



Característiques clíniques i neuropsicològiques en nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia

Elena de la Serna Gómez

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.



CARACTERÍSTIQUES CLÍNiques I NEUROPSICOLÒGiques EN NENS I ADOLESCENTS D'ALT RISC PER ESQUIZOFRÈNIA



Tesi presentada per:

Elena de la Serna Gómez

Per optar al grau de Doctora per la Universitat de Barcelona

Directores de tesi:

Dra. Josefina Castro Fornieles

Dra. Inmaculada Baeza Pertegaz

Barcelona, setembre de 2011





**CARACTERÍSTIQUES CLÍNiques I NEUROPSICOLÒGiques EN NENS I
ADOLESCENTS D'ALT RISC PER ESQUIZOFRÈNIA**

Tesi presentada per:

Elena de la Serna Gómez

Per optar al grau de Doctora per la Universitat de Barcelona

Directores de tesi:

Dra. Josefina Castro Fornieles

Dra. Immaculada Baeza Pertegaz

Barcelona, setembre de 2011

AGRAÏMENTS

AGRAÏMENTS

Crec que aquesta és la part que més clara tenia quan vaig començar a escriure la tesi fa uns mesos, i també la que tenia més ganes d'escriure, perquè com totes les coses bones, sempre me les deixo pel final.

Hi ha molta, moltíssima gent a la que voldria agrair el seu recolzament, però entre elles vull destacar a dues persones: les dues directores d'aquesta tesi. A la Dra. Josefina Castro, per haver cregut en mi... fins i tot després de llegir el meu primer esborrany d'article! Per tenir sempre la porta del despatx oberta, per totes i cadascuna de les seves paraules d'ànim, per empènyer-me cada cop que m'he quedat parada i anar sempre dos passos per davant meu. Però sobre tot, gràcies per ajudar-me de forma incansable a arribar fins aquí.

A la Dra. Imma Baeza, Imma....no sabia ni per on començar! en primer terme gràcies per haver-me ficat en aquest embolic...cada cop que tornes d'un congrés fas por! Moltes gràcies per l'oportunitat que m'has donat, qui ens anava a dir fa sis anys que arribaríem fins aquí! Gràcies, per totes les coses que m'has ensenyat, per creure en mi, perquè sempre has estat quan ho he necessitat, per tots i cadascun dels esborranys que m'has corregit i per tot el recolzament durant aquests anys.

A totes dues, moltes gracies, perquè durant aquests anys m'heu portat de la mà en aquesta aventura i mai, mai m'he sentit sola.

A tots els meus companys del Servei de Psiquiatria i Psicologia infantil, i a tots els del CIBERSAM i el GEC. Molt especialment a Olga, Susana, Sara i Vane, perquè només havia de trucar a les seves portes per obtenir tota l'ajuda i el recolzament que necessitava. A la Sole, que m'ha fet les millors crítiques constructives de la meva vida. Al Dr. Toro, pura inspiració per tots els que treballem en aquest servei. Al Dr. Bernardo, per donar-me una

gran oportunitat al món de la investigació. A la Bibi, que sempre té una estona per escoltar-me i la paraula adequada per remuntar un dia complert. Als meus companys d'adults, A. Duran, A. Folch, A. Valiente, M. Bioque, C. Oliveira i C. García, un "basco" amb ells pot canviar-te la manera de veure les coses, nois gràcies per tots els que hem fet... i els que encara ens queden per fer.

A les meves companyes d'investigació.... al fi en tinc! A l'Anà N. Gràcies per cada cop que em portes de l'orella a fer el cafè del matí! A la Itzi i l' Anà B, per totes les bones estones que hem compartit. Gràcies a totes tres per fer-me adonar del què realment importa quan no ho veig.

A mi família, en especial a mis padres, me repetisteis tantas veces que estudiar era una de las cosas mas importantes....que al final me lo creí. Gracias por todas las veces que me dijisteis que si podía y por todos los sacrificios que habéis hecho para que yo llegara hasta aquí. A mi hermana Celia, uno de mis principales apoyos en estos años, increíble su manera de ver el mundo, gracias a ella siempre he tenido una visión positiva de las cosas. A Alba y Myriam, definitivamente ellas transmiten pura energia, me hacen ver lo que es más importante en la vida.

