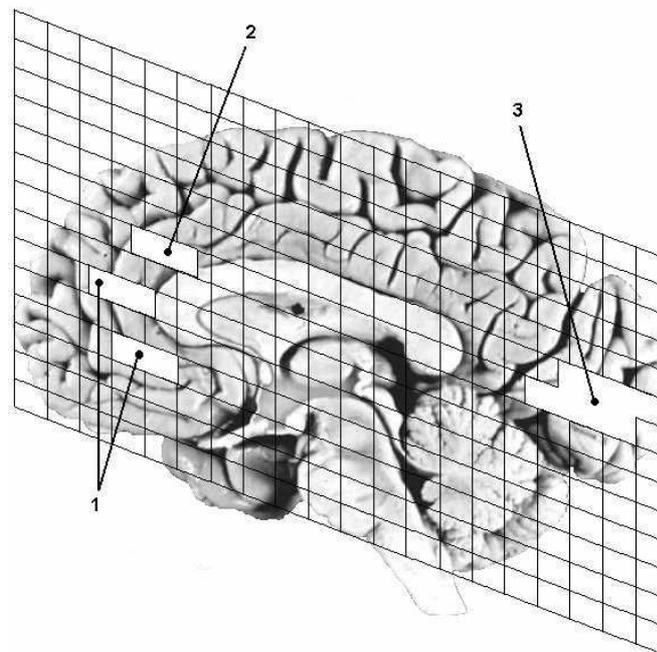


Figura 4. Posición aproximada de las ROIs corticales y áreas de Brodmann (BA) correspondientes, visión medial: 1 - ROIs de la sección rostral de cíngulo anterior (A32 y A24 en el área subcallosa del giro cíngulo anterior); 2 - ROI de la sección dorsal del cíngulo anterior (A32); 3 - ROIs occipitales (A17, A18 y A19, en el área medial de los giros cuneado y sublingual).

3.2.2.2. Flexibilidad cognitiva. Batería para la Exploración de la Atención TAP.

Como prueba de neuroactivación para la evaluación de la función de flexibilidad cognitiva se utilizó el ejercicio de Flexibilidad de la Batería para la Exploración de la Atención TAP (Zimmermann et al., 2002), descrito anteriormente (ver punto 2.3. del presente trabajo).

El protocolo de administración de la prueba fue el siguiente:

Una vez en la estancia, y ya delante del ordenador, el investigador explicaba al sujeto la dinámica de todo el proceso, incluyendo los detalles y la mecánica de la prueba computarizada. Previamente al ejercicio de Flexibilidad se administraba la prueba de Alerta, para establecer el nivel basal de respuesta, y a continuación se iniciaba el ejercicio de Flexibilidad. En primer lugar se administraba la prueba de ensayo, que podía ser repetida las veces que hiciera falta hasta asegurar la perfecta comprensión de lo que se solicitaba para la realización del ejercicio. A continuación se administraba la prueba definitiva y, al minuto de haberse iniciado ésta, el radiólogo, que se encontraba en la misma estancia desde el principio con el trazador preparado, inyectaba el trazador sin interrumpir la realización de la prueba (es decir, de tal manera que el sujeto continuaba normalmente con su ejecución). El sujeto permanecía en esta situación hasta que finalizaba la realización del ejercicio (es decir, durante aproximadamente 5 minutos más), lo cual garantizaba que había transcurrido el tiempo mínimo necesario para la completa fijación del trazador.

Para obtener una evaluación más precisa de la función de flexibilidad, la variable principal de dicha función se obtuvo como puntuación de diferencia entre la mediana de los TR en la prueba de flexibilidad y la mediana de los TR simples obtenidos en la prueba de alerta de la misma batería neuropsicológica, que se

administró a los sujetos de estudio justo antes de introducir el trazador. Se obtuvo de esta manera una variable de flexibilidad corregida. Ello permite controlar la influencia del TR simple de base del sujeto y de la parte motora de la tarea, ya que la propia tarea de flexibilidad requiere una componente atencional simple y una acción motora idénticas a las de la prueba de alerta.

3.2.2.3. Variables secundarias

Con la finalidad de poder evaluar las posibles influencias de otras variables sobre las variables principales se recogieron las siguientes variables secundarias:

- Tiempo de reacción simple. Se recoge previamente al inicio de la prueba de rendimiento en flexibilidad cognitiva mediante el subtest de alerta de la misma batería TAP (mediana de los tiempos de respuesta), que consiste en apretar una tecla lo más rápidamente posible ante la aparición de un estímulo en la pantalla del ordenador. Esta variable es necesaria para el cálculo de la variable principal de flexibilidad cognitiva corregida.

- Sexo y Edad. Fueron recogidas al incorporar a los sujetos al estudio.

3.2.3. Análisis Estadístico

Para comprobar si la realización de la tarea de flexibilidad cognitiva induce un incremento del FSCr en distintas áreas cerebrales prefrontales y del cíngulo en los sujetos de estudio, se realizaron comparaciones intragrupo mediante la prueba T de Wilcoxon respecto a los índices de perfusión para ROI prefrontales y del cíngulo.

Asimismo, para comprobar si el rendimiento en la tarea está relacionado con el nivel del FSCr de las áreas cerebrales que se activan durante la realización de la tarea, se obtuvieron los coeficientes de correlación por rangos Tau-b de Kendall entre la

variable de flexibilidad cognitiva corregida y los índices de perfusión en la condición de activación.

En todos los casos se estableció un riesgo de error tipo I igual o inferior al 5%.

Dado el carácter no paramétrico de los datos, se utilizó el estadístico d de Cliff (Cliff, 1993; Cliff N, 1996; Borges, San Luis, & Sánchez-Bruno, 2003) para estimar el tamaño del efecto en las comparaciones entre distintas situaciones experimentales. Siguiendo la clasificación clásica de Cohen del tamaño del efecto en pequeño, moderado y grande, para este estadístico se considera: $d < 0,11$ ausencia de efecto; $0,11 \leq d < 0,28$ efecto pequeño, $0,28 \leq d < 0,43$ efecto moderado; y $d \geq 0,43$ efecto grande (Vargha & Delaney, 2000).

3.3. Resultados

La Tabla 1 presenta de forma resumida los datos relativos a la perfusión cerebral. Estos resultados muestran que, en comparación con la situación de reposo, durante la realización de la tarea de flexibilidad cognitiva se produce un aumento bilateral de la perfusión en la sección rostral del giro cingulado anterior (T de Wilcoxon, $p = 0.012$, tamaño del efecto grande, ver Tabla 1), localizada en el área de Brodmann (BA) 32. No encontramos diferencias significativas en el FSCr de otras áreas frontales.

En congruencia con estos resultados, paralelamente se encontraron correlaciones significativas entre la variable de flexibilidad cognitiva y la perfusión en la sección dorsal del cingulado anterior (HD: $\tau = -.571$, $p = .025$; HI: $\tau = -.50$, $p = .042$) que, como hemos visto, es la región que se activa durante la realización de la tarea de flexibilidad.

ÍNDICES DE PERFUSIÓN	BASAL media (ds)		ACTIVADO media (ds)		SIGNIFICACIÓN Y TAMAÑO DEL EFECTO(<i>p</i> , <i>d</i>)
PFDL inferior D.	96,74	(4,35)	95,86	(5,37)	<i>p</i> = .527
PFDL inferior I.	92,93	(5,34)	93,12	(5,35)	<i>p</i> = .422
PFDL superior D.	95,66	(6,07)	97,39	(4,57)	<i>p</i> = .230
PFDL superior I.	93,57	(5,59)	94,97	(6,34)	<i>p</i> = .156
Cingulado Anterior Rostral D.	112,93	(6,03)	108,44	(9,01)	<i>p</i> = .156
Cingulado Anterior Rostral I.	109,22	(4,40)	106,31	(8,64)	<i>p</i> = .371
Cingulado Anterior Dorsal D.	105,89	(5,63)	109,99	(7,45)	<i>p</i> = .012, <i>d</i> = .44
Cingulado Anterior Dorsal I.	100,72	(7,13)	105,92	(9,73)	<i>p</i> = .012, <i>d</i> = .56

Tabla 1. Valores medios y desviaciones típicas de los índices de perfusión para las distintas condiciones experimentales, con indicación del nivel de significación de las diferencias. (D - derecho, I - izquierdo, PFDL - prefrontal dorsolateral, *p* - nivel de significación, *d* - tamaño del efecto).

3.4. Discusión

Los resultados del presente trabajo confirman que tanto la tarea elegida como los métodos de neuroimagen empleados son herramientas adecuadas para detectar cambios en el FSCr asociados a la función de flexibilidad cognitiva.

En congruencia con otros estudios (Moll et al., 2002), nuestros resultados muestran que la realización de la prueba de flexibilidad de la batería TAP, que supone una alternancia constante entre tareas, se acompaña de una activación bilateral de la sección dorsal del cingulado anterior.

Numerosos estudios de neuroimagen muestran que la contribución del córtex cingulado anterior al procesamiento cerebral abarca una variedad de funciones (Carter, Botvinick, & Cohen, 1999). Existen evidencias respecto a la existencia de una región más implicada en el procesamiento afectivo, y otra que asumiría funciones de tipo cognitivo (Devinsky, Morrell, & Vogt,

1995). Esta heterogeneidad de funciones de distintas áreas del cíngulo anterior es congruente, además, con su heterogeneidad neuroanatómica y con el carácter transicional del área 32 que, situada entre el giro cíngulo anterior y los giros frontales, presenta características citoarquitectónicas comunes tanto con ciertas áreas prefrontales como con el córtex cíngulo (Vogt, Nimchinsky, Vogt, & Hof, 1995).

Las funciones cognitivas en las que se ha observado una implicación del cíngulo anterior son, a su vez, muy diversas: desde las atencionales simples (Mulert et al., 2003), hasta las atencionales de tipo complejo o ejecutivo, frecuentemente en relación con la toma de decisiones en situación de conflicto, cuando es preciso inhibir una respuesta, como en el Stroop Test (Swick & Jovanovic, 2002; Salgado-Pineda et al., 2002) o en tareas de tipo "Go - No Go" (Menon, Adleman, White, Glover, & Reiss, 2001), en pruebas de alternancia entre tareas, como el Trail Making Test - B (Moll et al., 2002), y en otras pruebas ejecutivas (Carter et al., 1999), de control sobre la ejecución de la tarea (MacDonald, III et al., 2000; Kerns et al., 2004), monitorización de conflictos durante el procesamiento cognitivo y control de errores (van, V & Carter, 2002), o cambios de criterio dependientes del contexto, como en el Wisconsin Card Sorting Test (Catafau et al., 1998), pudiendo ser englobadas todas ellas en el concepto más amplio de flexibilidad cognitiva. Si bien existen estudios que ubican la localización de ciertas funciones cognitivas en áreas rostrales del cíngulo anterior (Peterson et al., 1999; Dagher, Owen, Boecker, & Brooks, 1999; Menon et al., 2001), nuestros resultados avalan los hallazgos más ampliamente replicados, que identifican el "área cognitiva" del cíngulo anterior en su región dorsal (Carter et al., 1999).

En conclusión, podemos afirmar que la prueba de Flexibilidad de la batería TAP es un instrumento válido para la

realización de estudios de neuroactivación, induciendo un patrón de perfusión cerebral congruente con los hallazgos presentes en la literatura existente – la región dorsal del córtex cingulado anterior -, y resultando adecuada para detectar cambios en el FSCr asociados a la función de flexibilidad cognitiva en combinación con la técnica de SPECT.

4. Estudio 2: Patrón disfuncional de flujo sanguíneo cerebral regional en pacientes con trastorno esquizofrénico durante la realización de una tarea de flexibilidad cognitiva

4.1. Objetivos

El objetivo de este estudio es la determinación del patrón de FSCr durante la realización de una tarea de flexibilidad cognitiva en pacientes que inician un trastorno esquizofrénico y que no han sido tratados previamente con neurolépticos.

En torno al objetivo mencionado se plantearon las siguientes tres hipótesis:

- que los pacientes que inician un trastorno esquizofrénico y no han sido tratados previamente con neurolépticos presentarán déficits de rendimiento en la tarea de flexibilidad cognitiva;

- que dichos pacientes presentarán, en comparación con los sujetos normales, un patrón disfuncional de hipoperfusión en las áreas corticales implicadas en la realización de la tarea de flexibilidad en los sujetos sanos – la sección dorsal del córtex cingulado anterior;

- y que el nivel de déficit de rendimiento en la tarea estará relacionado con los niveles de hipoperfusión de dichas áreas corticales.

4.2. Métodos

4.2.1. Sujetos

Se incluyeron de forma consecutiva 8 sujetos (edad: $m=28.75$, $sd=5.12$; sexo: 5 varones, 3 mujeres) que ingresaron en el servicio de psiquiatría del Hospital de Terrassa presentando un primer episodio psicótico, cumpliendo además los siguientes criterios:

- diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizofreniforme según DSM-IV;
- no haber recibido tratamiento con neurolépticos previamente;
- edad superior o igual a 18 años;
- manifestar por escrito su consentimiento para formar parte del estudio.

Todos los pacientes con diagnóstico de trastorno esquizofreniforme que fueron incluidos en el estudio confirmaron posteriormente un diagnóstico de esquizofrenia.

Con el fin de disponer de unas medidas de referencia de la normalidad respecto al rendimiento en la tarea de flexibilidad cognitiva y al patrón de perfusión cerebral asociado la misma, se han considerado como grupo control los 8 sujetos que constituyen la muestra del Estudio 1 del presente trabajo.

Los criterios de exclusión y retirada del grupo de pacientes fueron los mismos que los del mencionado grupo de control y que se detallan en el apartado 3.2.1. del Estudio 1. Como se comentó

en el citado apartado, estos sujetos fueron elegidos de forma que sus características en cuanto a edad y sexo fueran semejantes a los del grupo de pacientes (edad: $m=23.25$, $sd=5.31$; sexo: 4 varones, 4 mujeres).

Ninguno de los sujetos seleccionados tuvo que ser excluido o abandonar el estudio.

4.2.2. Variables e instrumentación.

4.2.2.1. Índices de perfusión cerebral regional. Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Simple (SPECT).

Se obtuvieron imágenes de SPECT de cada paciente antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento antipsicótico.

La administración del trazador, la adquisición y procesado de las imágenes de SPECT, el análisis de las imágenes y la cuantificación de las mismas se realizaron siguiendo la misma metodología empleada con los sujetos del Estudio 1 en la condición de activación, y que se describe en detalle en el punto 3.2.2.1. del mismo. Las imágenes obtenidas fueron comparadas con las de los sujetos sanos en la condición de activación siguiendo los mismos procedimientos descritos en el apartado 3.2.2.1. del Estudio 1.

4.2.2.2 Flexibilidad cognitiva. Batería para la Exploración de la Atención TAP.

Los instrumentos y procedimientos utilizados para la obtención de la variable de flexibilidad cognitiva fueron los mismos descritos en el Estudio 1 (ver punto 3.2.2.2.).

4.2.2.3. Variables secundarias

Además de las variables descritas en el apartado 3.2.2.3. del Estudio 1, en este estudio se tuvieron en cuenta variables relativas a los síntomas clínicos presentados por los pacientes

antes del tratamiento. Se consideró una variable para cada una de las 5 puntuaciones directas de la Escala para los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS) (Kay, Fiszbein, & Opler, 1987), obtenidas antes de iniciar cualquier tratamiento antipsicótico. Entre la administración de la escala y la realización del SPECT transcurrieron siempre menos de 24 horas. El interés de esas variables estriba en la necesidad de controlar su influencia en las variables de rendimiento cognitivo.

4.2.3. Análisis Estadístico

Para comprobar si el rendimiento de los pacientes en la tarea de flexibilidad cognitiva es deficitario y si éstos presentan un patrón disfuncional de perfusión en las áreas cerebrales implicadas en la ejecución de la tarea, se realizaron comparaciones entre el grupo de pacientes y el grupo control mediante la prueba U de Mann-Whitney respecto a la variable de flexibilidad cognitiva y a los índices de perfusión correspondientes a la sección dorsal del cíngulo anterior.

Para comprobar si el rendimiento de los pacientes en la tarea está relacionado con el nivel del FSCr de las áreas cerebrales del cíngulo indicadas, se obtuvieron coeficientes de correlación por rangos Tau-b de Kendall entre la variable de flexibilidad cognitiva y los índices de perfusión.

Como forma de control de la posible influencia del estado clínico de los pacientes sobre su rendimiento en las pruebas neuropsicológicas y en los IPs se obtuvieron coeficientes de correlación por rangos Tau-b de Kendall de todas las variables clínicas registradas (una por cada subescala de la escala PANSS), con las medidas de flexibilidad cognitiva.

En todos los casos se estableció un riesgo de error tipo I igual o inferior al 5%.

Al igual que en el Estudio 1 del presente trabajo, teniendo en cuenta el carácter no paramétrico de los datos, para estimar el tamaño del efecto en las comparaciones entre grupos se utilizó el estadístico d de Cliff (ver punto 3.2.3.).

4.3. Resultados

La Tabla 2 presenta de forma resumida los datos relativos a la perfusión cerebral y al rendimiento en la prueba de flexibilidad cognitiva obtenidos en los distintos grupos experimentales.

VARIABLES DE ESTUDIO	CONTROLES media (ds)		PACIENTES media (ds)		SIGNIFICACIÓN Y TAMAÑO DEL EFECTO (p , d)
Cingulado Anterior Dorsal D.	109,99	(7,45)	103,53	(3,38)	$p = .036$, $d = .62$
Cingulado Anterior Dorsal I.	105,92	(9,73)	101,28	(5,25)	$p = .093$, $d = .50$
Flexibilidad cognitiva	295	(112)	959	(796)	$p < .001$, $d = .97$

Tabla 2. Valores medios y desviaciones típicas de los índices de perfusión y de las medidas de flexibilidad cognitiva para los distintos grupos experimentales, con indicación del nivel de significación de las diferencias. Las medidas de flexibilidad cognitiva se indican en milisegundos (D - derecho, I - izquierdo, PFDL - prefrontal dorsolateral, p -nivel de significación, d -tamaño del efecto)

Respecto a los resultados obtenidos por el grupo de pacientes en las pruebas de flexibilidad cognitiva, como se puede apreciar en la Tabla 2 existen notables diferencias entre las puntuaciones obtenidas por el grupo de pacientes respecto a los sujetos del grupo control (U de Mann-Whitney, $p < .001$, tamaño del efecto grande).

En comparación con el grupo control, en el grupo de pacientes antes del tratamiento encontramos un patrón de hipoperfusión en la sección dorsal del giro cingulado anterior derecho (U de Mann-Whitney, $p = .036$), con una tendencia a la significación estadística en la misma zona del cingulado en el hemisferio izquierdo (U de Mann-Whitney, $p = .093$). En ambos hemisferios el tamaño del efecto es grande (ver Tabla 2).

El análisis correlacional entre las variables cognitivas y los índices de perfusión no muestra relación alguna entre el rendimiento en la prueba de flexibilidad cognitiva y los índices de perfusión de las áreas cerebrales exploradas, a diferencia de lo observado en el grupo control.

Por último, los índices de correlación entre las variables clínicas, el rendimiento en la prueba de flexibilidad y los IPs son muy bajos ($\tau < .38$), lo que indicaría que los déficits observados no son explicados por el estado clínico de los sujetos.

4.4. Discusión

Los resultados del presente estudio muestran que los pacientes esquizofrénicos que debutan en la enfermedad y no han sido nunca tratados previamente con neurolépticos tienen un rendimiento deficitario en la función de flexibilidad cognitiva. De este modo se confirma la primera de las hipótesis de este estudio. Destaca el hecho de que el déficit en flexibilidad es independiente de las variables clínicas. Como apuntan también otros estudios (Penades et al., 2000; Obiols, 2001), los resultados parecen indicar que este déficit resulta ser una característica primaria de la enfermedad, diferenciada de otras manifestaciones clínicas, y no una consecuencia de la cronicidad o de un efecto adverso de los posibles tratamientos farmacológicos.

La segunda hipótesis también obtiene confirmación. En la misma línea de otros estudios (Kerns et al., 2005; Yucel et al., 2007; Polli et al., 2008; Reske et al., 2009), se observa un patrón de hipoperfusión en la sección dorsal del giro cingulado anterior, que es el área asociada a la realización de la tarea de flexibilidad cognitiva en el grupo control. Las diferencias respecto al grupo control son estadísticamente significativas para el hemisferio

derecho, y muestran una clara tendencia a la significación en el hemisferio izquierdo, siendo el tamaño del efecto grande en ambos casos. Dado que dicho patrón de hipoperfusión se observó en pacientes con un primer episodio psicótico y nunca antes tratados con neurolépticos, nuestro estudio aporta evidencia a favor de la hipótesis de que, al igual que los déficits cognitivos asociados, este patrón de hipoperfusión es una característica primaria de la enfermedad, aspecto respecto al cual en la actualidad existen evidencias tanto a favor (Reske et al., 2009) como en contra (Yucel et al., 2007).

Por otra parte, en el grupo de pacientes se encuentra ausente la relación entre el rendimiento en flexibilidad cognitiva y el nivel de activación de la sección dorsal del cíngulo anterior observada en el grupo control. No se confirma, por tanto, la tercera de las hipótesis sometidas a contraste. Interpretamos esa ausencia de relación, ya observada en otros estudios (Snitz et al., 2005; Keedy et al., 2009), como un aspecto más de la alteración del patrón de perfusión del CCA en el grupo de pacientes.

5. Estudio 3: Efectos del tratamiento con risperidona en el déficit de flexibilidad cognitiva y en el patrón disfuncional de flujo sanguíneo cerebral regional en pacientes con trastorno esquizofrénico

5.1. Objetivos

El objetivo de este estudio es la determinación los cambios en el FSCr durante la realización de una tarea de flexibilidad cognitiva inducidos por un tratamiento con risperidona durante 6 semanas en pacientes que inician un trastorno esquizofrénico no tratados previamente con neurolépticos.

En torno al objetivo mencionado se plantearon las siguientes hipótesis:

- que tras el tratamiento con risperidona los pacientes mejorarán su rendimiento en la tarea de flexibilidad cognitiva;
- que tras el tratamiento con risperidona los pacientes mostrarán una tendencia a la normalización del patrón disfuncional de perfusión durante la realización de la tarea de flexibilidad cognitiva;
- y que tras el tratamiento con risperidona la magnitud de la mejora en el rendimiento en la tarea de flexibilidad cognitiva estará relacionada con los cambios observados en el patrón de FSCr.

5.2. Métodos

5.2.1. Sujetos

Las muestras de sujetos para el presente estudios son las mismas referidas en los estudios 1 y 2. A las seis semanas ninguno de los sujetos presento criterios de exclusión, por lo que todos ellos pudieron finalizar el presente estudio.

5.2.2. Variables e instrumentación.

5.2.2.1. Tratamiento con un antipsicótico atípico

Todos los sujetos del grupo de pacientes recibieron el mismo tratamiento farmacológico con un antipsicótico de segunda generación (risperidona, por ser el más ampliamente utilizado en la unidad de hospitalización en la que se realizó el estudio) durante seis semanas. La dosis diaria de risperidona fue ajustada a las necesidades clínicas de cada sujeto (rango 2 - 9 mg., media 5,9 mg.).

5.2.2.2. Índices de perfusión cerebral regional. Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Simple (SPECT).

Se obtuvieron dos SPECT de cada sujeto. En el caso de los sujetos de referencia, tal como se describe en el punto 3.2.2.1. del Estudio 1, el primero se obtuvo en situación basal y el segundo en situación de activación, aproximadamente 6 semanas después del primero. En el caso del grupo de pacientes ambos SPECT se obtuvieron en situación de activación, uno inmediatamente anterior al inicio del tratamiento y otro tras 6 semanas de tratamiento.

La administración del trazador, la adquisición y procesado de las imágenes de SPECT, el análisis de las imágenes y la cuantificación de las mismas se realizaron siguiendo la misma

metodología empleada con los sujetos del Estudio 1 en la condición de activación, y que se describe en detalle en el punto 3.2.2.1. del mismo.

5.2.2.3. Flexibilidad cognitiva. Batería para la Exploración de la Atención TAP.

Los instrumentos y procedimientos utilizados para la obtención de la variable de flexibilidad cognitiva en todos los sujetos y para todas las condiciones experimentales, fueron los mismos descritos en el Estudio 1 (ver punto 3.2.2.2.).

5.2.2.4. Variables secundarias

Además de las variables descritas en los puntos 3.2.2.3. y 4.2.2.3. de los Estudios 1 y 2, en este estudio se tuvieron en cuenta también los síntomas clínicos post-tratamiento de los sujetos del grupo de pacientes. A las 6 semanas del tratamiento con risperidona se obtuvieron los valores post-tratamiento de las 5 escalas de la PANSS. De manera análoga a lo realizado en la condición pre-tratamiento, entre la administración de la escala y la realización del SPECT post-tratamiento transcurrieron siempre menos de 24 horas.

5.2.3. Análisis Estadístico

Para comprobar si tras el tratamiento el rendimiento de los pacientes en la tarea de flexibilidad cognitiva es deficitario y si presentan un patrón disfuncional de perfusión en la sección dorsal el CCA durante la ejecución de la tarea, se realizaron comparaciones entre grupos mediante la prueba U de Mann-Whitney respecto a la variable flexibilidad cognitiva y los índices de perfusión correspondientes.

Para comprobar si tras el tratamiento con risperidona los pacientes mejoran su rendimiento en la tarea de flexibilidad y/o

muestran una tendencia a la normalización del patrón disfuncional de perfusión durante la realización de dicha tarea, se realizaron comparaciones intragrupo en el grupo de pacientes, mediante la prueba T de Wilcoxon, respecto a las variables cognitivas y los índices de perfusión.

Para comprobar si tras el tratamiento con risperidona el rendimiento en la tarea está relacionado con el nivel del FSCr de las áreas cerebrales implicadas, se obtuvieron los coeficientes de correlación por rangos Tau-b de Kendall entre la variable de flexibilidad cognitiva y los índices de perfusión.

Como forma de control de la posible influencia del estado clínico de los sujetos sobre su rendimiento en las pruebas neuropsicológicas o sobre los IPs tras el tratamiento con risperidona, se obtuvieron coeficientes de correlación por rangos Tau-b de Kendall de todas las variables clínicas registradas con las medidas flexibilidad cognitiva y los IPs. De manera análoga y con el mismo objetivo se obtuvieron coeficientes de correlación por rangos Tau-b de Kendall entre las medidas de las dosis de neuroléptico administradas a los sujetos, y el resto de variables clínicas, cognitivas o de perfusión.

También se obtuvieron coeficientes de correlación por rangos Tau-b de Kendall entre las medidas de TR simple y de la variable de flexibilidad, para evaluar posible influencia de los TR simples en el rendimiento en flexibilidad tras el tratamiento.

Finalmente, hemos realizado un análisis estadístico de los datos para evaluar el posible efecto del aprendizaje en los cambios observados en la función de flexibilidad entre las condiciones pre y post tratamiento en el grupo de pacientes. Aunque no disponemos de datos del grupo control respecto al efecto aprendizaje, éste puede ser fácilmente evaluado a partir de las mismas medidas obtenidas por el grupo de pacientes en las condiciones pre y post-tratamiento, ya que para cada condición se

recogen los datos de 180 ensayos consecutivos, lo que permite estudiar si los tiempos de reacción después de cada estímulo disminuyen a medida que se repite la tarea, es decir, si tiene lugar algún tipo de efecto aprendizaje. Para este análisis seguimos la siguiente metodología:

- En primer lugar se calculó la mediana de los tiempos de reacción de los 8 sujetos para cada uno de los 180 ensayos de la prueba de flexibilidad, obteniéndose así una nueva variable. A continuación se realizó un análisis ANCOVA considerando como variable dependiente la nueva variable obtenida, como variable independiente de dos niveles la condición pre o post-tratamiento, y como covariable el número de ensayo;

- En segundo lugar, hay que señalar que la variable de flexibilidad utilizada para este análisis no fue la de flexibilidad corregida, que podemos calcular sólo a nivel de medias de grupo, sino la variable original, para la que disponemos de los tiempos de reacción de cada ensayo. En consecuencia, es preciso evaluar si los cambios observados en esta variable de flexibilidad cognitiva responden a cambios reales de la función de flexibilidad o sólo reflejan una posible reducción de los tiempos de reacción simples en la condición post-tratamiento. Para ello se realizó un análisis intra-grupo de los tiempos de reacción simple entre las condiciones pre y post-tratamiento mediante la prueba T de Wilcoxon.

En todos los casos se estableció un riesgo de error tipo I igual o inferior al 5%.

Al igual que en los estudios 1 y 2 del presente trabajo, teniendo en cuenta el carácter no paramétrico de los datos, para estimar el tamaño del efecto en las comparaciones entre grupos y entre condiciones experimentales se utilizó el estadístico d de Cliff (ver apartado 3.2.3.).

5.3. Resultados

5.3.1. Comparaciones entre grupos y entre condiciones experimentales

Respecto a los resultados obtenidos por el grupo de pacientes en las pruebas de flexibilidad cognitiva, como se puede apreciar en la Tabla 3, tras el tratamiento de 6 semanas con risperidona se aprecia una mejoría en el rendimiento (T de Wilcoxon, $p = .02$). Sin embargo, las diferencias respecto al grupo control continúan siendo muy notables (U de Mann-Whitney, $p = .003$). En todas las comparaciones significativas los tamaños del efecto son grandes (ver Tabla 3).

VARIABLE	GRUPO CONTROL	SUJETOS PRE-TRATAMIENTO	SUJETOS POST-TRATAMIENTO	SIGNIFICACIÓN Y TAMAÑO DEL EFECTO (p , d)		
	(A)	(B)	(C)	A-B (U)	A-C(U)	B-C (T)
PANSS (1)						
síntomas positivos	---	27,88 (5,36)	11,00 (4,90)	---	---	$p=.008$ $d=.96$
síntomas negativos	---	20,88 (7,62)	15,86 (7,78)	---	---	n.s.
psicopatología general	---	51,63 (11,45)	31,57 (8,92)	---	---	$p=.008$ $d=.80$
puntuación total	---	100,25 (20,78)	58,43 (19,01)	---	---	$p=.008$ $d=.86$
FLEXIBILIDAD (2)	295 (112)	959 (796)	465 (50)	$p<.001$ $d=.97$	$p=.003$ $d=.86$	$p=.02$ $d=.62$

Tabla 3. Medias de las variables clínicas y neuropsicológicas, con sus desviaciones típicas, significación de las diferencias y tamaño del efecto de las mismas: (1) – puntuaciones directas; (2) – medianas de los tiempos de respuesta, ms. (T – prueba T de Wilcoxon, U – prueba U de Mann-Whitney)

En cuanto al patrón de hipoperfusión en la sección dorsal del giro cingulado anterior observado en el grupo de pacientes antes del tratamiento (ver punto 5.3.), tras el tratamiento, se observa una notable a la normalización de los índices de perfusión

(T de Wilcoxon, HD: $p = .027$, tamaño del efecto grande; HI: $p = .098$, tamaño del efecto moderado; ver Tabla 4), y las diferencias en la perfusión de estas áreas entre el grupo de pacientes y el grupo control pierden la significación estadística.

ÍNDICES DE PERFUSIÓN	GRUPO CONTROL		PACIENTES		SIGNIFICACIÓN Y TAMAÑO DEL EFECTO			
	BASAL (A)	ACTIV. (B)	PRE (C)	POST (D)	(p, d)			
					A-B (T)	B-C (U)	B-D (U)	C-D (T)
Cingulado Ant. Dor. D	105,89 (5,63)	109,99 (7,45)	103,53 (3,38)	107,21 (2,97)	$p=.012$ $d=.44$	$p=.036$ $d=.62$	n.s.	$p=.027$ $d=.54$
Cingulado Ant. Dor. I	100,72 (7,13)	105,92 (9,73)	101,28 (5,25)	103,75 (2,59)	$p=.012$ $d=.56$	$p=.093$ $d=.50$	n.s.	$p=.098$ $d=.37$

Tabla 4. Valores medios y desviaciones típicas de los índices de perfusión para los distintos grupos y condiciones experimentales, significación de las diferencias y tamaño del efecto de las mismas (D - derecho, I - izquierdo, T - prueba T de Wilcoxon, U - prueba U de Mann-Whitney).

5.3.2. Estudio de correlaciones

A diferencia de lo observado en la condición pre-tratamiento, según se puede apreciar en la Tabla 5, en la condición post-tratamiento hemos encontrado una correlación elevada con una clara tendencia a la significación estadística entre el rendimiento en la prueba de flexibilidad cognitiva y el nivel de perfusión de la sección dorsal del cingulado anterior izquierdo ($\tau = -.429$, $p = .069$).

ÍNDICES DE PERFUSIÓN	GRUPO CONTROL FLEX.	PRE . FLEX.	PACIENTES	
			POST . FLEX.	DOSIS NLP
Cingulado Ant. Dor. D.	$\tau = -.571$, $p = .025$	n.s.	n.s.	$\tau = .519$, $p = .039$
Cingulado Ant. Dor. I.	$\tau = -.50$, $p = .042$	n.s.	$\tau = -.429$, $p = .069$	n.s.

Tabla 5. Correlaciones entre los índices de perfusión, la variable flexibilidad cognitiva y la dosis de neuroléptico para los distintos grupos y condiciones experimentales, y significación estadística de las relaciones.

A su vez, la dosis de antipsicótico administrada a los pacientes correlaciona con el nivel de perfusión de la sección

dorsal del cíngulo anterior después del tratamiento, aunque dicha relación se observa únicamente en el hemisferio derecho ($\tau = .519$, $p = .039$).

5.3.3. Control de variables de confusión

Aunque los sujetos mejoran en todas escalas de la PANSS, excepto la de sintomatología negativa (T de Wilcoxon, $p = .008$, $d \geq .80$, ver Tabla 3), los índices de correlación entre estas variables y el rendimiento en la prueba de flexibilidad son muy bajos ($\tau < .38$), por lo que descartamos una influencia relevante de las variables clínicas en los cambios observados en la prueba de flexibilidad o en los IPs. Asimismo, no se encontraron correlaciones elevadas entre las variables TR simple y flexibilidad cognitiva ($\tau < .15$), lo cual apoya la hipótesis de independencia entre ambas variables.

Respecto a la existencia de un posible efecto aprendizaje en la mejoría de la función de flexibilidad cognitiva, evaluado a partir de la variable original de flexibilidad cognitiva sin corregir por los TR simples, se obtuvieron los siguientes resultados (ver Tabla 6):

- En primer lugar, descartamos que la reducción de los TR de la prueba de flexibilidad se deban a una reducción de los TR simples, ya que los análisis intragrupo de los mismos muestra que no hay cambios significativos en los TR simples entre las condiciones pre y post-tratamiento (media pre-tratamiento: 358.06 ms., ds. 259,69; media post-tratamiento: 300,75, ds. 86,32; significación exacta de la prueba T de Wilcoxon: $p=0.574$). Por otra parte, la diferencia de medias entre condiciones experimentales para esta variable (58 ms.) es muy inferior a la diferencia de medias de los TR observada en a prueba de flexibilidad (226 ms.).

TR SIMPLE			
Media pre-tratamiento	Media post-tratamiento	Diferencia	Significación
358 (ds. 259)	300 (ds. 86)	58	$p = .574$
TR PRUEBA DE FLEXIBILIDAD (SIN CORREGIR POR TR SIMPLES)			
Media pre-tratamiento	Media post-tratamiento	Diferencia	Significación
1086 (ds. 240)	815 (ds. 136)	271	-----
Media ajustada pre-tratamiento	Media ajustada post-tratamiento	Diferencia	Significación
1063	837	226	$p < .001$

Tabla 6. Resumen de los datos obtenidos en el análisis para la evaluación del efecto aprendizaje entre las condiciones pre y post-tratamiento. Medidas en milisegundos. ds – desviación estándar.

- En segundo lugar, el análisis ANCOVA muestra diferencias significativas entre las medias ajustadas de la variable dependiente (media ajustada pre-tratamiento: 1063,80 ms.; media ajustada post-tratamiento: 837,37; $p < 0.001$) y ausencia de las mismas para el efecto de la covariable.

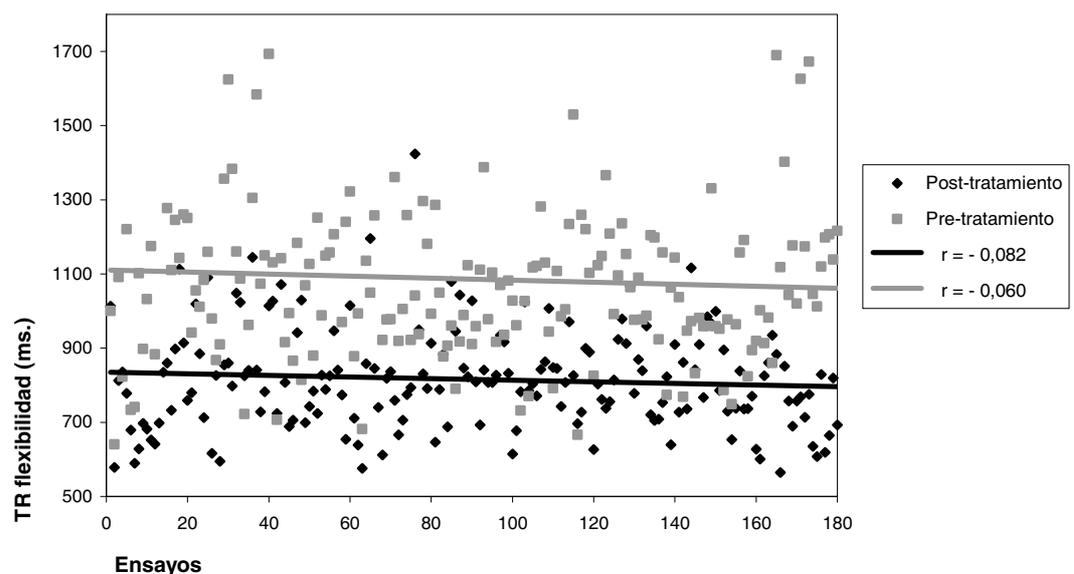


Figura 5. Nube de puntos y rectas de regresión de las puntuaciones en flexibilidad cognitiva (sin corregir por TR simples) en las condiciones pre y post-tratamiento.

Como se puede observar en la gráfica representativa de las rectas de regresión de la variable de flexibilidad cognitiva no corregida en las condiciones pre y post-tratamiento (ver Figura 5), nos encontramos con dos rectas prácticamente horizontales y bien distanciadas en altura una de otra.

En resumen, concluimos que la mejora en la función de flexibilidad observada tras el tratamiento en el grupo de pacientes no puede explicarse por el efecto aprendizaje, y es independiente de la mejoría clínica y de los TR simples de los sujetos de estudio.

5.3.4. Análisis cualitativo.

De cara a valorar la significación clínica de los cambios observados en el rendimiento cognitivo de los pacientes se realizó un análisis cualitativo de dichos cambios.