A Ignasi, por tu apoyo incondicional durante todos estos años, por creer en mi y ayudarme a seguir adelante, gracias porque cada vez que me he caído (....y han sido unas cuantas veces....) has estado ahí para ayudarme a levantar. A Juli, a las dos Montses y a Quico, me parece increíble la fe que habéis depositado en mí desde el principio, siempre estuvisteis seguros de que llegaría. A Cristina y a Isa, por estar ahí en todo momento, y hacerme saber que siempre puedo contar con vosotras.

Moltes gràcies a totes les famílies, sobre tot als nens, que han participat en aquest estudi de forma totalment altruista.

ÍNDEX

	Pag
1 Introducció	18-74
1.1 Els estudis d'alt risc	20-23
1.2 Esquizofrènia i genètica	24-26
1.3 La hipòtesi del neurodesenvolupament	27-31
1.4 Característiques psicopatològiques de nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia	32-42
1.4.1 Estudis de diagnòstic	32-48
a) Estudis de diagnòstic en població general	32-34
b) Estudis de diagnòstic en mostres d'alt risc	35-38
1.4.2 Estudis de símptomes que no conformen un diagnòstic	38-42
1.5 Característiques neuropsicològiques en nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia	43-72
1.5.1 Intel·ligència	45-50
a) Definició del concepte	45-47
b) La intel·ligència en nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia	47-50
1.5.2 Memòria	50-60
a) Definició del concepte	50-52
b) La memòria en nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia	52-60
i. Memòria Verbal	52-56
ii. Memòria Visual	56-58
iii. Memòria de Treball	58-60
1.5.3 L'atenció	61-65
a) Definició del concepte	61-62
b) L'atenció en nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia	62-65
1.5.4 Funcions executives	65-70
a) Definició del concepte	65-67
b) Funcions executives en nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia	67-70
1.5.5 Velocitat de processament	70-72
1.6 Resum de la introducció teòrica	73-74
2. Plantejament del treball	76-79

3. Objectius i hipòtesis	80-83
4. Mètode	84-94
4.1 Mostra	87
4.2 Avaluacions	87-92
4.2.1 Avaluació clínica	87-89
4.2.2 Avaluació neuropsicològica	89-92
4.3 Anàlisi estadística	92-93
4.4 Aspectes ètics	93-94
5. Resultats	96-113
5.1 Treball 1	98-105
5.1.1 Característiques sociodemogràfiques de la mostra	98
5.1.2 Diagnòstic psiquiàtric en nens i adolescents d'alt risc	98-99
5.1.3 Diferències entre els nens d'alt risc amb TDA, els nens d'alt risc sense TDA i controls	99-103
a) Variables clíniques	99-101
b) Variables neuropsicològiques	101-103
5.1.4 Diferències globals entre els nens d'alt risc i els controls	103-105
a) Variables clíniques	103
b) Variables neuropsicològiques	103-105
5.2 Treball 2	106-114
5.2.1 Característiques sociodemogràfiques de la mostra	106
5.2.2 Diagnòstic psiquiàtric en nens d'alt risc	107
5.2.3 Diferències entre els HRo, HRs i HC en escales clíniques	107-111
a) Diferències clíniques entre els HRo i HC	108
b) Diferències clíniques entre el HRs i HC	110
c) Diferències clíniques entre HRo i HRs	110
5.2.4 Diferències els HRo, HRs i els controls en les variables neuropsicològiques	110-113
a) Diferències neuropsicològiques entre els HRo i HC	112-113
b) Diferències neuropsicològiques entre el HRs i HC	113
c) Diferències neuropsicològiques entre HRo i HRs	113
6. Discussió global	114-122
6.1 Diagnòstic psiquiàtric	116-117