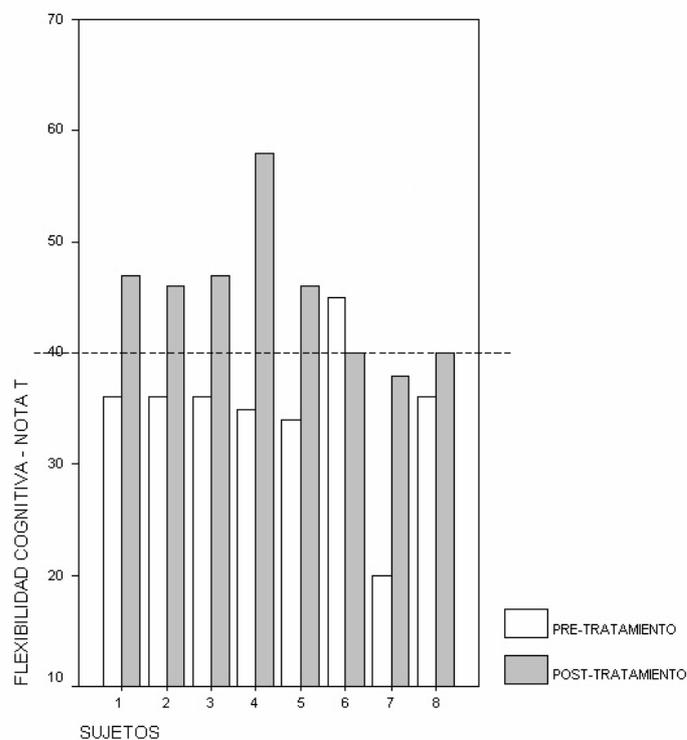


Fig. 6. Puntuaciones T del grupo de pacientes en la prueba de Flexibilidad cognitiva (variable no corregida) en las condiciones pre y post-tratamiento.

Nuevamente, no podemos considerar aquí la variable flexibilidad como puntuación de diferencia entre la puntuación directa de la prueba de flexibilidad y los TR simples, por no existir baremos a partir de los cuales calcular las notas T, de modo que nos vemos obligados a utilizar las puntuaciones de la prueba de flexibilidad sin corregir. Estas puntuaciones se muestran resumidas en la Figura 6.

Como se aprecia en el gráfico de la Figura 6, si antes del tratamiento sólo 1 de los 8 sujetos alcanzaban la nota T de 40, tras el tratamiento 7 de los 8 sujetos alcanzan una puntuación T de 40 o superan claramente esta puntuación. De los 8 sujetos, 7 mejoran su rendimiento, la mayoría de forma muy notable. La media de las notas T de los sujetos tras el tratamiento, de 45.25, es muy cercana a la media de la población, en contraste con la media pre-tratamiento de 34.75, claramente deficitaria.

5.4. Discusión

Según muestran los resultados de nuestro estudio, tras el tratamiento de 6 semanas con risperidona mejora notablemente la función de flexibilidad, en congruencia con los estudios que concluyen un efecto beneficioso del tratamiento neuroléptico sobre estas variables cognitivas en pacientes con trastorno esquizofrénico (Harvey et al., 2006; Keefe et al., 2006; O'Grada et al., 2007; Gurpegui et al., 2007; Cuesta et al., 2009; Davidson et al., 2009; Crespo-Facorro et al., 2009a), si bien no se puede hablar de una total normalización, ya que las diferencias observadas respecto al el grupo control continúan siendo significativas. Nuestros resultados apoyan, además, las hipótesis de que la mejoría en flexibilidad cognitiva no es un efecto secundario a los posibles cambios en los TR simples de los sujetos

o en las variables clínicas, ni puede explicarse como consecuencia del efecto aprendizaje derivado de la ejecución repetida de la tarea de flexibilidad.

Tras el tratamiento neuroléptico, los índices de perfusión de las áreas hipoperfundidas tienden a la normalización. Las diferencias observadas respecto al grupo control pierden su significación estadística, y se observa un aumento de los índices de perfusión respecto a la condición pre-tratamiento, estadísticamente significativo en el hemisferio derecho, y con una clara tendencia a la significación en el hemisferio izquierdo.

Estos resultados nos parecen especialmente relevantes, teniendo en cuenta que los escasos estudios que informan sobre cambios en el patrón de perfusión del cíngulo anterior en condiciones de activación cognitiva inducidos por el tratamiento con neurolépticos de segunda generación son hasta ahora contradictorios. Dos de ellos no encuentran diferencias (Brewer et al., 2007) o, incluso, informan de efectos adversos del tratamiento (Keedy et al., 2009).

Nuestros resultados son coherentes con los estudios que muestran cambios positivos en el patrón de perfusión del cíngulo anterior (Snitz et al., 2005; Lahti et al., 2009; Schlagenhauf et al., 2010), y con otros estudios que relacionan cambios positivos en la función del cíngulo anterior de los pacientes con trastorno esquizofrénico tras el tratamiento con neurolépticos de segunda generación a través de medidas de sensibilidad a la ocupación de receptores o de la distribución de la actividad eléctrica cerebral (Zavitsanou et al., 2002; Tislerova et al., 2008).

Pensamos que estas discrepancias pueden ser debidas, básicamente, a las diferencias entre los diferentes estudios respecto a las funciones neuropsicológicas evaluadas, las tareas de neuroactivación empleadas y, en ocasiones, a la escasa

potencia estadística derivada del reducido tamaño de las muestras de algunos de estos trabajos.

Nuestros resultados muestran, además, una evidencia adicional respecto al efecto del tratamiento neuroléptico en la normalización del patrón de hipoperfusión en el cíngulo: la dosis de antipsicótico administrada a los pacientes correlaciona con el nivel de perfusión de la sección dorsal del cíngulo anterior después del tratamiento, aunque dicha relación sólo se observa en el hemisferio derecho. Este hecho estaría a favor de la hipótesis de un efecto dosis-dependiente del tratamiento neuroléptico sobre el patrón de perfusión.

Por último, nuestros resultados muestran nuevamente una tendencia a la normalización en el grupo post-tratamiento cuando observamos los índices de correlación entre el rendimiento en la tarea de flexibilidad y los índices de perfusión. Efectivamente, la mejoría en el rendimiento cognitivo es acompañada por una tendencia a la reaparición de las relaciones observadas en el grupo control, y que no se observaban en el grupo de pacientes en la condición pre-tratamiento: tras el tratamiento las medidas de flexibilidad cognitiva vuelven a mostrar correlaciones elevadas y muy cercanas a la significación estadística con los índices de perfusión de la sección dorsal del cíngulo anterior, aunque solamente en el hemisferio izquierdo.

Como se ha apuntado más arriba, el análisis estadístico de los datos obtenidos en las pruebas cognitivas muestra que, tras el tratamiento, y a pesar de la clara mejoría, continúan existiendo diferencias significativas respecto al grupo control en la prueba de flexibilidad. Sin embargo, según se deduce de los elevados tamaños del efecto obtenidos, y del análisis cualitativo realizado posteriormente, la función de flexibilidad cognitiva mejora de forma muy notable, aumentando la nota T media del grupo en más de una desviación típica, y quedando tras el tratamiento 7 de

los 8 pacientes (frente a 1 antes del tratamiento) con una nota T entre 40 y 60, es decir, dentro del rango considerado normal, por todo lo cual podemos considerar que la mejoría observada en flexibilidad cognitiva tiene una importante significación clínica.

6. Discusión general

6.1. Discusión general de los resultados del estudio

Los resultados del presente estudio muestran que los pacientes con trastorno esquizofrénico que debutan en la enfermedad y no han sido nunca tratados previamente con neurolépticos tienen un rendimiento deficitario en la función de flexibilidad cognitiva, destacando el hecho de que el déficit en flexibilidad es independiente de los TR de los sujetos y de las variables clínicas. Como apuntan también otros estudios (Penades et al., 2000; Obiols, 2001), los resultados parecen indicar que este déficit resulta ser una característica primaria de la enfermedad, diferenciada de otras manifestaciones clínicas, y no una consecuencia de la cronicidad o de un efecto adverso de los posibles tratamientos farmacológicos.

Tras el tratamiento con risperidona, mejora notablemente la función de flexibilidad, en congruencia con los estudios que concluyen un efecto beneficioso del tratamiento neuroléptico sobre estas variables cognitivas en pacientes con trastorno esquizofrénico (Harvey et al., 2006; Keefe et al., 2006; O'Grada et al., 2007; Gurpegui et al., 2007; Cuesta et al., 2009; Davidson et al., 2009; Crespo-Facorro et al., 2009a), si bien no se puede hablar de una total normalización, ya que las diferencias

observadas respecto al grupo control continúan siendo significativas.

Nuestros resultados apoyan, además, las hipótesis de que la mejoría en flexibilidad cognitiva no es un efecto secundario a los posibles cambios en los TR simples de los sujetos o en las variables clínicas. Podría suponerse que las diferencias entre las condiciones pre y post-tratamiento en el grupo de pacientes dependen, en gran medida, de la mejoría en la ejecución de la tarea, y que dicha mejoría es básicamente una consecuencia de la disminución de los síntomas positivos reflejada en las puntuaciones de la PANSS. Sin embargo, como se ha comentado en el apartado de resultados, hemos realizado un análisis estadístico dirigido específicamente a evaluar esta posibilidad, sin que hayamos observado correlaciones significativas entre las puntuaciones en flexibilidad o los IPs y las puntuaciones con la PANSS positiva. Estos resultados son consistentes con otros estudios recientes, que no hallan relación entre las variables clínicas y el rendimiento cognitivo o la activación del cíngulo anterior dorsal (Gonzalez-Blanch et al., 2008; Krabbendam et al., 2009). Finalmente, como muestran los análisis estadísticos realizados a tal efecto, la mejoría observada tampoco puede atribuirse a un efecto de aprendizaje de los sujetos debido a la repetición de la tarea

Respecto a las características del patrón de perfusión cerebral de las áreas estudiadas, antes del tratamiento en el grupo de pacientes se aprecian dos aspectos alterados:

- Por una parte, y en la misma línea de otros estudios (Kerns et al., 2005; Yucel et al., 2007; Polli et al., 2008; Reske et al., 2009), se observa un patrón de hipoperfusión en la sección dorsal del giro cíngulo anterior, que es el área asociada a la realización de la tarea de flexibilidad cognitiva en el grupo control. Las diferencias respecto al grupo control son estadísticamente

significativas para el hemisferio derecho, y muestran una clara tendencia a la significación en el hemisferio izquierdo, siendo el tamaño del efecto grande en ambos casos. Dado que dicho patrón de hipoperfusión se observó en pacientes con un primer episodio psicótico y nunca antes tratados con neurolépticos, nuestro estudio aporta evidencia a favor de la hipótesis de que, al igual que los déficits cognitivos asociados, este patrón de hipoperfusión es una característica primaria de la enfermedad, aspecto respecto al cual existen evidencias tanto a favor (Reske et al., 2009) como en contra (Yucel et al., 2007).

- Por otra parte, y de manera análoga a lo observado en otros estudios (Snitz et al., 2005; Keedy et al., 2009), en el grupo de pacientes, antes del tratamiento se encuentra ausente la relación entre el rendimiento en flexibilidad cognitiva y el nivel de activación de la sección dorsal del cíngulo anterior observada en el grupo control.

Tras el tratamiento neuroléptico los índices de perfusión de las áreas hipoperfundidas tienden a la normalización. Las diferencias observadas respecto al grupo control pierden su significación estadística, y se observa un aumento de los índices de perfusión respecto a la condición pre-tratamiento, estadísticamente significativo en el hemisferio derecho, y con una clara tendencia a la significación en el hemisferio izquierdo.

Creemos que estos resultados son especialmente relevantes, teniendo en cuenta que los escasos estudios que informan sobre cambios en el patrón de perfusión del cíngulo anterior en condiciones de activación cognitiva inducidos por el tratamiento con neurolépticos de segunda generación son hasta ahora contradictorios. Dos de ellos no encuentran diferencias (Brewer et al., 2007) o, incluso, informan de efectos adversos del tratamiento (Keedy et al., 2009). Nuestros resultados son coherentes con los estudios que muestran cambios positivos en el

patrón de perfusión del cíngulo anterior (Snitz et al., 2005; Lahti et al., 2009; Schlagenhauf et al., 2010), y con otros estudios que relacionan cambios positivos en la función del cíngulo anterior de los pacientes con trastorno esquizofrénico tras el tratamiento con neurolépticos de segunda generación a través de medidas de sensibilidad a la ocupación de receptores o de la distribución de la actividad eléctrica cerebral (Zavitsanou et al., 2002; Tislerova et al., 2008). Pensamos que estas discrepancias pueden ser debidas, básicamente, a las diferencias entre los diferentes estudios respecto a las funciones neuropsicológicas evaluadas, las tareas de neuroactivación empleadas y, en ocasiones, a la escasa potencia estadística derivada del reducido tamaño de las muestras de algunos de estos trabajos. Nuestros resultados muestran, además, una evidencia adicional respecto al efecto del tratamiento neuroléptico en la normalización del patrón de hipoperfusión en el cíngulo: la dosis de antipsicótico administrada a los pacientes correlaciona con el nivel de perfusión de la sección dorsal del cíngulo anterior después del tratamiento, aunque dicha relación sólo se observa en el hemisferio derecho. Este hecho estaría a favor de la hipótesis de un efecto dosis-dependiente del tratamiento neuroléptico sobre el patrón de perfusión.

Por último, nuestros resultados muestran nuevamente una tendencia a la normalización en el grupo post-tratamiento cuando observamos los índices de correlación entre el rendimiento en la tarea de flexibilidad y los índices de perfusión. Efectivamente, la mejoría en el rendimiento cognitivo es acompañada por una tendencia a la reaparición de las relaciones observadas en el grupo control, y que no se observaban en el grupo de pacientes en la condición pre-tratamiento: tras el tratamiento las medidas de flexibilidad cognitiva vuelven a mostrar correlaciones elevadas y muy cercanas a la significación estadística con los índices de

perfusión de la sección dorsal del cíngulo anterior, pero solamente en el hemisferio izquierdo.

Resulta intrigante el hecho de que para el hemisferio cerebral en el que hallamos un mayor incremento de la actividad tras el tratamiento (el cíngulo anterior dorsal derecho) no encontramos correlaciones significativas con las puntuaciones en la prueba de flexibilidad, y sin embargo si observamos correlaciones entre la dosis de neuroléptico y el nivel de activación en este hemisferio. En contraste, los cambios observados en el cíngulo anterior izquierdo fueron mucho menores y estadísticamente no significativos, pero la correlación entre el nivel de activación de esta región en la condición post-tratamiento y el rendimiento en la prueba de flexibilidad si mostraba una tendencia a la significación estadística. Pensamos que estos resultados podrían explicarse por el hecho de que, si bien la realización de la tarea de flexibilidad implica ambos hemisferios, el déficit inicial de activación es más pronunciado en el hemisferio derecho, que en general muestra un patrón de dominancia durante la ejecución de este tipo de tareas (Milham, Banich, & Barad, 2003; Bernal & Altman, 2009). Nuestra hipótesis respecto a esta cuestión es que, debido al mayor déficit inicial existente en el hemisferio derecho, la mejoría en dicho hemisferio tras el tratamiento es más notable, lo que se ve reflejado en la presencia de diferencias más significativas entre las condiciones pre y post-tratamiento y en la correlación entre el nivel de activación y la dosis de neuroléptico. Sin embargo, el nivel de activación no alcanza valores normales y, en consecuencia, no observamos correlaciones entre la activación y el rendimiento en la tarea. En el hemisferio izquierdo, menos alterado inicialmente, los niveles de activación alcanzan tras el tratamiento valores cercanos a la normalidad y, en consecuencia, se observa la correlación normal entre el nivel de activación y el rendimiento en

la tarea, a pesar de que las diferencias entre las condiciones pre y post-tratamiento son menores y, de hecho, no alcanzan la significación estadística.

6.2. Significación clínica de la mejoría en el rendimiento cognitivo

Como se ha apuntado más arriba, el análisis estadístico de los datos obtenidos en las pruebas cognitivas muestra que, tras el tratamiento, y a pesar de la clara mejoría, continúan existiendo diferencias significativas respecto al grupo control en la prueba de flexibilidad. Sin embargo, según se deduce de los elevados tamaños del efecto obtenidos, y del análisis cualitativo realizado posteriormente, la función de flexibilidad cognitiva mejora de forma muy notable, aumentando la nota T media del grupo en más de una desviación típica, y quedando tras el tratamiento 7 de los 8 pacientes (frente a 1 antes del tratamiento) con una nota T entre 40 y 60, es decir, dentro del rango considerado normal, por todo lo cual podemos considerar que la mejoría observada en flexibilidad cognitiva tiene una importante significación clínica.

6.3. Limitaciones del estudio

La principal limitación del presente estudio radica en el reducido tamaño de la muestra, lo cual le resta potencia estadística. En consecuencia, toda una serie de cuestiones quedan abiertas a discusión.

La ausencia de relaciones entre las variables de estudio y las posibles variables de confusión, como los TR simples o las variables clínicas, puede también ser consecuencia del escaso

tamaño de la muestra, por lo que una cierta influencia de dichas variables en los resultados no puede ser totalmente descartada.

Dado el reducido número de participantes en el estudio, no puede excluirse la posibilidad de que los sujetos del grupo control tuvieran un nivel de perfusión cerebral y unos resultados en el test de flexibilidad cognitiva superiores a la media de la población, por lo que hubiera sido interesante comparar los datos de perfusión con una base de datos normativos tanto para la evaluación de la normalidad del grupo control como para las comparaciones con el grupo de pacientes. Desafortunadamente, no ha sido posible encontrar una base de datos que respondiera de manera adecuada a nuestras condiciones experimentales (tipo y dosis de trazador, tamaño del vóxel, tipo de gammacámara, etc...).

Respecto a la técnica de neuroimagen empleada, aunque presenta algunas ventajas metodológicas interesantes, tal como se ha comentado anteriormente, probablemente podría ser mejorada con instrumentaciones más modernas, como la fMRI, con mayor resolución temporal y espacial, y con análisis de datos basados en SPM.

Finalmente, también es preciso advertir que, en rigor, los resultados obtenidos relativos al efecto del tratamiento neuroléptico pueden ser considerados como válidos únicamente para la risperidona u otros neurolépticos de parecido perfil farmacológico. De cara a superar estas limitaciones, sería necesario replicar los resultados del presente trabajo en estudios con muestras más numerosas, con técnicas más modernas de neuroimagen, y realizados con distintos neurolépticos de segunda generación, lo que permitiría obtener resultados más robustos, y evidencias respecto al posible efecto diferencial de distintos neurolépticos sobre áreas cognitivas concretas.

6.4. Conclusiones

Como conclusiones, a partir de los resultados obtenidos en nuestro estudio podemos afirmar que:

- 1.- Los pacientes con esquizofrenia que debutan en la enfermedad y no han sido nunca tratados previamente con neurolépticos presentan un rendimiento deficitario en la función de flexibilidad cognitiva.
- 2.- Los pacientes con esquizofrenia muestran un patrón de hipoperfusión de las áreas asociadas a la realización de la tarea de flexibilidad cognitiva en sujetos sanos, en concreto la sección dorsal del giro cingulado anterior.
- 3.- Las anomalías cognitivas y de perfusión observadas son una característica primaria de la enfermedad diferenciada de otras manifestaciones clínicas de la misma, y no una consecuencia de la cronicidad o un efecto adverso de los posibles tratamientos farmacológicos.
- 4.- Tras el tratamiento de 6 semanas con risperidona los pacientes mejoran notablemente su rendimiento en la función de flexibilidad, alcanzando la mayoría de los sujetos niveles dentro de la normalidad, si bien se mantiene una diferencia significativa respecto a los sujetos sanos.
- 5.- Tras el tratamiento se observa una notable normalización de los patrones alterados de perfusión cerebral.
- 6.- Tras el tratamiento se produce un restablecimiento de las relaciones observadas en los sujetos sanos entre la activación de la sección dorsal del cingulado anterior y la función de flexibilidad cognitiva.

7. Referencias bibliográficas

Aarts, E., Roelofs, A., & van Turenout, M. (2009). Attentional control of task and response in lateral and medial frontal cortex: brain activity and reaction time distributions. *Neuropsychologia*, *47*, 2089-2099.

Achim, A. M. & Lepage, M. (2005). Episodic memory-related activation in schizophrenia: meta-analysis. *Br.J Psychiatry*, *187*, 500-509.

Addington, J. & Addington, D. (1997). Neurocognitive functioning in schizophrenia: a trial of risperidone versus haloperidol. *Can.J Psychiatry*, *42*, 983.

Afshan, A., Jehangir, M., Ashraf, M., Waqar, A., & Chiotellis, E. (1994). Formulation of a single-component kit for the preparation of technetium-99m labelled ethyl cysteinate dimer: biological and clinical evaluation. *Eur.J Nucl.Med.*, *21*, 991-995.

Ahn, Y. M., Lee, K. Y., Kim, C. E., Kim, J. J., Kang, D. Y., Jun, T. Y. et al. (2009). Changes in neurocognitive function in patients with schizophrenia after starting or switching to amisulpride in comparison with the normal controls. *J Clin.Psychopharmacol.*, *29*, 117-123.

Akdede, B. B., Anil Yagcioglu, A. E., Alptekin, K., Turgut, T. I., Tumuklu, M., Yazici, M. K. et al. (2006). A double-blind study of combination of clozapine with risperidone in patients with schizophrenia: effects on cognition. *Journal of Clinical Psychiatry*, *67*, 1912-1919.

Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu.Rev.Neurosci.*, 9, 357-381.

Altamura, M., Goldberg, T. E., Elvevag, B., Holroyd, T., Carver, F. W., Weinberger, D. R. et al. (2010). Prefrontal Cortex Modulation during Anticipation of Working Memory Demands as Revealed by Magnetoencephalography. *Int.J Biomed.Imaging*, 2010.

Andreasen, N. C., Nopoulos, P., Magnotta, V., Pierson, R., Ziebell, S., & Ho, B. C. (2011). Progressive brain change in schizophrenia: a prospective longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Biol.Psychiatry*, 70, 672-679.

Andreasen, N. C., Nopoulos, P., O'Leary, D. S., Miller, D. D., Wassink, T., & Flaum, M. (1999). Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol.Psychiatry*, 46, 908-920.

Antonova, E., Sharma, T., Morris, R., & Kumari, V. (2004). The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophr.Res*, 70, 117-145.

Arango, C., McMahon, R. P., Lefkowitz, D. M., Pearlson, G., Kirkpatrick, B., & Buchanan, R. W. (2008). Patterns of cranial, brain and sulcal CSF volumes in male and female deficit and nondeficit patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 162, 91-100.

Aubin, G., Stip, E., Gelinias, I., Rainville, C., & Chapparo, C. (2009). Daily activities, cognition and community functioning in persons with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 107, 313-318.

Badzakova-Trajkov, G., Barnett, K. J., Waldie, K. E., & Kirk, I. J. (2009). An ERP investigation of the Stroop task: the role of the cingulate in attentional allocation and conflict resolution. *Brain research, 1253*, 139-148.

Barch, D. M. (2005). The cognitive neuroscience of schizophrenia. *Annu.Rev.Clin.Psychol., 1*, 321-353.

Barch, D. M., Csernansky, J. G., Conturo, T., & Snyder, A. Z. (2002). Working and long-term memory deficits in schizophrenia: is there a common prefrontal mechanism? *J Abnorm.Psychol., 111*, 478-494.

Becker, H. E., Nieman, D. H., Wiltink, S., Dingemans, P. M., van, d. F., Jr., Velthorst, E. et al. (2010). Neurocognitive functioning before and after the first psychotic episode: does psychosis result in cognitive deterioration? *Psychol.Med., 40*, 1599-1606.

Becker, M., Sturm, W., Willmes, K., & Zimmermann, P. (1996). Normierungsstudie zur Aufmerksamkeitstestbatterie (TAP) von Zimmermann und Fimm. *Zeitschrift fur neuropsychologie, 7*, 3-15.

Bernal, B. & Altman, N. (2009). Neural networks of motor and cognitive inhibition are dissociated between brain hemispheres: an fMRI study. *Int.J Neurosci., 119*, 1848-1880.

Bobes, J., Arango, C., Garcia-Garcia, M., & Rejas, J. (2009). Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: findings from the CLAMORS study. *Journal of Clinical Psychiatry, 71*, 280-286.

Bonilha, L., Molnar, C., Horner, M. D., Anderson, B., Forster, L., George, M. S. et al. (2008). Neurocognitive deficits and prefrontal cortical atrophy in patients with schizophrenia. *Schizophr.Res*, *101*, 142-151.

Bonner-Jackson, A., Haut, K., Csernansky, J. G., & Barch, D. M. (2005). The influence of encoding strategy on episodic memory and cortical activity in schizophrenia. *Biol.Psychiatry*, *58*, 47-55.

Borges, A., San Luis, C., & Sánchez-Bruno, A. (2003). Dominance statistics: a simulation study of the d statistic. *Quality & Quantity*, *37*, 303-316.

Borkowska, A., Araszkiwicz, A., Rajewski, A., & Rybakowski, J. K. (2002). Risperidone treatment of schizophrenia: improvement in psychopathology and neuropsychological tests. *Neuropsychobiology*, *46*, 85-89.

Bowins, B. (2011). A cognitive regulatory control model of schizophrenia. *Brain Res Bull*, *85*, 36-41.

Bozikas, V. P. & Andreou, C. (2011). Longitudinal studies of cognition in first episode psychosis: a systematic review of the literature. *Aust.N.Z J Psychiatry*, *45*, 93-108.

Bralet, M. C., Loas, G., Yon, V., & Marechal, V. (2002). Clinical characteristics and risk factors for Kraepelinian subtype of schizophrenia: replication of previous findings and relation to summer birth. *Psychiatry Res*, *111*, 147-154.

Braus, D. F., Ende, G., Weber-Fahr, W., Demirakca, T., Tost, H., & Henn, F. A. (2002). Functioning and neuronal viability of the anterior cingulate neurons following antipsychotic treatment: MR-spectroscopic imaging in chronic schizophrenia. *Eur.Neuropsychopharmacol*, *12*, 145-152.

Brebion, G., Smith, M. J., Amador, X., Malaspina, D., & Gorman, J. M. (1997). Clinical correlates of memory in schizophrenia: differential links between depression, positive and negative symptoms, and two types of memory impairment. *Am.J Psychiatry, 154*, 1538-1543.

Brenner, H. D., Hodel, B., Roder, V., & Corrigan, P. (1992). Treatment of cognitive dysfunctions and behavioral deficits in schizophrenia. *Schizophr.Bull, 18*, 21-26.

Brewer, W. J., Yucel, M., Harrison, B. J., McGorry, P. D., Olver, J., Egan, G. F. et al. (2007). Increased prefrontal cerebral blood flow in first-episode schizophrenia following treatment: longitudinal positron emission tomography study. *Australian and New Zealand journal of psychiatry, 41*, 129-135.

Broome, M. R., Matthiasson, P., Fusar-Poli, P., Woolley, J. B., Johns, L. C., Tabraham, P. et al. (2009). Neural correlates of executive function and working memory in the 'at-risk mental state'. *Br.J Psychiatry, 194*, 25-33.

Callicott, J. H., Mattay, V. S., Verchinski, B. A., Marenco, S., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2003). Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am.J Psychiatry, 160*, 2209-2215.

Camchong, J., MacDonald, A. W., III, Bell, C., Mueller, B. A., & Lim, K. O. (2009). Altered Functional and Anatomical Connectivity in Schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, . doi:10.1093/schbul/sbp131.

Carpenter, W. T. & Buchanan, R. W. (2008). Lessons to take home from CATIE. *Psychiatric services, 59*, 523-525.

Carter, C. S., Botvinick, M. M., & Cohen, J. D. (1999). The contribution of the anterior cingulate cortex to executive processes in cognition. *Reviews in the neurosciences*, *10*, 49-57.

Carter, C. S., MacDonald, A. W., III, Ross, L. L., & Stenger, V. A. (2001). Anterior cingulate cortex activity and impaired self-monitoring of performance in patients with schizophrenia: an event-related fMRI study. *American journal of psychiatry*, *158*, 1423-1428.

Catafau, A. M., Parellada, E., Lomena, F., Bernardo, M., Setoain, J., Catarineu, S. et al. (1998). Role of the cingulate gyrus during the Wisconsin Card Sorting Test: a single photon emission computed tomography study in normal volunteers. *Psychiatry Res*, *83*, 67-74.

Catale, C., Marique, P., Closset, A., & Meulemans, T. (2009). Attentional and executive functioning following mild traumatic brain injury in children using the Test for Attentional Performance (TAP) battery. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *31*, 331-338.

Chan, R. C., Di, X., McAlonan, G. M., & Gong, Q. Y. (2011). Brain anatomical abnormalities in high-risk individuals, first-episode, and chronic schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis of illness progression. *Schizophr.Bull*, *37*, 177-188.

Cirillo, M. A. & Seidman, L. J. (2003). Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychol Rev.*, *13*, 43-77.

Cliff N (1996). Answering ordinal questions with ordinal data using ordinal statistics. *Multivariate Behavioral Research*, *31*, 331-350.

Cliff, N. (1993). Dominance statistics: ordinal analyses to answer ordinal questions. *Psychological Bulletin*, *114*, 494-509.

Cremasco, L. & Cappa, S. F. (2002). Attentional dysfunction of chronic schizophrenia: No association with long-term institutionalization. *Psychiatry and clinical neurosciences*, *56*, 419-423.

Crespo-Facorro, B., Rodriguez-Sanchez, J. M., Perez-Iglesias, R., Mata, I., Ayesa, R., Ramirez-Bonilla, M. et al. (2009a). Neurocognitive effectiveness of haloperidol, risperidone, and olanzapine in first-episode psychosis: a randomized, controlled 1-year follow-up comparison. *Journal of Clinical Psychiatry*, *70*, 717-729.

Crespo-Facorro, B., Roiz-Santianez, R., Perez-Iglesias, R., Tordesillas-Gutierrez, D., Mata, I., Rodriguez-Sanchez, J. M. et al. (2009b). Specific brain structural abnormalities in first-episode schizophrenia. A comparative study with patients with schizophreniform disorder, non-schizophrenic non-affective psychoses and healthy volunteers. *Schizophr.Res*, *115*, 191-201.

Cuesta, M. J., Jalon, E. G., Campos, M. S., & Peralta, V. (2009). Cognitive effectiveness of olanzapine and risperidone in first-episode psychosis. *British journal of psychiatry*, *194*, 439-445.

Cuesta, M. J., Peralta, V., & Zarzuela, A. (2000). Neuropsicología y Esquizofrenia. *Anales Sis San Navarra*, *23*, 51-62.

Cuesta, M. J., Peralta, V., & Zarzuela, A. (2001). Effects of olanzapine and other antipsychotics on cognitive function in chronic schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophr.Res*, *48*, 17-28.

Cuevas-Esteban, J., Campayo, A., Gutierrez-Galve, L., Gracia-Garcia, P., & Lopez-Anton, R. (2011). [Background and findings of neuroimaging in schizophrenia: an update]. *Rev.Neurol*, 52, 27-36.

Cummings, J. L. (1993). Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch.Neurol*, 50, 873-880.

Dagher, A., Owen, A. M., Boecker, H., & Brooks, D. J. (1999). Mapping the network for planning: a correlational PET activation study with the Tower of London task. *Brain*, 122 (Pt 10), 1973-1987.

Davidson, M., Galderisi, S., Weiser, M., Werbeloff, N., Fleischhacker, W. W., Keefe, R. S. et al. (2009). Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *American journal of psychiatry*, 166, 675-682.

de la Torre, J. C., Barrios, M., & Junque, C. (2005). Frontal lobe alterations in schizophrenia: neuroimaging and neuropsychological findings. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 255, 236-244.

DeLisi, L. E., Stritzke, P. H., Holan, V., Anand, A., Boccio, A., Kushner, M. et al. (1991). Brain morphological changes in 1st episode cases of schizophrenia: are they progressive? *Schizophr.Res*, 5, 206-208.

Devinsky, O., Morrell, M. J., & Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 118 (Pt 1), 279-306.

Dickinson, D., Goldberg, T. E., Gold, J. M., Elvevag, B., & Weinberger, D. R. (2010). Cognitive Factor Structure and Invariance in People With Schizophrenia, Their Unaffected Siblings, and Controls. *Schizophr.Bull.*

Faber, G., van Gool, A. R., Smid, H. G., Wiersma, D., & van den Bosch, R. J. (2011). [Typical and atypical antipsychotics: Is there a difference in their influence on neurocognition?]. *Tijdschr.Psychiatr.*, 53, 107-117.

First, M. B., Frances, A., & Pincus H.A. (2002). *DSM-IV-TR Handbook of Differential Diagnosis*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing Inc.

Fornito, A., Yucel, M., Patti, J., Wood, S. J., & Pantelis, C. (2009). Mapping grey matter reductions in schizophrenia: an anatomical likelihood estimation analysis of voxel-based morphometry studies. *Schizophr.Res*, 108, 104-113.

Frith, C. (1995). Functional imaging and cognitive abnormalities. *Lancet*, 346, 615-620.

Galderisi, S., Quarantelli, M., Volpe, U., Mucci, A., Cassano, G. B., Invernizzi, G. et al. (2008). Patterns of structural MRI abnormalities in deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr.Bull*, 34, 393-401.

Glahn, D. C., Laird, A. R., Ellison-Wright, I., Thelen, S. M., Robinson, J. L., Lancaster, J. L. et al. (2008). Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biol.Psychiatry*, 64, 774-781.

Glahn, D. C., Ragland, J. D., Abramoff, A., Barrett, J., Laird, A. R., Bearden, C. E. et al. (2005). Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum.Brain Mapp.*, 25, 60-69.

Goldberg, T. E., Goldman, R. S., Burdick, K. E., Malhotra, A. K., Lencz, T., Patel, R. C. et al. (2007). Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: is it a practice effect? *Archives of general psychiatry*, 64, 1115-1122.

Goldberg, T. E., Torrey, E. F., Berman, K. F., & Weinberger, D. R. (1994). Relations between neuropsychological performance and brain morphological and physiological measures in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Psychiatry Res*, 55, 51-61.

Goldberg, T. E. & Weinberger, D. R. (1988). Probing prefrontal function in schizophrenia with neuropsychological paradigms. *Schizophr.Bull*, 14, 179-183.

Goldberg, T. E., Weinberger, D. R., Berman, K. F., Pliskin, N. H., & Podd, M. H. (1987). Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia? A controlled study of teaching the Wisconsin Card Sorting Test. *Arch.Gen.Psychiatry*, 44, 1008-1014.

Goldman-Rakic, P. S. (1994). Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin.Neurosci.*, 6, 348-357.

Gonzalez-Blanch, C., Crespo-Facorro, B., Alvarez-Jimenez, M., Rodriguez-Sanchez, J. M., Perez-Iglesias, R., Pelayo-Teran, J. M. et al. (2008). Lack of association between clinical and cognitive change in first-episode psychosis: the first 6 weeks of treatment. *Canadian journal of psychiatry*, 53, 839-847.

Guillem, F., Rinaldi, M., Pampoulova, T., & Stip, E. (2008). The complex relationships between executive functions and positive symptoms in schizophrenia. *Psychological medicine, 38*, 853-860.

Gur, R. E., Cowell, P. E., Latshaw, A., Turetsky, B. I., Grossman, R. I., Arnold, S. E. et al. (2000). Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia. *Arch.Gen.Psychiatry, 57*, 761-768.

Gurpegui, M., Alvarez, E., Bousono, M., Ciudad, A., Carlos, G. J., & Olivares, J. M. (2007). Effect of olanzapine or risperidone treatment on some cognitive functions in a one-year follow-up of schizophrenia outpatients with prominent negative symptoms. *European neuropsychopharmacology, 17*, 725-734.

Hartberg, C. B., Sundet, K., Rimol, L. M., Haukvik, U. K., Lange, E. H., Nesvag, R. et al. (2011). Subcortical brain volumes relate to neurocognition in schizophrenia and bipolar disorder and healthy controls. *Prog.Neuropsychopharmacol Biol.Psychiatry, 35*, 1122-1130.

Harvey, P. D., Green, M. F., McGurk, S. R., & Meltzer, H. Y. (2003). Changes in cognitive functioning with risperidone and olanzapine treatment: a large-scale, double-blind, randomized study. *Psychopharmacology (Berl), 169*, 404-411.

Harvey, P. D., Napolitano, J. A., Mao, L., & Gharabawi, G. (2003). Comparative effects of risperidone and olanzapine on cognition in elderly patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Int.J Geriatr.Psychiatry, 18*, 820-829.

Harvey, P. D., Patterson, T. L., Potter, L. S., Zhong, K., & Brecher, M. (2006). Improvement in social competence with short-term atypical antipsychotic treatment: a randomized, double-blind comparison of quetiapine versus risperidone for social competence, social cognition, and neuropsychological functioning. *American journal of psychiatry*, *163*, 1918-1925.

Harvey, P. D., Rabinowitz, J., Eerdeken, M., & Davidson, M. (2005). Treatment of cognitive impairment in early psychosis: a comparison of risperidone and haloperidol in a large long-term trial. *American journal of psychiatry*, *162*, 1888-1895.

Heckers, S. & Konradi, C. (2010). Hippocampal pathology in schizophrenia. *Curr.Top.Behav Neurosci.*, *4*, 529-553.

Hofer, A., Weiss, E. M., Golaszewski, S. M., Siedentopf, C. M., Brinkhoff, C., Kremser, C. et al. (2003). Neural correlates of episodic encoding and recognition of words in unmedicated patients during an acute episode of schizophrenia: a functional MRI study. *Am.J Psychiatry*, *160*, 1802-1808.

Hoff, A. L., Svetina, C., Shields, G., Stewart, J., & DeLisi, L. E. (2005). Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophr.Res*, *78*, 27-34.

Honey, G. D., Bullmore, E. T., Soni, W., Varatheesan, M., Williams, S. C., & Sharma, T. (1999). Differences in frontal cortical activation by a working memory task after substitution of risperidone for typical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, *96*, 13432-13437.

Horacek, J., Dockery, C., Kopecek, M., Spaniel, F., Novak, T., Tislerova, B. et al. (2006). Regional brain metabolism as the predictor of performance on the Trail Making Test in schizophrenia. A 18FDG PET covariation study. *Neuro Endocrinol.Lett.*, 27, 587-594.

Houthoofd, S. A., Morrens, M., & Sabbe, B. G. (2008). Cognitive and psychomotor effects of risperidone in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Clinical therapeutics*, 30, 1565-1589.

Huber, G. (1997). The heterogeneous course of schizophrenia. *Schizophr.Res*, 28, 177-185.

Hyafil, A., Summerfield, C., & Koechlin, E. (2009). Two mechanisms for task switching in the prefrontal cortex. *Journal of neuroscience*, 29, 5135-5142.

Ingvar, D. H. & Franzen, G. (1974). Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr.Scand.*, 50, 425-462.