6.2	Síntomes clínics que no comporten diagnòstic	117-121
6.2.1	Síntomes clínics que no comporten diagnòstic en nens d'alt risc i controls	117-118
6.2.2	Síntomes clínics que no comporten diagnòstic en els nens d'alt risc amb TDAH, sense TDAH i els controls	118-119
6.2.3	Síntomes clínics que no comporten diagnòstic en HRo, HRs i els controls	119-121
6.3	Característiques neuropsicològiques	122-125
6.3.1	Característiques neuropsicològiques en nens d'alt risc i controls	122
6.3.2	Característiques neuropsicològiques en nens d'alt risc amb TDAH, sense TDAH i controls	123
6.3.3	Característiques neuropsicològiques en HRo, HRs i controls	123-125
6.4	Limitacions i punts forts	125
7.	Conclusions	126-129
8.	Resum de la Tesi	130-144
8.1	Introducció	132-133
8.2	Objectius	133
8.3	Metodologia	134-136
	a) Avaluació clínica	134-135
	b) Avaluació neuropsicològica	135-136
8.4	Resultats	136-139
8.5	Discussió	139
	8.5.1 Diagnòstic psiquiàtric	139-140
	8.5.2 Característiques clíniques	140-142
	8.5.3 Característiques neuropsicològiques	142-143
8.6	Conclusió	143-144
9.	Bibliografia	146-175
10	Annex	176-194

No me imagino dedicando esta tesis a nadie mas,

A mis padres,

Gracias por todo lo que soy,

... también por todo lo que no soy.

PREFACI

Aquest treball es presenta per obtenir el grau de Doctor per la Universitat de Barcelona. És el resultat de dos estudis realitzats al Servei de Psiquiatria i Psicologia Infanto-Juvenil de l'Hospital Clínic sota la direcció de la Dra. Josefina Castro Fornieles i la Dra. Immaculada Baeza Pertegaz.

Els dos treballs inclosos han estat publicats a revistes indexades i amb factor d'impacte.

Treball 1: *Relationship between clinical and neuropsychological characteristics in child and adolescent first degree relatives of subjects with schizophrenia.* de la Serna E, Baeza I, Toro J, Andrés S, Puig O, Sánchez-Guistau V, Romero S, Bernardo M, Castro-Fornieles J. Schizophr Res. 2010 Feb;116(2-3):159-67. IF: 4,374

Treball 2: *Comparison between young siblings and offspring of subjects with schizophrenia: Clinical and neuropsychological characteristics.* de la Serna E, Baeza I, Andrés S, Puig O, Sánchez-Guistau V, Romero S, Bernardo M, Moreno D, Noguera A, Castro-Fornieles J. Schizophr Res. 2011 Jul 6. IF: 4,374

1. INTRODUCCIÓ

1. INTRODUCCIÓ

Els treballs que es presentaran en aquesta tesi formen part dels estudis que anomenem de subjectes d'alt risc. Aquest tipus d'estudis tenen com a objectiu determinar quins trets poden identificar a les persones que patiran la malaltia i d'aquesta manera afavorir un diagnòstic i un tractament precoç, donat que, en el cas de l'esquizofrènia ambdós han estat relacionats amb un millor pronòstic (Jeppesen et al 2008; Schimmelmann et al 2008; Marshall et al 2005; Perkins et al 2004). Els estudis de subjectes d'alt risc per esquizofrènia basen les seves investigacions en dues premisses, la importància que té el component genètic en aquesta malaltia, que fa que els familiars de primer grau tinguin un risc més elevat de desenvolupar-la en comparació amb la població general i l'anomenada hipòtesi del neurodesenvolupament, que veu l'esquizofrènia com a resultat d'un neurodesenvolupament anòmal, les conseqüències del qual estarien presents des del naixement fins a la vida adulta. Aquestes dues idees, bàsiques en els treballs que es presentaran a continuació, fan que els familiars de primer grau siguin una població diana per l'estudi de les característiques de les persones d'alt risc per esquizofrènia.

1.1. Els estudis d'alt risc

Els estudis d'alt risc es van iniciar cap al 1920, i tenen tres possibles aproximacions: els estudis de cohorts, els de seguiment de familiars de primer grau i els estudis de símptomes prodròmics:

1. En els estudis de cohorts, es realitza el seguiment d'una cohort determinada al llarg de la seva vida o durant un temps determinat. Aquests estudis són prospectius i

permeten tenir avaluacions específiques abans de que s'iniciï la malaltia, el que permet identificar les característiques dels futurs pacients. Malgrat tot, aquests tipus d'estudis tenen els seus inconvenients, com l'enorme quantitat de recursos que s'han d'utilitzar per fer el seguiment de grans mostres de les quals, donada la relativament baixa prevalença de la malaltia, només un número que es pot considerar petit acaba desenvolupant esquizofrènia.

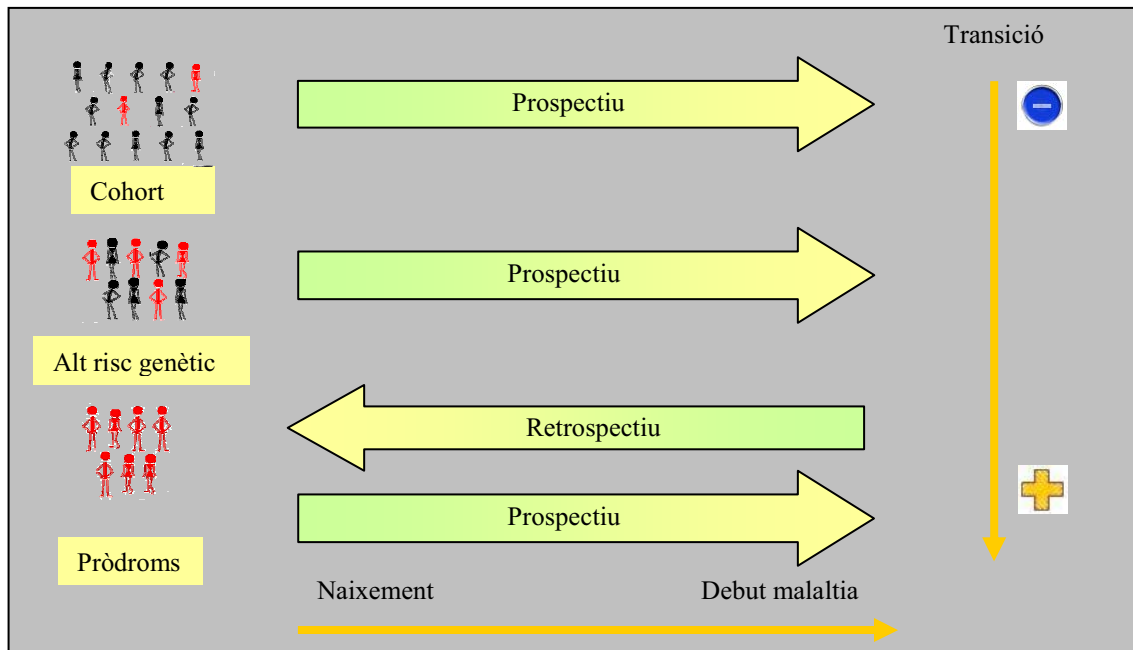
2. Estudis de símptomes prodròmics són una altra aproximació. En un principi aquest tipus d'investigacions tenien un caire retrospectiu. És a dir, que es realitzaven amb persones que ja havien debutat a la malaltia, a les que se'ls hi demanava que informessin sobre els símptomes que havien patit abans del primer episodi. La intenció era veure quins trets identificaven a les persones de major risc i el pròdrom de la malaltia. Actualment, aquest tipus d'estudis han fet un pas més identificant a les persones amb alt risc clínic, també conegudes com persones amb risc ultra elevat. Aquest tipus d'estudis d'alt risc difereixen dels d'alt risc genètic en que es basen en la presència de determinats símptomes (habitualment símptomes positius atenuats) per detectar les persones amb major vulnerabilitat. Alguns d'ells, a la llum dels resultats aportats pels estudis genètics, han incorporat als seus criteris d'alt risc el fet de ser familiar de primer grau d'un pacient amb esquizofrènia, però sempre i quan aquest fet estigui acompanyat d'una disminució important en el funcionament de la persona durant el darrer any.