Ishizu, K., Yonekura, Y., Magata, Y., Okazawa, H., Fukuyama, H., Tanaka, F. et al. (1996). Extraction and retention of technetium-99m-ECD in human brain: dynamic SPECT and oxygen-15-water PET studies. *J Nucl.Med.*, 37, 1600-1604.

Jansma, J. M., Ramsey, N. F., van der Wee, N. J., & Kahn, R. S. (2004). Working memory capacity in schizophrenia: a parametric fMRI study. *Schizophr.Res*, 68, 159-171.

Jessen, F., Scheef, L., Germeshausen, L., Tawo, Y., Kockler, M., Kuhn, K. U. et al. (2003). Reduced hippocampal activation during encoding and recognition of words in schizophrenia patients. *Am.J Psychiatry*, 160, 1305-1312.

Jones, H. M., Brammer, M. J., O'Toole, M., Taylor, T., Ohlsen, R. I., Brown, R. G. et al. (2004). Cortical effects of quetiapine in first-episode schizophrenia: a preliminary functional magnetic resonance imaging study. *Biological psychiatry*, *56*, 938-942.

Kalkstein, S., Hurford, I., & Gur, R. C. (2010). Neurocognition in schizophrenia. *Curr.Top.Behav Neurosci.*, *4*, 373-390.

Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, *13*, 261-276.

Keedy, S. K., Rosen, C., Khine, T., Rajarethinam, R., Janicak, P. G., & Sweeney, J. A. (2009). An fMRI study of visual attention and sensorimotor function before and after antipsychotic treatment in first-episode schizophrenia. *Psychiatry research*, *172*, 16-23.

Keefe, R. S., Bilder, R. M., Davis, S. M., Harvey, P. D., Palmer, B. W., Gold, J. M. et al. (2007a). Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch.Gen.Psychiatry*, *64*, 633-647.

Keefe, R. S., Lobel, D. S., Mohs, R. C., Silverman, J. M., Harvey, P. D., Davidson, M. et al. (1991). Diagnostic issues in chronic schizophrenia: kraepelinian schizophrenia, undifferentiated schizophrenia, and state-independent negative symptoms. *Schizophr.Res*, *4*, 71-79.

Keefe, R. S., Sweeney, J. A., Gu, H., Hamer, R. M., Perkins, D. O., McEvoy, J. P. et al. (2007b). Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am.J Psychiatry*, *164*, 1061-1071.

Keefe, R. S., Young, C. A., Rock, S. L., Purdon, S. E., Gold, J. M., & Breier, A. (2006). One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. *Schizophrenia research, 81*, 1-15.

Kerns, J. G., Cohen, J. D., MacDonald, A. W., III, Cho, R. Y., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2004). Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science, 303*, 1023-1026.

Kerns, J. G., Cohen, J. D., MacDonald, A. W., III, Johnson, M. K., Stenger, V. A., Aizenstein, H. et al. (2005). Decreased conflict- and error-related activity in the anterior cingulate cortex in subjects with schizophrenia. *American journal of psychiatry, 162*, 1833-1839.

Kim, D. I., Manoach, D. S., Mathalon, D. H., Turner, J. A., Mannell, M., Brown, G. G. et al. (2009). Dysregulation of working memory and default-mode networks in schizophrenia using independent component analysis, an fBIRN and MCIC study. *Hum.Brain Mapp., 30*, 3795-3811.

Kim, J. J., Kwon, J. S., Park, H. J., Youn, T., Kang, D. H., Kim, M. S. et al. (2003). Functional disconnection between the prefrontal and parietal cortices during working memory processing in schizophrenia: a [¹⁵O]H₂O PET study. *Am.J Psychiatry, 160*, 919-923.

Kim, J. J., Mohamed, S., Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Watkins, G. L., Boles Ponto, L. L. et al. (2000). Regional neural dysfunctions in chronic schizophrenia studied with positron emission tomography. *Am.J Psychiatry, 157*, 542-548.

Krabbendam, L., O'Daly, O., Morley, L. A., van Os, J., Murray, R. M., & Shergill, S. S. (2009). Using the Stroop task to investigate the neural correlates of symptom change in schizophrenia. *Br.J Psychiatry, 194*, 373-374.

Kremen, W. S., Seidman, L. J., Faraone, S. V., Toomey, R., & Tsuang, M. T. (2004). Heterogeneity of schizophrenia: a study of individual neuropsychological profiles. *Schizophr.Res, 71*, 307-321.

Kubicki, M., McCarley, R., Westin, C. F., Park, H. J., Maier, S., Kikinis, R. et al. (2007). A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *J Psychiatr.Res, 41*, 15-30.

Kurtz, M. M. (2011). Neurocognition as a predictor of response to evidence-based psychosocial interventions in schizophrenia: what is the state of the evidence? *Clin.Psychol.Rev., 31*, 663-672.

Lahr, D., Beblo, T., & Hartje, W. (2007). Cognitive performance and subjective complaints before and after remission of major depression. *Cognitive neuropsychiatry, 12*, 25-45.

Lahti, A. C., Weiler, M. A., Holcomb, H. H., Tamminga, C. A., & Cropsey, K. L. (2009). Modulation of limbic circuitry predicts treatment response to antipsychotic medication: a functional imaging study in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology, 34*, 2675-2690.

Laurens, K. R., Ngan, E. T., Bates, A. T., Kiehl, K. A., & Liddle, P. F. (2003). Rostral anterior cingulate cortex dysfunction during error processing in schizophrenia. *Brain, 126*, 610-622.

Laywer, G., Nyman, H., Agartz, I., Arnborg, S., Jonsson, E. G., Sedvall, G. C. et al. (2006). Morphological correlates to cognitive dysfunction in schizophrenia as studied with Bayesian regression. *BMC.Psychiatry, 6*, 31.

Lee, S. M., Chou, Y. H., Li, M. H., Wan, F. J., & Yen, M. H. (2007). Effects of antipsychotics on cognitive performance in drug-naive schizophrenic patients. *Prog.Neuropsychopharmacol Biol.Psychiatry*, *31*, 1101-1107.

Lipkovich, I. A., Deberdt, W., Csernansky, J. G., Buckley, P., Peuskens, J., Kollack-Walker, S. et al. (2009). Defining "good" and "poor" outcomes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a multidimensional data-driven approach. *Psychiatry research*, *170*, 161-167.

Lipska, B. K., Jaskiw, G. E., & Weinberger, D. R. (1993). Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *9*, 67-75.

Lipska, B. K., Swerdlow, N. R., Geyer, M. A., Jaskiw, G. E., Braff, D. L., & Weinberger, D. R. (1995). Neonatal excitotoxic hippocampal damage in rats causes post-pubertal changes in prepulse inhibition of startle and its disruption by apomorphine. *Psychopharmacology (Berl)*, *122*, 35-43.

Lipska, B. K. & Weinberger, D. R. (1994). Subchronic treatment with haloperidol and clozapine in rats with neonatal excitotoxic hippocampal damage. *Neuropsychopharmacology*, *10*, 199-205.

Liu, Z., Tam, W. C., Xie, Y., & Zhao, J. (2002). The relationship between regional cerebral blood flow and the Wisconsin Card Sorting Test in negative schizophrenia. *Psychiatry Clin.Neurosci.*, *56*, 3-7.

Lysaker, P. H., Tsai, J., Henninger, L. L., Vohs, J. L., & Viverito, K. (2010). Decrements in Sustained Attention Across Trials in a Continuous Performance Test: Associations With Social Functioning in Schizophrenia. *Journal of nervous and mental disease, 198*, 154-158.

MacDonald, A. W., III, Carter, C. S., Kerns, J. G., Ursu, S., Barch, D. M., Holmes, A. J. et al. (2005). Specificity of prefrontal dysfunction and context processing deficits to schizophrenia in never-medicated patients with first-episode psychosis. *Am.J Psychiatry, 162*, 475-484.

MacDonald, A. W., III, Cohen, J. D., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2000). Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science, 288*, 1835-1838.

Manes, F., Villamil, A. R., Ameriso, S., Roca, M., & Torralva, T. (2009). "Real life" executive deficits in patients with focal vascular lesions affecting the cerebellum. *Journal of the neurological sciences, 283*, 95-98.

Manoach, D. S., Gollub, R. L., Benson, E. S., Searl, M. M., Goff, D. C., Halpern, E. et al. (2000). Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biol.Psychiatry, 48*, 99-109.

Mateer, A. & Williams, D. (1991). Effects of frontal lobe injury in childhood. *Dev Neuropsychol, 7*, 359-376.

Matthias, E., Schandry, R., Duschek, S., & Pollatos, O. (2009). On the relationship between interoceptive awareness and the attentional processing of visual stimuli. *International journal of psychophysiology, 72*, 154-159.

McGlashan, T. H. (1998). The profiles of clinical deterioration in schizophrenia. *J Psychiatr. Res*, *32*, 133-141.

McGurk, S. R., Green, M. F., Wirshing, W. C., Ames, D., Marshall, B. D., Marder, M. D. et al. (1997). The effects of risperidone vs. haloperidol on cognitive functioning in treatment-resistant schizophrenia: The Trail Making Test. *CNS Spectrums*, *2*, 60-64.

Meduri, M., Bramanti, P., Ielitto, G., Favaloro, A., Milardi, D., Cutroneo, G. et al. (2010). Morphometrical and morphological analysis of lateral ventricles in schizophrenia patients versus healthy controls. *Psychiatry Res*, *183*, 52-58.

Mega, M. S. & Cummings, J. L. (1994). Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, *6*, 358-370.

Meltzer, H. Y. & Massey, B. W. (2011). The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs. *Curr. Opin. Pharmacol.*, *11*, 59-67.

Meltzer, H. Y. & Sumiyoshi, T. (2008). Does stimulation of 5-HT(1A) receptors improve cognition in schizophrenia? *Behav Brain Res*, *195*, 98-102.

Menon, V., Adleman, N. E., White, C. D., Glover, G. H., & Reiss, A. L. (2001). Error-related brain activation during a Go/NoGo response inhibition task. *Hum. Brain Mapp.*, *12*, 131-143.

Mesulam, M. M. (1990). Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann. Neurol*, *28*, 597-613.

Milham, M. P., Banich, M. T., & Barad, V. (2003). Competition for priority in processing increases prefrontal cortex's involvement in top-down control: an event-related fMRI study of the stroop task. *Brain Res Cogn Brain Res*, *17*, 212-222.

Minzenberg, M. J., Laird, A. R., Thelen, S., Carter, C. S., & Glahn, D. C. (2009). Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, *66*, 811-822.

Mitelman, S. A. & Buchsbaum, M. S. (2007). Very poor outcome schizophrenia: clinical and neuroimaging aspects. *Int.Rev.Psychiatry*, *19*, 345-357.

Molina, V., Hernandez, J. A., Sanz, J., Paniagua, J. C., Hernandez, A. I., Martin, C. et al. (2010). Subcortical and cortical gray matter differences between Kraepelinian and non-Kraepelinian schizophrenia patients identified using voxel-based morphometry. *Psychiatry Res*, *184*, 16-22.

Moll, J., Oliveira-Souza, R., Moll, F. T., Bramati, I. E., & Andreiuolo, P. A. (2002). The cerebral correlates of set-shifting: an fMRI study of the trail making test. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, *60*, 900-905.

Montaldi, D. & Mayes, A. R. (2000). The neuroactivation of cognitive processes investigated with SPECT. *Behavioural neurology*, *12*, 53-67.

Mulert, C., Gallinat, J., Dorn, H., Herrmann, W. M., & Winterer, G. (2003). The relationship between reaction time, error rate and anterior cingulate cortex activity. *International journal of psychophysiology*, *47*, 175-183.

Nestor, P. G., Kubicki, M., Niznikiewicz, M., Gurrera, R. J., McCarley, R. W., & Shenton, M. E. (2008). Neuropsychological disturbance in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Neuropsychology, 22*, 246-254.

Nopoulos, P. C., Ceilley, J. W., Gailis, E. A., & Andreasen, N. C. (1999). An MRI study of cerebellar vermis morphology in patients with schizophrenia: evidence in support of the cognitive dysmetria concept. *Biol.Psychiatry, 46*, 703-711.

Novak, B., Milcinski, M., Grmek, M., & Kocmur, M. (2005). Early effects of treatment on regional cerebral blood flow in first episode schizophrenia patients evaluated with 99Tc-ECD-SPECT. *Neuro endocrinology letters, 26*, 685-689.

O'Grada, C. & Dinan, T. (2007). Executive function in schizophrenia: what impact do antipsychotics have? *Human psychopharmacology, 22*, 397-406.

Obiols, J. E. (2001). *Neurodesarrollo y esquizofrenia. Aproximaciones actuales*. Barcelona: Ars Medica.

Ohira, H., Ichikawa, N., Nomura, M., Isowa, T., Kimura, K., Kanayama, N. et al. (2010). Brain and autonomic association accompanying stochastic decision-making. *Neuroimage, 49*, 1024-1037.

Ohrmann, P., Kugel, H., Bauer, J., Siegmund, A., Kolkebeck, K., Suslow, T. et al. (2008). Learning potential on the WCST in schizophrenia is related to the neuronal integrity of the anterior cingulate cortex as measured by proton magnetic resonance spectroscopy. *Schizophr.Res, 106*, 156-163.

Ortiz-Gil, J., Pomarol-Clotet, E., Salvador, R., Canales-Rodriguez, E. J., Sarro, S., Gomar, J. J. et al. (2011). Neural correlates of cognitive impairment in schizophrenia. *Br.J Psychiatry, 199*, 202-210.

Osuji, I. J., McGarrahan, A., Mihalakos, P., Garver, D., Kingsbury, S., & Cullum, C. M. (2007). Neuropsychological functioning in MRI-derived subgroups of schizophrenia. *Schizophr.Res*, 92, 189-196.

Penades, R., Boget, T., Salamero, M., Catarineu, S., & Bernardo, M. (2000). [Neuropsychological changes in schizophrenia and its modification]. *Actas españolas de psiquiatría*, 28, 59-69.

Peters, B. D., Blaas, J., & de Haan, L. (2010). Diffusion tensor imaging in the early phase of schizophrenia: what have we learned? *J Psychiatr.Res*, 44, 993-1004.

Peterson, B. S., Skudlarski, P., Gatenby, J. C., Zhang, H., Anderson, A. W., & Gore, J. C. (1999). An fMRI study of Stroop word-color interference: evidence for cingulate subregions subserving multiple distributed attentional systems. *Biological psychiatry*, 45, 1237-1258.

Pflueger, M. O., Gschwandtner, U., Stieglitz, R. D., & Riecher-Rossler, A. (2007). Neuropsychological deficits in individuals with an at risk mental state for psychosis - working memory as a potential trait marker. *Schizophrenia research*, 97, 14-24.

Polli, F. E., Barton, J. J., Thakkar, K. N., Greve, D. N., Goff, D. C., Rauch, S. L. et al. (2008). Reduced error-related activation in two anterior cingulate circuits is related to impaired performance in schizophrenia. *Brain*, 131, 971-986.

Prouteau, A. & Doron, J. (2008). [Cognitive predictors of the community functioning dimensions in schizophrenia: state of the art and future directions]. *L'Encéphale*, 34, 360-368.

Qiu, A., Tuan, T. A., Woon, P. S., Abdul-Rahman, M. F., Graham, S., & Sim, K. (2010). Hippocampal-cortical structural connectivity disruptions in schizophrenia: an integrated perspective from hippocampal shape, cortical thickness, and integrity of white matter bundles. *Neuroimage*, *52*, 1181-1189.

Ragland, J. D., Gur, R. C., Valdez, J., Turetsky, B. I., Elliott, M., Kohler, C. et al. (2004). Event-related fMRI of frontotemporal activity during word encoding and recognition in schizophrenia. *Am.J Psychiatry*, *161*, 1004-1015.

Rametti, G., Junque, C., Falcon, C., Bargallo, N., Catalan, R., Penades, R. et al. (2009). A voxel-based diffusion tensor imaging study of temporal white matter in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, *171*, 166-176.

Reichenberg, A. & Harvey, P. D. (2007). Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings. *Psychol.Bull*, *133*, 833-858.

Reske, M., Habel, U., Kellermann, T., Backes, V., Jon, S. N., von Wilmsdorff, M. et al. (2009). Differential brain activation during facial emotion discrimination in first-episode schizophrenia. *Journal of psychiatric research*, *43*, 592-599.

Riehemann, S., Volz, H. P., Stutzer, P., Smesny, S., Gaser, C., & Sauer, H. (2001). Hypofrontality in neuroleptic-naive schizophrenic patients during the Wisconsin Card Sorting Test--a fMRI study. *Eur.Arch.Psychiatry Clin.Neurosci.*, *251*, 66-71.

Rocca, P., Montemagni, C., Castagna, F., Giugiario, M., Scalese, M., & Bogetto, F. (2009). Relative contribution of antipsychotics, negative symptoms and executive functions to social functioning in stable schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, *33*, 373-379.

Rossi, A., Mancini, F., Stratta, P., Mattei, P., Gismondi, R., Pozzi, F. et al. (1997). Risperidone, negative symptoms and cognitive deficit in schizophrenia: an open study. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 95, 40-43.

Rubia, K., Russell, T., Bullmore, E. T., Soni, W., Brammer, M. J., Simmons, A. et al. (2001). An fMRI study of reduced left prefrontal activation in schizophrenia during normal inhibitory function. *Schizophr.Res*, 52, 47-55.

Rund, B. R. (1998). A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophr.Bull*, 24, 425-435.

Sabri, O., Owega, A., Schreckenberger, M., Sturz, L., Fimm, B., Kunert, P. et al. (2003). A truly simultaneous combination of functional transcranial Doppler sonography and H(2)(15)O PET adds fundamental new information on differences in cognitive activation between schizophrenics and healthy control subjects. *Journal of nuclear medicine*, 44, 671-681.

Salgado-Pineda, P., Caclin, A., Baeza, I., Junque, C., Bernardo, M., Blin, O. et al. (2007). Schizophrenia and frontal cortex: where does it fail? *Schizophrenia research*, 91, 73-81.

Salgado-Pineda, P., Junque, C., Vendrell, P., Baeza, I., Bargallo, N., Falcon, C. et al. (2004). Decreased cerebral activation during CPT performance: structural and functional deficits in schizophrenic patients. *Neuroimage*, 21, 840-847.

Salgado-Pineda, P., Vendrell, P., Bargallo, N., Falcon C, & Junque, C. (2002). [Functional magnetic resonance in the evaluation of the activity of the anterior cingulate cortex using Stroop's paradigm]. *Revista de neurologia*, 34, 607-611.

Schaufelberger, M., Senhorini, M. C., Barreiros, M. A., Amaro E Jr, Menezes, P. R., Scazufca, M. et al. (2005). Frontal and anterior cingulate activation during overt verbal fluency in patients with first episode psychosis. *Rev.Bras.Psiquiatr*, 27, 228-232.

Scherwath, A., Poppelreuter, M., Weis, J., Schulz-Kindermann, F., Koch, U., & Mehnert, A. (2008). [Psychometric evaluation of a neuropsychological test battery measuring cognitive dysfunction in cancer patients-recommendations for a screening tool] *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 76, 583-93.

Schlagenhauf, F., Dinges, M., Beck, A., Wustenberg, T., Friedel, E., Dembler, T. et al. (2010). Switching schizophrenia patients from typical neuroleptics to aripiprazole: Effects on working memory dependent functional activation. *Schizophrenia research*, 118, 189-200.

Schmidt, S. J., Mueller, D. R., & Roder, V. (2011). Social cognition as a mediator variable between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: empirical review and new results by structural equation modeling. *Schizophr.Bull*, 37 Suppl 2, S41-S54.