3. Els estudis de seguiment de familiars de primer grau on les mostres es componen de fills i germans de pacients amb esquizofrènia. Aquestes investigacions es realitzen basant-se en la importància que té el component genètic de la malaltia, fent més probable que la presentin els familiars de primer grau dels pacients que la

població general. En el cas de l'esquizofrènia, un dels principals problemes amb que es troben aquests estudis és la dificultat per reclutar mostres de fills de pacients, donat que s'associa a una menor fertilitat i a una manca d'habilitats socials que dificulta les relacions de parella, així com el fet de tenir descendència (Maccabe et al., 2009). Això ha fet que en la revisió de la literatura trobem alguns estudis que agrupen fills i germans de pacients en un únic grup (Glatt et al. 2006;Keshavan et al. 2003), i d'altres que estudien mostres de fills o germans per separat. En la revisió que es pot trobar als apartats 1.4 i 1.5 no s'ha trobat cap estudi que compari les característiques dels fills i les dels germans de pacients amb esquizofrènia.

Aquest mètode, que és el que utilitzarem pel nostre estudi, permet l'avaluació des de la infància fins a la vida adulta de persones que tenen més vulnerabilitat genètica amb una menor despesa de recursos i acotant més la mostra a l'objectiu de l'estudi. La figura 1 resum els tres tipus d'estudis.

Figura 1. Tipus d'estudis d'alt risc per esquizofrènia



1.2. Esquizofrènia i genètica.

L'esquizofrènia és una malaltia greu amb una ampla variabilitat en el perfil simptomatològic, neuropsicològic i evolutiu. Es caracteritza per la presència significativa durant un període mínim d'un mes, de dos o més dels següents símptomes: deliris, al·lucinacions, llenguatge desorganitzat, comportament catatònic o greument desorganitzat i símptomes negatius com l'aplanament afectiu, l'alògia o l'abúlia. Al quadre 1 es poden trobar els criteris diagnòstics DSM-IV pel diagnòstic d'esquizofrènia.

Quadre 1. Criteris diagnòstics de l'esquizofrènia (DSM-IV)

A	<p>Síntomes característics: dos (o més) dels següents, cadascun d'ells present durant una part significativa d'un període d'un mes (o menys si ha estat tractat amb èxit):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) idees delirants 2) al·lucinacions 3) llenguatge desorganitzat (p.ex. descarrilament freqüent o incoherència) 4) comportament catatònic o greument desorganitzat 5) símptomes negatius, per exemple, l'aplanament afectiu, l'alògia o l'abúlia. <p>Nota: només es requereix un símptoma del criteri A si les idees delirants són estranyes, o si les idees delirants consisteixen en una veu que comenta contínuament els pensaments o el comportament del subjecte, o si dos o més veus conversen entre elles.</p>
B	<p>Disfunció social/laboral: durant una part significativa del temps des de l'inici de l'alteració, una o més àrees de l'activitat com són el treball, les relacions interpersonalment o la cura d'un mateix, estan clarament per sota del nivell previ a l'inici del trastorn (o, quan l'inici és a la infància o l'adolescència, fracàs en quant a aconseguir el nivell esperat al rendiment interpersonal, acadèmic o laboral)</p>
C	<p>Duració: persisteixen signes continus de l'alteració durant al menys 6 mesos. Aquest període de 6 mesos ha d'incloure al menys 1 mes de símptomes que compleixin el criteri A (o menys si ha estat tractat amb èxit) i pot incloure els períodes de símptomes prodròmics i residuals. Durant aquests períodes prodròmics o residuals, els signes de l'alteració poden manifestar-se únicament pels símptomes negatius o per dos o més símptomes de la llista del criteri A, presents de forma atenuada (p.ex. , creences rares, experiències perceptives no habituals).</p>
D	<p>Exclusió dels trastorns esquizoafectiu i de l'estat d'ànim: el trastorn esquizoafectiu i el trastorn de l'estat d'ànim amb símptomes psicòtics s'han descartat degut a: 1) no ha hagut cap episodi depressiu major, maníac o mixt concurrent amb els símptomes de la fase activa; 2) si els episodis de l'alteració anímica han aparegut durant els símptomes de la fase activa, la seva duració total ha estat breu en relació amb la duració dels períodes actiu i residual.</p>
E	<p>Exclusió de consum de substàncies i de malaltia mèdica: el trastorn no és degut als efectes fisiològics directes d'alguna substància (p.ex., una droga d'abús, un medicament) o d'una malaltia mèdica.</p>
F	<p>Relació amb un trastorn generalitzat del desenvolupament: si hi ha història de trastorn autista o d'altre trastorn generalitzat del desenvolupament, el diagnòstic addicional d'esquizofrènia només es realitzarà si les idees delirants o les al·lucinacions també es mantenen durant al menys 1 mes (o menys si s'han tractat amb èxit).</p>