Sears, L. L., Andreasen, N. C., & O'Leary, D. S. (2000). Cerebellar functional abnormalities in schizophrenia are suggested by classical eyeblink conditioning. *Biol.Psychiatry*, 48, 204-209.

Shah, J. N., Qureshi, S. U., Jawaid, A., & Schulz, P. E. (2011). Is There Evidence for Late Cognitive Decline in Chronic Schizophrenia? *Psychiatr.Q.*.

Sharafi, M. (2005). Comparison of Classical and Clozapine Treatment on Schizophrenia Using Positive and Negative Syndrome Scale of Schizophrenia (PANSS) and SPECT Imaging. *Int.J Med.Sci.*, 2, 79-86.

Snitz, B. E., MacDonald, A., III, Cohen, J. D., Cho, R. Y., Becker, T., & Carter, C. S. (2005). Lateral and medial hypofrontality in first-episode schizophrenia: functional activity in a medication-naive state and effects of short-term atypical antipsychotic treatment. *American journal of psychiatry*, *162*, 2322-2329.

Stip, E. & Lussier, I. (1996). The effect of risperidone on cognition in patients with schizophrenia. *Canadian journal of psychiatry*, *41*, S35-S40.

Stratta, P., Mancini, F., Mattei, P., Daneluzzo, E., Casacchia, M., & Rossi, A. (1997). Association between striatal reduction and poor Wisconsin card sorting test performance in patients with schizophrenia. *Biol.Psychiatry*, *42*, 816-820.

Swick, D. & Jovanovic, J. (2002). Anterior cingulate cortex and the Stroop task: neuropsychological evidence for topographic specificity. *Neuropsychologia*, *40*, 1240-1253.

Szeszko, P. R., Robinson, D. G., Ashtari, M., Vogel, J., Betensky, J., Sevy, S. et al. (2008). Clinical and neuropsychological correlates of white matter abnormalities in recent onset schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *33*, 976-984.

Tan, H. Y., Choo, W. C., Fones, C. S., & Chee, M. W. (2005). fMRI study of maintenance and manipulation processes within working memory in first-episode schizophrenia. *Am.J Psychiatry*, *162*, 1849-1858.

Tana, M. G., Montin, E., Cerutti, S., & Bianchi, A. M. (2010). Exploring cortical attentional system by using fMRI during a Continuous Performance Test. *Computational intelligence and neuroscience*, . doi:10.1155/2010/329213.

Tandon, R., Belmaker, R. H., Gattaz, W. F., Lopez-Ibor, J. J., Jr., Okasha, A., Singh, B. et al. (2008). World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia research*, *100*, 20-38.

Thornton, A. E., Van Snellenberg, J. X., Sepehry, A. A., & Honer, W. (2006). The impact of atypical antipsychotic medications on long-term memory dysfunction in schizophrenia spectrum disorder: a quantitative review. *J Psychopharmacol.*, *20*, 335-346.

Tislerova, B., Brunovsky, M., Horacek, J., Novak, T., Kopecek, M., Mohr, P. et al. (2008). LORETA functional imaging in antipsychotic-naive and olanzapine-, clozapine- and risperidone-treated patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology*, *58*, 1-10.

Townsend, L. A. & Norman, R. M. (2004). Course of cognitive functioning in first episode schizophrenia spectrum disorders. *Expert.Rev.Neurother.*, *4*, 61-68.

van, V., V & Carter, C. S. (2002). The anterior cingulate as a conflict monitor: fMRI and ERP studies. *Physiol Behav*, *77*, 477-482.

Vargha, A. & Delaney, H. (2000). A critique and improvement of the CL common language effect size statistics of McGraw and Wong. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*, *25*, 101-132.

Vogt, B. A., Nimchinsky, E. A., Vogt, L. J., & Hof, P. R. (1995). Human cingulate cortex: surface features, flat maps, and cytoarchitecture. *J Comp Neurol*, *359*, 490-506.

Wake, R., Miyaoka, T., Kawakami, K., Tsuchie, K., Inagaki, T., Horiguchi, J. et al. (2010). Characteristic brain hypoperfusion by 99mTc-ECD single photon emission computed tomography (SPECT) in patients with the first-episode schizophrenia. *Eur.Psychiatry, 25*, 361-365.

Wang, Q., Vassos, E., Deng, W., Ma, X., Hu, X., Murray, R. M. et al. (2010). Factor structures of the neurocognitive assessments and familial analysis in first-episode schizophrenia patients, their relatives and controls. *Aust.N.Z J Psychiatry, 44*, 109-119.

Weiss, A. P., Ellis, C. B., Roffman, J. L., Stufflebeam, S., Hamalainen, M. S., Duff, M. et al. (2009). Aberrant frontoparietal function during recognition memory in schizophrenia: a multimodal neuroimaging investigation. *J Neurosci., 29*, 11347-11359.

Weiss, A. P., Schacter, D. L., Goff, D. C., Rauch, S. L., Alpert, N. M., Fischman, A. J. et al. (2003). Impaired hippocampal recruitment during normal modulation of memory performance in schizophrenia. *Biol.Psychiatry, 53*, 48-55.

Weiss, E. M., Bilder, R. M., & Fleischhacker, W. W. (2002). The effects of second-generation antipsychotics on cognitive functioning and psychosocial outcome in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl), 162*, 11-17.

Weiss, E. M., Siedentopf, C., Golaszewski, S., Mottaghy, F. M., Hofer, A., Kremser, C. et al. (2007). Brain activation patterns during a selective attention test--a functional MRI study in healthy volunteers and unmedicated patients during an acute episode of schizophrenia. *Psychiatry Res, 154*, 31-40.

Williams, L. M., Whitford, T. J., Flynn, G., Wong, W., Liddell, B. J., Silverstein, S. et al. (2008). General and social cognition in first episode schizophrenia: identification of separable factors and prediction of functional outcome using the IntegNeuro test battery. *Schizophrenia research*, 99, 182-191.

Wilmsmeier, A., Ohrmann, P., Suslow, T., Siegmund, A., Koelkebeck, K., Rothermundt, M. et al. (2010). Neural correlates of set-shifting: decomposing executive functions in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*, 35, 321-329.

Wolf, D. H., Gur, R. C., Valdez, J. N., Loughhead, J., Elliott, M. A., Gur, R. E. et al. (2007). Alterations of fronto-temporal connectivity during word encoding in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 154, 221-232.

Wolf, R. C., Vasic, N., Sambataro, F., Hose, A., Frasch, K., Schmid, M. et al. (2009). Temporally anticorrelated brain networks during working memory performance reveal aberrant prefrontal and hippocampal connectivity in patients with schizophrenia. *Prog.Neuropsychopharmacol Biol.Psychiatry*, 33, 1464-1473.

Woodward, N. D., Purdon, S. E., Meltzer, H. Y., & Zald, D. H. (2005). A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int.J Neuropsychopharmacol*, 8, 457-472.

Woodward, N. D., Purdon, S. E., Meltzer, H. Y., & Zald, D. H. (2007). A meta-analysis of cognitive change with haloperidol in clinical trials of atypical antipsychotics: dose effects and comparison to practice effects. *Schizophr.Res*, 89, 211-224.

Yoon, J. H., Minzenberg, M. J., Ursu, S., Ryan Walter, B. S., Wendelken, C., Ragland, J. D. et al. (2008). Association of dorsolateral prefrontal cortex dysfunction with disrupted coordinated brain activity in schizophrenia: relationship with impaired cognition, behavioral disorganization, and global function. *Am.J Psychiatry*, *165*, 1006-1014.

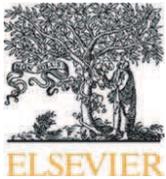
Yotsutsuji, T., Saitoh, O., Suzuki, M., Hagino, H., Mori, K., Takahashi, T. et al. (2003). Quantification of lateral ventricular subdivisions in schizophrenia by high-resolution three-dimensional magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res*, *122*, 1-12.

Yucel, M., Brewer, W. J., Harrison, B. J., Fornito, A., O'Keefe, G. J., Olver, J. et al. (2007). Anterior cingulate activation in antipsychotic-naive first-episode schizophrenia. *Acta psychiatrica Scandinavica*, *115*, 155-158.

Zavitsanou, K. & Huang, X. F. (2002). Decreased [(3)H]spiperone binding in the anterior cingulate cortex of schizophrenia patients: an autoradiographic study. *Neuroscience*, *109*, 709-716.

Zimmermann, P. & Fimm, B. (2002). A test battery for attentional performance. In P.Zimmermann & M. Leclercq (Eds.), *Applied Neuropsychology of Attention. Theory, Diagnosis and Rehabilitation* (pp. 110-151). London: Psychology Press.

8. ANEXO. Publicación: Improvement of cognitive flexibility and cingulate blood flow correlates after atypical antipsychotic treatment in drug-naive patients with first-episode schizophrenia



Improvement of cognitive flexibility and cingulate blood flow correlates after atypical antipsychotic treatment in drug-naïve patients with first-episode schizophrenia

Bernardo M. Pardo ^{a,b,*}, Maite Garolera ^{c,d}, Mar Ariza ^{a,e}, Deborah Pareto ^f, Manel Salamero ^g, Vicenç Valles ^d, Luis Delgado ^d, Joan Alberni ^d

^a Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, University of Barcelona, Barcelona, Spain

^b Department of Mental Health, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, Spain

^c Neuropsychological Unit, Hospital de Terrassa-Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, Spain

^d Department of Mental Health, Hospital de Terrassa-Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, Spain

^e Institute for Brain, Cognition and Behaviour (IR3C), Barcelona, Spain

^f Networking Research Centre on Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine (CIBER-BBN), Barcelona, Spain

^g Department of Clinical Psychology, Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 12 December 2010

Received in revised form 2 June 2011

Accepted 3 June 2011

Keywords:

Cognition

Functional neuroimaging

Cerebral blood flow

Second-generation antipsychotics

ABSTRACT

The aim of this study was to examine the changes in cognitive flexibility and associated cerebral blood flow in the anterior cingulate lobe of drug-naïve patients with first-episode schizophrenia who were treated with atypical antipsychotics for 6 weeks. Single photon emission computed tomography (SPECT) images were obtained from 8 healthy subjects both at rest and while performing the flexibility subtest of the TAP (Test for Attentional Performance). SPECT images were obtained in parallel from 8 first-episode drug-naïve schizophrenic patients while they were performing the same task both before and after 6 weeks of neuroleptic treatment. In the control group, an increase in the perfusion indices of the dorsal section of the anterior cingulate gyrus was observed in the activation condition. Task performance was altered and the level of perfusion of the brain region related to the task execution was significantly decreased in the patients at baseline. After treatment, there was a significant improvement in both task performance and the level of perfusion of the dorsal section of the anterior cingulate. We conclude that treatment with second-generation neuroleptics improves cognitive flexibility, and there was a relationship between such improvements and normalization of perfusion indices of the involved brain areas.

© 2011 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

It has been observed that many persons suffering from schizophrenia are poorly adjusted socially even when they are free of psychotic symptoms (Bobes et al., 2009; Lipkovich et al., 2009). Several studies (Prouteau and Doron, 2008; Williams et al., 2008; Aubin et al., 2009; Rocca et al., 2009; Lysaker et al., 2010) have shown that the adaptive function of these patients correlates with cognitive performance in several areas, especially executive functions, verbal learning, memory, sustained attention, instrumental skills and the ability to solve problems. These functions are commonly affected in patients with schizophrenic disorder. Therefore, the ability of new treatments to improve overall neuropsychological performance is critical.

The beneficial effects of second-generation neuroleptics on cognitive flexibility function are controversial. There are studies supporting these

effects (Keefe et al., 2006; Gurpegui et al., 2007; O'Grada and Dinan, 2007; Davidson et al., 2009), and other studies that report a lack of evidence in this regard (Akdede et al., 2006; Goldberg et al., 2007; Gonzalez-Blanch et al., 2008; Houthoofd et al., 2008).

Numerous studies have examined the relationships between the above-mentioned cognitive deficits in patients with schizophrenic disorder and certain dysfunctional patterns of brain activation, especially in the prefrontal areas (Salgado-Pineda et al., 2004; de la Torre et al., 2005; Salgado-Pineda et al., 2007; Minzenberg et al., 2009; Camchong et al., 2011). It is likely that the beneficial effects of new drugs on these cognitive functions would be accompanied by an improvement of these dysfunctional patterns. However, we again found a lack of consistency in the results of studies that have examined this hypothesis (Zavitsanou and Huang, 2002; Jones et al., 2004; Snitz et al., 2005; Brewer et al., 2007; Tislerova et al., 2008; Keedy et al., 2009; Lahti et al., 2009; Schlagenauf et al., 2010).

To study the changes in cognitive function in patients with schizophrenic disorder that are induced by neuroleptic treatment, along with the correlations with brain activity, the ideal methodological conditions require the use of longitudinal designs and neuroactivation conditions. The ideal group of experimental subjects would be suffering

* Corresponding author at: Parc Sanitari Sant Joan de Deu. Hospital de Sant Boi - Area de Salut Mental, Antoni Pujadas 42, 08830 Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Spain. Tel.: +34 93 6406350x2267; fax: +34 93 6002653.

E-mail address: bmpardo@pssjd.org (B.M. Pardo).

their first psychotic episode and would have not previously been treated with neuroleptics. In order to determine whether a treatment really improves cognitive performance in patients with schizophrenia, other neuropsychological and clinical variables that may act as confounding factors must be also controlled. The inclusion of healthy subjects with normal patterns of brain activity during the execution of the chosen neuroactivation task would serve as a control group. In our review of the literature, we found only four studies involving first-episode patients that met most of these methodological premises (Jones et al., 2004; Snitz et al., 2005; Brewer et al., 2007; Keedy et al., 2009), of which only two met all of them (Snitz et al., 2005; Brewer et al., 2007).

The aim of the present study was to examine the changes in cognitive flexibility and associated cerebral blood flow of the anterior cingulate cortex in first-episode drug-naïve patients with schizophrenic disorder after 6 weeks of treatment with atypical antipsychotics. We focused on areas of the anterior cingulate that were activated during the execution of a neuroactivation task in the control group of healthy subjects. These areas were observed to be involved in cognitive flexibility in other studies (Moll et al., 2002; Salgado-Pineda et al., 2002; Mulert et al., 2003; Aarts et al., 2009; Badzakova-Trajkov et al., 2009; Hyafil et al., 2009; Ohira et al., 2010; Tana et al., 2010), and there is also evidence of dysfunction in these areas in patients with schizophrenia (Salgado-Pineda et al., 2004; de la Torre et al., 2005; Salgado-Pineda et al., 2007; Camchong et al., 2009; Minzenberg et al., 2009). We controlled for clinical and neuropsychological variables that may have acted as confounding factors.

2. Methods

2.1. Subjects

Eight adult subjects who were consecutively admitted to the psychiatry service at the Terrassa Hospital were included (mean age = 28.75, SD = 5.12; sex: 5 males, 3 females). They all met the following inclusion criteria: presented with a first psychotic episode meeting the DSM-IV diagnostic criteria for schizophreniform disorder and were drug naïve; had 8 or more years of schooling; and did not present premorbid intellectual disability, metabolic disorders, cardiovascular or neurological conditions that may affect cerebral perfusion. All patients diagnosed with schizophreniform disorder who were enrolled in the study were later confirmed to have a diagnosis of schizophrenic disorder.

The control group included eight adult subjects without psychiatric disorders (General Health Questionnaire, GHQ-60 ≤ 6), intellectual disability, metabolic disorders, cardiovascular or neurological conditions that may affect cerebral perfusion. The control subjects were chosen so that their ages and sexes were as similar as possible to those of the subjects in the experimental group (mean age = 23.25, SD = 5.31; sex: 4 males, 4 females).

Pregnancy and the presence of cocaine, cannabis, amphetamines or opiates in the urine prior to any of the cognitive flexibility assessments would have resulted in withdrawal of the subject from the study. However, none of the subjects selected had to be excluded or dropped from the study.

All subjects provided written consent to be part of the study. The protocol was in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee.

2.2. Instrumentation and procedures

2.2.1. Treatment with a second-generation antipsychotic

All subjects in the patient group were treated with the same second-generation antipsychotic (risperidone, which is the most widely used antipsychotic in the hospital unit where the study was conducted) for 6 weeks. The daily dose of risperidone was adjusted to the clinical needs of each subject (range 2–9 mg, mean 5.9 mg).

2.2.2. Indices of regional cerebral blood flow: Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)

The changes in brain functionality were studied through a SPECT gamma camera. Two SPECT scans with 99mTc-ethyl cysteinate dimer (99mTc-ECD) were obtained for each subject. For control subjects, one was obtained at rest and the other during neuroactivation, with an interval of 6 weeks in between. For patients, the two SPECT scans were obtained during neuroactivation, the first immediately prior to commencement of treatment, and the second after 6 weeks of treatment.

The tracer (740 MBq of 99mTc-ECD) was injected 1 minute after the start of the flexibility task. The subject continued the task for approximately 2 more minutes, which was long enough to ensure complete tracer uptake. In the resting condition, the subject remained in the same position in repose for 5 minutes while the tracer was administered in the same manner.

The SPECT images were acquired between 15 and 60 minutes after the injection of the tracer using a rotating double-head gamma camera (Helix, GE) equipped with high-resolution Fan-Beam converging collimators. During a 360 degree rotation, sixty 30-second images were obtained on a 128 × 128 matrix without zoom. The pixel size of the transaxial slices was 8.86 mm.

The reconstruction was performed using filtered back-projection with a Metz filter (order 3, Full Width at Half Maximum [FWHM] = 10 mm.). The use of the converging collimator reduced the effect of attenuation on the images. For this reason, we did not correct it. The spatial resolution (FWHM) measured before the beginning of the study was 10 mm in the transaxial plane.

The two images obtained for each subject were realigned using the Regbrain v1.0 software (Pavia et al., 1994). Once realigned, the images were obtained in oblique slices, 1 pixel thick, in the frontocerebellar direction.

Regional cerebral blood flow (rCBF) was semiquantitatively analyzed using a template of irregular regions of interest (ROIs) which were previously drawn and then placed for each subject (see Fig. 1). Perfusion indices (PI) of the dorsal section of the cingulate cortex were calculated by normalization to total perfusion of all ROIs using the formula $PI = [(A/B) / (C/D)] \times 100$, where A = total counts of dorsal cingulate ROI, B = total number of pixels in dorsal cingulate ROI, C = total counts of all ROIs, and D = total number of pixels in all ROIs.

2.2.3. Cognitive flexibility: Flexibility subtest of the Test for Attentional Performance (TAP)

Cognitive flexibility is the ability to adjust behavior to changes in the environment or task conditions. For all activation SPECTs, the Flexibility subtest of the Test for Attentional Performance (TAP) was used (Zimmermann and Fimm, 2002). It is a neuropsychological battery that is widely used in studies related to attentional and executive functions (Cremasco and Cappa, 2002; Sabri et al., 2003; Lahr et al., 2007; Pflueger et al., 2007; Scherwath et al., 2008; Catale et al., 2009; Manes et al., 2009; Matthias et al., 2009).

This flexibility exercise is a computerized test that requires cognitive flexibility in order to adapt responses to a changing situation. The test requires the use of a computer with two adapted keys. The individual controls one key with each hand. The computer screen presents stimuli consisting of a number and a letter that appear simultaneously and randomly change location from the right to the left side of the screen in each presentation. After the first stimulus presentation of a number–letter (or letter–number), the subject has to press as quickly as possible the key corresponding to the position in which the number appears. In the subsequent presentation, the subject has to press the key corresponding to the position in which the letter appears, and so on, so that the subject alternately presses the keys corresponding to the position of either the number or letter. If the subject gives a wrong response, one of the signs (the number or letter) of the next stimulus flashes, indicating that number–letter alternating must be restarted. The

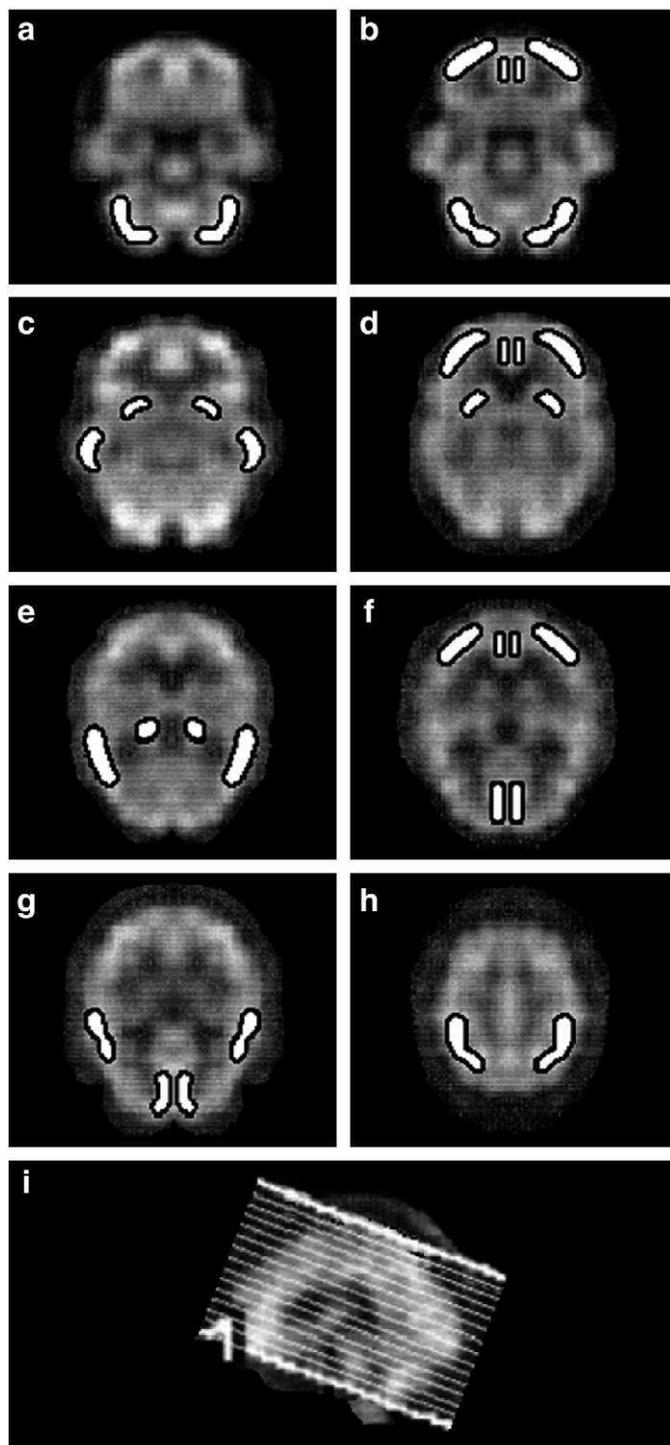


Fig. 1. Location of ROIs: **a)** slice 3—cerebellar; **b)** slice 4—cerebellar, inferior dorsolateral prefrontal and inferior anterior cingulate; **c)** slice 5—striatal and anterior temporal; **d)** slice 6—striatal, superior dorsolateral prefrontal and superior anterior cingulate; **e)** slice 7—thalamic and inferior posterior temporal; **f)** slice 8—occipital, superior dorsolateral prefrontal and superior anterior cingulate; **g)** slice 9—occipital and superior posterior temporal; **h)** slice 12—parietal; **i)** frontocerebellar slices.

complexity of the task lies in the alternation between the two types of target stimuli (letter or number).

To obtain a more accurate assessment of the flexibility function, we used the difference between the median times in the *Flexibility* subtest and the median response times in the *Alertness* subtest of the same neuropsychological battery as the main assessment variable. This controls for the influence of the baseline simple reaction times

(RTs) of the subjects in the motor part of the task because the flexibility task requires a simple RT component and a motor action identical to that of the alertness subtest.

2.2.4. Secondary variables

To evaluate the possible influence of confounding factors on the main variables, the following were assessed: simple reaction time (*Alertness* subtest of the same TAP battery), which was collected immediately before the commencement of the cognitive flexibility test; pre-treatment and post-treatment clinical symptoms (Positive and Negative Syndrome Scale—PANSS). Less than 24 hours passed between the administration of the PANSS scale and the acquisition of SPECT images.

2.3. Statistical analysis

Intra-group comparisons were conducted using the Wilcoxon *t*-test, and between-groups comparisons using the Mann–Whitney *U* test. Correlation coefficients were calculated using Kendall Tau-*b* coefficients.

In all cases, *P*-values of less than 0.05 were considered to be significant.

Finally, taking into account the non-parametric characteristics of the data, we used the Cliff *d* statistic (Cliff, 1993, 1996; Borges et al., 2003) to estimate the effect sizes. For this statistic the following criteria were used: $d < 0.11$ no effect, $0.11 \leq d < 0.28$ small effect, $0.28 \leq d < 0.43$ moderate effect and $d \geq 0.43$ large effect (Vargha and Delaney, 2000).

3. Results

3.1. Results for the control group

3.1.1. Comparisons between experimental conditions

In the control group, comparisons between rest and activation conditions showed a bilateral increase of perfusion in the dorsal section of anterior cingulate gyrus, located in Brodmann area 32, with a large effect size (see Table 1). No significant differences in rCBF of other frontal areas were observed. Average percentage difference between the PI's was calculated according to the formulas: $[(\text{activation PI}/\text{resting PI} \times 100) - 100]$ or $[(\text{post-treatment PI}/\text{pre-treatment PI} \times 100) - 100]$ as appropriate.

3.1.2. Correlational study

We found significant correlations between the cognitive flexibility variable and perfusion indices of the dorsal section of the anterior cingulate (see Table 2) which, as we have observed, is the region activated during flexibility task performance.

3.2. Results in the patient group and comparison between groups

3.2.1. Comparisons between groups and experimental conditions

As shown in Table 3, there were significant differences between the scores obtained on the cognitive flexibility tests by the group of patients before treatment and the scores obtained by the control subjects. After treatment, the patients showed an improvement in performance. However, the differences between the two groups remained highly significant. The effect sizes were large in all.

Compared with the control group, the group of patients before treatment showed a pattern of hypoperfusion in the dorsal section of the right anterior cingulate gyrus, with a trend toward the same pattern in the same area in the left hemisphere. In both hemispheres, the effect size of the differences was large (see Table 1).

After treatment, there was a remarkable normalization of perfusion indices in the patient group, with a moderate effect size (see Fig. 2), and the differences in perfusion of these areas between the patient and control groups lost statistical significance (see Table 1).

Table 1
Mean values and standard deviations (in parentheses) of perfusion indices for different groups and experimental conditions, significance of differences, effect sizes and average percentage difference between pre- and post-treatment PIs.

Perfusion indices	Controls		Patients		Significance and effect size (<i>P,d</i>)			
	Rest	Act	Pre	Post	Rest/Act (a)	Act/Pre (b)	Act/Post (b)	Pre/Post (a)
Right dorsal anterior cingulate	105.89 (5.63)	109.99 (7.45)	103.53 (3.38)	107.21 (2.97)	<i>P</i> = 0.012* <i>d</i> = 0.44	<i>P</i> = 0.036* <i>d</i> = 0.62	<i>P</i> = 0.248 <i>d</i> = 0.34	<i>P</i> = 0.027* <i>d</i> = 0.54 % = 3.66
Left dorsal anterior cingulate	100.72 (7.13)	105.92 (9.73)	101.28 (5.25)	103.75 (2.59)	<i>P</i> = 0.012* <i>d</i> = 0.56	<i>P</i> = 0.093 <i>d</i> = 0.50	<i>P</i> = 0.074 <i>d</i> = 0.53	<i>P</i> = 0.098 <i>d</i> = 0.37 % = 2.70

R—right; L—left; ant—anterior; Rest—resting condition; Act—during activation; Pre—pre-treatment; Post—post-treatment; (a) Wilcoxon *T* test; (b) Mann-Whitney *U* test; *P*—probability; *d*—effect size; *—significant at the *P* = 0.05 level.

3.2.2. Correlational study

The correlation analysis of cognitive variables and perfusion indices revealed no relationship between performance on the cognitive flexibility test and perfusion indices of the involved brain areas prior to treatment. However, we observed a high correlation with a noticeable trend toward statistical significance between performance on the test of cognitive flexibility and the level of rCBF in the dorsal section of the left anterior cingulate after treatment (see Table 2 and Fig. 3).

Finally, the dose of antipsychotic administered to patients correlated with the level of perfusion in the dorsal section of the right anterior cingulate after treatment.

3.3. Control for confounding variables

The correlations between PANSS scores and performance in the flexibility test or PIs for each of the experimental conditions were very low ($\tau < 0.38$), thus ruling out a major influence of clinical variables on the changes observed in the test of flexibility and the PIs. Additionally, there were no strong correlations between simple RTs and the cognitive flexibility variable ($\tau < 0.15$), which supports the hypothesis of independence between two variables.

3.4. Qualitative analysis

Raw flexibility test scores were used for this qualitative analysis, for which standardization data are available. Before treatment only 1 of the eight subjects reached a *T*-score of 40, but after treatment seven of the eight subjects reached a *T*-score of 40 or more. Of the eight subjects, seven improved their performance, most of them in a very noticeable way (see Fig. 4).

The average *T*-score of the subjects after treatment (*T* = 45.25) was very close to the population mean and clearly different from the average score pre-treatment (*T* = 34.75).

4. Discussion

The results of this study showed that patients suffering from a first episode of schizophrenia who have not been previously treated with neuroleptics have impaired performance on cognitive flexibility tests. As other studies have also demonstrated (Penades et al., 2000), these results suggest that this deficit is a primary feature of the disease, distinct from other clinical manifestations, and not a consequence of the chronicity of the disease or a potential adverse effect of drug treatments.

Table 2
Correlations between perfusion indices, cognitive flexibility and dose of neuroleptic in different groups and experimental conditions.

Perfusion indices	Controls		Pre-treatment patients		Post-treatment patients	
	Flexibility		Flexibility		Flexibility	NLP dose
R. dorsal ant. cingulate	$\tau = -0.571, P = 0.025^*$		$\tau = -0.214, P = 0.229$		$\tau = -0.143, P = 0.310$	$\tau = -0.519, P = 0.039^*$
L. dorsal ant. cingulate	$\tau = -0.50, P = 0.042^*$		$\tau = -0.071, P = 0.402$		$\tau = -0.429, P = 0.069$	$\tau = 0.148, P = 0.308$

R—right; L—left; ant—anterior; τ —Kendall Tau-b rank correlation coefficient; *P*—probability; *significant at the *P* = 0.05 level.

Table 3
Mean values and standard deviations (in parentheses) of clinical and neuropsychological variables in different groups and experimental conditions, significance of differences and effect sizes.

	Cont	Pre	Post	Significance and effect size (<i>P,d</i>)		
				Cont/Pre (a)	Cont/Post (a)	Pre/Post (b)
PANSS positive symptoms (1)	–	27.88 (5.36)	11.00 (4.90)	–	–	<i>P</i> = 0.008* <i>d</i> = 0.96
PANSS negative symptoms (1)	–	20.88 (7.62)	15.86 (7.78)	–	–	<i>P</i> = 0.398 <i>d</i> = 0.12
PANSS general psychopathology (1)	–	51.63 (11.45)	31.57 (8.92)	–	–	<i>P</i> = 0.008* <i>d</i> = 0.80
PANSS global score (1)	–	100.25 (20.78)	58.43 (19.01)	–	–	<i>P</i> = 0.008* <i>d</i> = 0.86
Cognitive flexibility (2)	295.50 (112.38)	959.81 (796.75)	465.00 (50.86)	<i>P</i> < 0.001* <i>d</i> = 0.97	<i>P</i> = 0.003* <i>d</i> = 0.86	<i>P</i> = 0.02* <i>d</i> = 0.62

(1) Raw scores; (2) median of reaction times in milliseconds; Cont—controls; Pre—pre-treatment; Post—post-treatment; (a) Mann-Whitney *U* test; (b) Wilcoxon *T* test; *P*—probability; *d*—effect size; *significant at the *P* = 0.05 level.

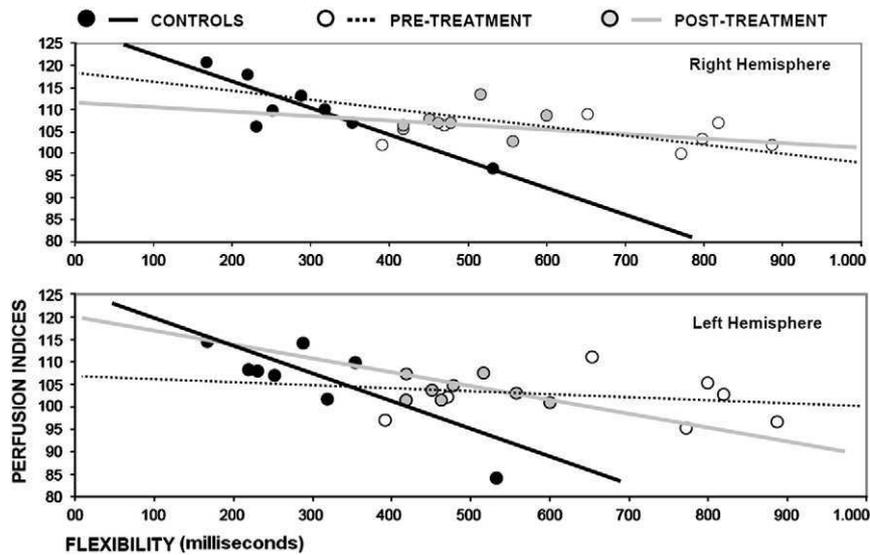


Fig. 2. Bivariate scatterplot between dorsal anterior cingulate PI and median flexibility scores in milliseconds for controls and patients in pre- and post-treatment conditions with regression lines in right and left hemispheres (flexibility scores lower than 1000 milliseconds are not represented). See correlation values in Table 2.

Treatment with risperidone significantly improved cognitive flexibility, and these results were consistent with other studies reporting a beneficial effect of neuroleptic treatment on these cognitive variables in patients with schizophrenia (Harvey et al., 2006; Keefe et al., 2006; Gurpegui et al., 2007; O'Grada and Dinan, 2007; Crespo-Facorro et al., 2009; Cuesta et al., 2009; Davidson et al., 2009). However, the patients did not completely recover, and the differences observed remained significant compared to the control group.

Our results also support the hypothesis that the improvement in cognitive flexibility and PIs is not secondary to potential changes in clinical variables or the simple RTs of subjects. It could be argued that the differences between pre- and post-treatment conditions in the patients depend on a greater task engagement after treatment. This may be suggested by the improved performance of patients in the second scan and the seemingly high reduction in positive PANSS scores. A greater task engagement may be motivated by the improvement in scores on the positive PANSS. As commented in Section 3, we performed a statistical analysis specifically addressed to evaluate this question, and have not found significant correlations between scores on flexibility or IPs and positive PANSS scores. These results are consistent with other recent studies that observe no relation between clinical variables and cognitive performance or dorsal anterior cingulate activation (Gonzalez-Blanch et al., 2008; Krabbendam et al., 2009).

Before treatment, the characteristics of the perfusion pattern of the studied cerebral areas in the patient group showed two alterations. First, in line with other studies (Kerns et al., 2005; Yucel et al., 2007;

Polli et al., 2008; Reske et al., 2009) a pattern of hypoperfusion was observed in the dorsal section of the anterior cingulate gyrus, which was the area associated with the execution of the cognitive flexibility task in the control group. The differences in comparison to the control group were statistically significant for the right hemisphere and showed a clear trend towards significance in the left hemisphere, with a large effect size in both cases. Since the pattern of hypoperfusion was observed in first-episode patients who had never been treated with neuroleptics, our study provides evidence that this pattern of hypoperfusion is a primary feature of the disease, a finding for which

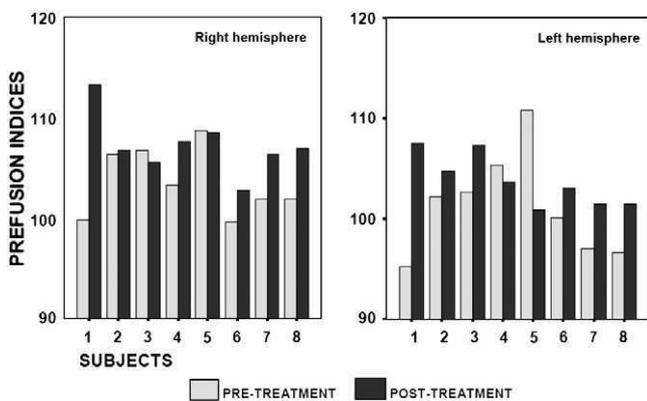


Fig. 3. Perfusion change in each of the 8 patients.

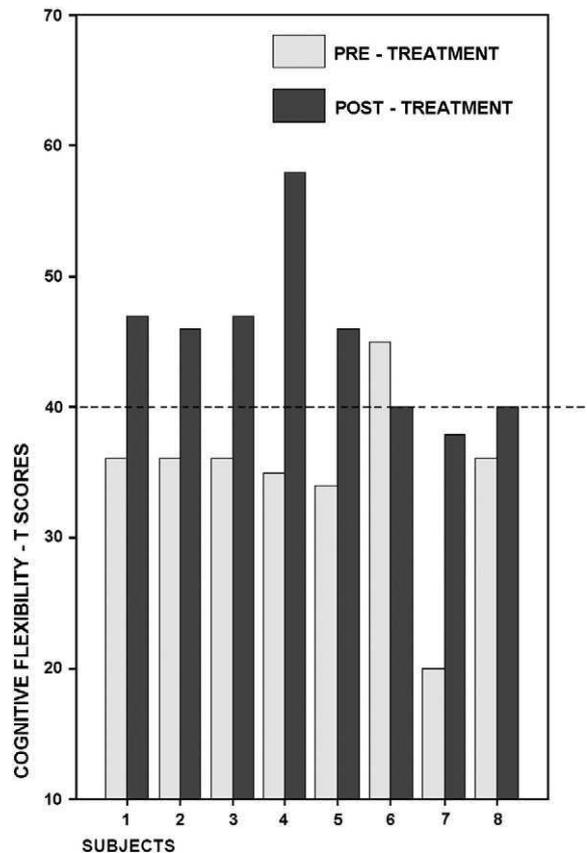


Fig. 4. Flexibility T scores of patients in pre-treatment and post-treatment conditions.

there is currently evidence both for (Reske et al., 2009) and against (Yucel et al., 2007). Second, and similar to the results of other studies (Snitz et al., 2005; Keedy et al., 2009), there was no relationship between performance on cognitive flexibility tests and the level of activation of the dorsal section of the anterior cingulate in the patient group before treatment. However, this relationship was observed in the control group.

After neuroleptic treatment, the perfusion indices of hypoperfused areas tended to normalize. The differences observed in comparison to the control group lost their statistical significance, and an increase in the perfusion indices of the involved cerebral areas that was statistically significant in the right hemisphere and showed a clear trend towards significance in the left hemisphere was observed.

These results are particularly relevant, given that the few studies reporting changes in the perfusion pattern of the anterior cingulate during cognitive activation due to treatment with second-generation neuroleptics are so far contradictory. One of them found no difference (Brewer et al., 2007), and another reported adverse effects of treatment (Keedy et al., 2009). Our results are consistent with studies that showed positive changes in the perfusion pattern of the anterior cingulate (Snitz et al., 2005; Lahti et al., 2009; Schlagenhauf et al., 2010). Our results also provide additional evidence that there is a dose-dependent effect of neuroleptic drugs on the perfusion pattern.

Finally, our results suggest a tendency toward normalization in the post-treatment group, as we observed correlations between performance on the flexibility task and perfusion indices. Indeed, the improvement in cognitive performance was accompanied by the appearance of the relationships that were observed in the control group, but not in patients prior to treatment. The post-treatment measures of cognitive flexibility showed high correlations that were very close to statistical significance with the perfusion indices of the dorsal section of the anterior cingulate, but only in the left hemisphere.

It is intriguing that the region where an activity increase was noted (right dorsal anterior cingulate) was not correlated with flexibility scores, but instead correlated with neuroleptic dose. Changes in left anterior cingulate were much smaller, not significant, but post-treatment activity at this level correlated with flexibility scores at trend level. We believe that these results are explained by the fact that although performance in the task involves both hemispheres, the deficit is most pronounced in the right hemisphere, which is usually dominant in the execution of the task (Milham et al., 2003; Bernal and Altman, 2009). Our hypothesis regarding this question is that, due to greater initial perfusion deficit in the right hemisphere, the improvement in this hemisphere after treatment is more appreciable, as reflected in the presence of more significant differences between pre- and post-treatment conditions, and the significant correlation between perfusion and neuroleptic dose. However, brain activity does not reach full normalization, and therefore we fail to observe correlations between perfusion and task performance. In the left hemisphere, initially least altered, the perfusion level reached after treatment is closer to normal, so significant correlations do appear between cerebral perfusion and task performance, even though differences between pre- and post-treatment conditions are lower, and therefore, not significant.

It is interesting to note that as evidenced by the high effect sizes obtained and the qualitative analysis conducted, cognitive flexibility improves in a very significant way, increasing the group average *T*-score by more than 1 S.D. and remaining after treatment in seven of eight patients (compared with one before treatment) with a *T*-score between 40 and 60, i.e., within the range considered normal. Therefore, we can consider that the improvement observed in cognitive flexibility has important clinical significance.

The main limitation of this study was the small sample size, decreasing the statistical power of the study. Therefore a number of questions remain open: the absence of relations between the study variables and possible confounding variables, such as simple RTs or clinical variables, may be a result of the low sample size. Given the low

number of participants, the control participants might have had a better brain perfusion and better cognitive flexibility tests results than the average population, and it would have been interesting to compare the data to a normal database, first to be sure the normal group was performing at a normal level, and second to assess changes in the patient group. Unfortunately, we have not found a database that responds adequately to our experimental conditions (type and dose of tracer, voxel size, type of gamma camera, etc.). Concerning neuroimaging procedures, a parametric image analysis would be interesting in this study, because PI methods have a number of disadvantages in comparison with it. Moreover, a PET tracer could improve the spatial resolution and would allow a quantitative measure of the blood flow. However, the SPECT technique used has some advantages, especially in regard to the fact that it allows for the testing of neuroactivation outside the gamma camera in more ecological conditions, and has wide time margins for the subsequent acquisition of images (Montaldi and Mayes, 2000). Regarding flexibility scores, although the data showed improvement in performance in a very robust way, it could be argued that some of the observed improvement could be attributed to the subject's learning the task by a retest effect. Finally, we must also note that, strictly speaking, the results concerning the effect of neuroleptic treatment may be considered valid only for risperidone and other neuroleptics with a similar pharmacological profile.

In conclusion, although few well-controlled studies have been conducted on this topic with drug-naïve patients suffering from a first episode of schizophrenia combining neuropsychological and imaging variables in neuroactivation conditions, the present study provides further evidence of the beneficial effects of treatment with second-generation antipsychotics on cognitive flexibility and the perfusion of the associated areas of the anterior cingulate.

Acknowledgements

This study was financed by the Health Research Fund of the Carlos III Health Institute (Spanish Ministry of Health and Consumer Affairs), reference FIS 99/1083.

References

- Aarts, E., Roelofs, A., van Turenout, M., 2009. Attentional control of task and response in lateral and medial frontal cortex: brain activity and reaction time distributions. *Neuropsychologia* 47, 2089–2099.
- Akdede, B.B., Anil Yagcioglu, A.E., Alptekin, K., Turgut, T.I., Tumuklu, M., Yazici, M.K., Jayathilake, K., Tunca, Z., Gogus, A., Meltzer, H.Y., 2006. A double-blind study of combination of clozapine with risperidone in patients with schizophrenia: effects on cognition. *The Journal of Clinical Psychiatry* 67, 1912–1919.
- Aubin, G., Stip, E., Gelin, I., Rainville, C., Chapparo, C., 2009. Daily activities, cognition and community functioning in persons with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 107, 313–318.
- Badzakova-Trajkov, G., Barnett, K.J., Waldie, K.E., Kirk, I.J., 2009. An ERP investigation of the Stroop task: the role of the cingulate in attentional allocation and conflict resolution. *Brain Research* 1253, 139–148.
- Bernal, B., Altman, N., 2009. Neural networks of motor and cognitive inhibition are dissociated between brain hemispheres: an fMRI study. *International Journal of Neuroscience* 119, 1848–1880.
- Bobes, J., Arango, C., Garcia-Garcia, M., Rejas, J., 2009. Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: findings from the CLAMORS study. *The Journal of Clinical Psychiatry* 71, 280–286.
- Borges, A., San Luis, C., Sánchez-Bruno, A., 2003. Dominance statistics: a simulation study of the *d* statistic. *Quality and Quantity* 37, 303–316.
- Brewer, W.J., Yucel, M., Harrison, B.J., McGorry, P.D., Olver, J., Egan, G.F., Velakoulis, D., Pantelis, C., 2007. Increased prefrontal cerebral blood flow in first-episode schizophrenia following treatment: longitudinal positron emission tomography study. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 41, 129–135.
- Camchong, J., MacDonald III, A.W., Bell, C., Mueller, B.A., Lim, K.O., 2011. Altered functional and anatomical connectivity in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 37 (3), 640–650.
- Catale, C., Marique, P., Closset, A., Meulemans, T., 2009. Attentional and executive functioning following mild traumatic brain injury in children using the Test for Attentional Performance (TAP) battery. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 31, 331–338.
- Cliff, N., 1993. Dominance statistics: ordinal analyses to answer ordinal questions. *Psychological Bulletin* 114, 494–509.

- Cliff, N., 1996. Answering ordinal questions with ordinal data using ordinal statistics. *Multivariate Behavioral Research* 31, 331–350.
- Cremasco, L., Cappa, S.F., 2002. Attentional dysfunction of chronic schizophrenia: No association with long-term institutionalization. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 56, 419–423.
- Crespo-Facorro, B., Rodriguez-Sanchez, J.M., Perez-Iglesias, R., Mata, I., Ayasa, R., Ramirez-Bonilla, M., Martinez-Garcia, O., Vazquez-Barquero, J.L., 2009. Neurocognitive effectiveness of haloperidol, risperidone, and olanzapine in first-episode psychosis: a randomized, controlled 1-year follow-up comparison. *The Journal of Clinical Psychiatry* 70, 717–729.
- Cuesta, M.J., Jalon, E.G., Campos, M.S., Peralta, V., 2009. Cognitive effectiveness of olanzapine and risperidone in first-episode psychosis. *The British Journal of Psychiatry* 194, 439–445.
- Davidson, M., Galderisi, S., Weiser, M., Werbeloff, N., Fleischacker, W.W., Keefe, R.S., Boter, H., Keet, I.P., Prelipceanu, D., Rybakowski, J.K., Libiger, J., Hummer, M., Dollfus, S., Lopez-Ibor, J.J., Hranov, L.G., Gaebel, W., Peuskens, J., Lindefors, N., Riecher-Rossler, A., Kahn, R.S., 2009. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *The American Journal of Psychiatry* 166, 675–682.
- de la Torre, J.C., Barrios, M., Junque, C., 2005. Frontal lobe alterations in schizophrenia: neuroimaging and neuropsychological findings. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 255, 236–244.
- Goldberg, T.E., Goldman, R.S., Burdick, K.E., Malhotra, A.K., Lencz, T., Patel, R.C., Woerner, M.G., Schooler, N.R., Kane, J.M., Robinson, D.G., 2007. Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: is it a practice effect? *Archives of General Psychiatry* 64, 1115–1122.
- Gonzalez-Blanch, C., Crespo-Facorro, B., Alvarez-Jimenez, M., Rodriguez-Sanchez, J.M., Perez-Iglesias, R., Pelayo-Teran, J.M., Martinez-Garcia, O., Vazquez-Barquero, J.L., 2008. Lack of association between clinical and cognitive change in first-episode psychosis: the first 6 weeks of treatment. *Canadian Journal of Psychiatry* 53, 839–847.
- Gurpegui, M., Alvarez, E., Bousono, M., Ciudad, A., Carlos, G.J., Olivares, J.M., 2007. Effect of olanzapine or risperidone treatment on some cognitive functions in a one-year follow-up of schizophrenia outpatients with prominent negative symptoms. *European Neuropsychopharmacology* 17, 725–734.
- Harvey, P.D., Patterson, T.L., Potter, L.S., Zhong, K., Brecher, M., 2006. Improvement in social competence with short-term atypical antipsychotic treatment: a randomized, double-blind comparison of quetiapine versus risperidone for social competence, social cognition, and neuropsychological functioning. *The American Journal of Psychiatry* 163, 1918–1925.
- Houthoofd, S.A., Morrens, M., Sabbe, B.G., 2008. Cognitive and psychomotor effects of risperidone in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Clinical Therapeutics* 30, 1565–1589.
- Hyafil, A., Summerfield, C., Koehlin, E., 2009. Two mechanisms for task switching in the prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience* 29, 5135–5142.
- Jones, H.M., Brammer, M.J., O'Toole, M., Taylor, T., Ohlsen, R.J., Brown, R.G., Purvis, R., Williams, S., Pilowsky, L.S., 2004. Cortical effects of quetiapine in first-episode schizophrenia: a preliminary functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry* 56, 938–942.
- Keedy, S.K., Rosen, C., Khine, T., Rajarethinam, R., Janicak, P.G., Sweeney, J.A., 2009. An fMRI study of visual attention and sensorimotor function before and after antipsychotic treatment in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Research* 172, 16–23.
- Keefe, R.S., Young, C.A., Rock, S.L., Purdon, S.E., Gold, J.M., Breier, A., 2006. One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 81, 1–15.
- Kerns, J.G., Cohen, J.D., MacDonald III, A.W., Johnson, M.K., Stenger, V.A., Aizenstein, H., Carter, C.S., 2005. Decreased conflict- and error-related activity in the anterior cingulate cortex in subjects with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 162, 1833–1839.
- Krabbendam, L., O'Daly, O., Morley, L.A., van Os, J., Murray, R.M., Shergill, S.S., 2009. Using the Stroop task to investigate the neural correlates of symptom change in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 194, 373–374.
- Lahr, D., Beblo, T., Hartje, W., 2007. Cognitive performance and subjective complaints before and after remission of major depression. *Cognitive Neuropsychiatry* 12, 25–45.
- Lahti, A.C., Weiler, M.A., Holcomb, H.H., Tamminga, C.A., Cropsey, K.L., 2009. Modulation of limbic circuitry predicts treatment response to antipsychotic medication: a functional imaging study in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 34, 2675–2690.
- Lipkovich, I.A., Deberdt, W., Csernansky, J.G., Buckley, P., Peuskens, J., Kollack-Walker, S., Rotelli, M., Houston, J.P., 2009. Defining “good” and “poor” outcomes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a multidimensional data-driven approach. *Psychiatry Research* 170, 161–167.
- Lysaker, P.H., Tsai, J., Henninger, L.L., Vohs, J.L., Viverito, K., 2010. Decrements in sustained attention across trials in a continuous performance test: associations with social functioning in schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 198, 154–158.
- Manes, F., Villamil, A.R., Ameriso, S., Roca, M., Torralva, T., 2009. “Real life” executive deficits in patients with focal vascular lesions affecting the cerebellum. *Journal of the Neurological Sciences* 283, 95–98.
- Matthias, E., Schandry, R., Duschek, S., Pollatos, O., 2009. On the relationship between interoceptive awareness and the attentional processing of visual stimuli. *International Journal of Psychophysiology* 72, 154–159.
- Milham, M.P., Banich, M.T., Barad, V., 2003. Competition for priority in processing increases prefrontal cortex's involvement in top-down control: an event-related fMRI study of the stroop task. *Brain Research. Cognitive Brain Research* 17, 212–222.
- Minzenberg, M.J., Laird, A.R., Thelen, S., Carter, C.S., Glahn, D.C., 2009. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 66, 811–822.
- Moll, J., Oliveira-Souza, R., Moll, F.T., Bramati, I.E., Andreiuolo, P.A., 2002. The cerebral correlates of set-shifting: an fMRI study of the trail making test. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 60, 900–905.
- Montaldi, D., Mayes, A.R., 2000. The neuroactivation of cognitive processes investigated with SPECT. *Behavioural Neurology* 12, 53–67.
- Mulert, C., Gallinat, J., Dorn, H., Herrmann, W.M., Winterer, G., 2003. The relationship between reaction time, error rate and anterior cingulate cortex activity. *International Journal of Psychophysiology* 47, 175–183.
- O'Grada, C., Dinan, T., 2007. Executive function in schizophrenia: what impact do antipsychotics have? *Human Psychopharmacology* 22, 397–406.
- Ohira, H., Ichikawa, N., Nomura, M., Isowa, T., Kimura, K., Kanayama, N., Fukuyama, S., Shinoda, J., Yamada, J., 2010. Brain and autonomic association accompanying stochastic decision-making. *NeuroImage* 49, 1024–1037.
- Pavia, J., Ros, D., Catafau, A.M., Lomena, F.J., Huguet, M., Setoain, J., 1994. Three-dimensional realignment of activation brain single-photon emission tomographic studies. *European Journal of Nuclear Medicine* 21, 1298–1302.
- Penades, R., Boget, T., Salameo, M., Catarineu, S., Bernardo, M., 2000. Neuropsychological changes in schizophrenia and its modification. *Actas Españolas de Psiquiatria* 28, 59–69.
- Pfueger, M.O., Gschwandtner, U., Stieglitz, R.D., Riecher-Rossler, A., 2007. Neuropsychological deficits in individuals with an at risk mental state for psychosis—working memory as a potential trait marker. *Schizophrenia Research* 97, 14–24.
- Polli, F.E., Barton, J.J., Thakkar, K.N., Greve, D.N., Goff, D.C., Rauch, S.L., Manoach, D.S., 2008. Reduced error-related activation in two anterior cingulate circuits is related to impaired performance in schizophrenia. *Brain* 131, 971–986.
- Prouteau, A., Doron, J., 2008. Cognitive predictors of the community functioning dimensions in schizophrenia: state of the art and future directions. *L'Encéphale* 34, 360–368.
- Reske, M., Habel, U., Kellermann, T., Backes, V., Jon, S.N., von Wilmsdorff, M., Gaebel, W., Zilles, K., Schneider, F., 2009. Differential brain activation during facial emotion discrimination in first-episode schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 43, 592–599.
- Rocca, P., Montemagni, C., Castagna, F., Giugiario, M., Scalese, M., Bogetto, F., 2009. Relative contribution of antipsychotics, negative symptoms and executive functions to social functioning in stable schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 33, 373–379.
- Sabri, O., Owega, A., Schreckenberger, M., Sturz, L., Fimm, B., Kunert, P., Meyer, P.T., Sander, D., Klingelhofer, J., 2003. A truly simultaneous combination of functional transcranial Doppler sonography and H₂(15)O PET adds fundamental new information on differences in cognitive activation between schizophrenics and healthy control subjects. *Journal of Nuclear Medicine* 44, 671–681.
- Salgado-Pineda, P., Caclin, A., Baeza, I., Junque, C., Bernardo, M., Blin, O., Fonlupt, P., 2007. Schizophrenia and frontal cortex: where does it fail? *Schizophrenia Research* 91, 73–81.
- Salgado-Pineda, P., Junque, C., Vendrell, P., Baeza, I., Bargallo, N., Falcon, C., Bernardo, M., 2004. Decreased cerebral activation during CPT performance: structural and functional deficits in schizophrenic patients. *NeuroImage* 21, 840–847.
- Salgado-Pineda, P., Vendrell, P., Bargallo, N., Falcon, C., Junque, C., 2002. Functional magnetic resonance in the evaluation of the activity of the anterior cingulate cortex using Stroop's paradigm. *Revista de Neurologia* 34, 607–611.
- Scherwath, A., Poppelreuter, M., Weis, J., Schulz-Kindermann, F., Koch, U., Mehnert, A., 2008. Psychometric evaluation of a neuropsychological test battery measuring cognitive dysfunction in cancer patients—recommendations for a screening tool. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 76, 583–593.
- Schlagenhauf, F., Dinges, M., Beck, A., Wustenberg, T., Friedel, E., Dembler, T., Sarkar, R., Wrase, J., Gallinat, J., Juckel, G., Heinz, A., 2010. Switching schizophrenia patients from typical neuroleptics to aripiprazole: effects on working memory dependent functional activation. *Schizophrenia Research* 118, 189–200.
- Snitz, B.E., MacDonald III, A., Cohen, J.D., Cho, R.Y., Becker, T., Carter, C.S., 2005. Lateral and medial hypofrontality in first-episode schizophrenia: functional activity in a medication-naïve state and effects of short-term atypical antipsychotic treatment. *The American Journal of Psychiatry* 162, 2322–2329.
- Tana, M.G., Montin, E., Cerutti, S., Bianchi, A.M., 2010. Exploring cortical attentional system by using fMRI during a Continuous Performance Test. *Computational Intelligence and Neuroscience*. doi:10.1155/2010/329213.
- Tislerova, B., Brunovsky, M., Horacek, J., Novak, T., Kopecek, M., Mohr, P., Krajca, V., 2008. LORETA functional imaging in antipsychotic-naïve and olanzapine-, clozapine- and risperidone-treated patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology* 58, 1–10.
- Vargha, A., Delaney, H., 2000. A critique and improvement of the CL common language effect size statistics of McGraw and Wong. *Journal of Educational and Behavioral Statistics* 25, 101–132.
- Williams, L.M., Whitford, T.J., Flynn, G., Wong, W., Liddell, B.J., Silverstein, S., Galletly, C., Harris, A.W., Gordon, E., 2008. General and social cognition in first episode schizophrenia: identification of separable factors and prediction of functional outcome using the IntegNeuro test battery. *Schizophrenia Research* 99, 182–191.
- Yucel, M., Brewer, W.J., Harrison, B.J., Fornito, A., O'Keefe, G.J., Olver, J., Scott, A.M., Egan, G.F., Velakoulis, D., McGorry, P.D., Pantelis, C., 2007. Anterior cingulate activation in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 115, 155–158.
- Zavitsanou, K., Huang, X.F., 2002. Decreased [(3)H]spiperone binding in the anterior cingulate cortex of schizophrenia patients: an autoradiographic study. *Neuroscience* 109, 709–716.
- Zimmermann, P., Fimm, B., 2002. A test battery for attentional performance. In: Zimmermann, P., Leclercq, M. (Eds.), *Applied Neuropsychology of Attention. Theory, Diagnosis and Rehabilitation*. Psychology Press, London, pp. 110–151.