Aquests criteris són comuns tant per pacients adults com per pacients menors d'edat.

La prevalença de l'esquizofrènia entesa com el total dels subjectes que pateixen la malaltia durant un període de temps determinat varia depenent de l'estudi, però la major part dels metanàlisi troben percentatges que oscil·len entre el 3,3 i el 4,6 per mil persones (Tandom et al, 2008; Saha et al 2005). En referència a la incidència del trastorn, entesa com el número de casos nous que inicien la malaltia al llarg d'un període específic de temps, les investigacions indiquen taxes d'incidència anual que varien entre el 8 i el 43 per 100.000 persones (Tandom et al 2008; McGrath et al, 2004; Jablensky et al 1992; Sartorius et al, 1986) depenent dels criteris diagnòstics que s'utilitzin en l'estudi o d'altres factors que s'ha demostrat que poden fer variar la incidència com ara la urbanicitat, la migració o el gènere masculí, tots ells associats a un major risc de desenvolupar la malaltia (Saha et al, 2006).

El risc de patir esquizofrènia al llarg de la vida es troba entre el 0,3 i el 2% (Saha et al, 2005) i segons dos dels darrers metanàlisi (McGrath et al, 2004; Aleman et al, 2003), tal i com succeïa en el cas de la incidència, també augmentaria quan el sexe és masculí amb una proporció de 1,4 homes: 1 dona.

Tal i com s'ha mencionat a l'inici de la introducció, un dels pilars de la nostra recerca ha estat la base genètica de l'esquizofrènia. En aquest sentit, en els darrers 50 anys, s'ha demostrat la importància d'aquest component a la malaltia. Els primers estudis que es van realitzar al respecte eren d'adopció. En ells s'examinava el risc de patir esquizofrènia dels fills dels pacients diagnosticats d'aquesta malaltia que havien estat adoptats per pares sans versus els fills de pares sans que havien estat adoptats per pares malalts. Els resultats van demostrar que el risc d'esquizofrènia estava relacionat a

la presència de la malaltia als pares biològics però no als adoptius (Kety et al 1968; Heston et al 1966).

L'heretabilitat del trastorn, és a dir, la proporció de la varianza de la malaltia en la població general que queda explicada per factors genètics, s'ha estimat entorn al 80% (Sullivan et al, 2003; Cardno et al 1999; Cannon et al. 1998). Aquest risc s'incrementa amb la proximitat familiar i amb el número de familiars afectats per la malaltia. Així, el risc de patir esquizofrènia en bessons monozigòtics es troba entre el 44-52%, en fills de pacients oscil·la entre el 9-10% i en germans és d'entre el 7-8% (Gottesman et al. 2010; Risch 1990; McGue et al. 1983;). El risc decreix fins el 1-2-% (Risch 1990; McGue et al. 1983), que ja seria similar al que trobem en la població general, estimat entorn a un 1% (Gottesman 1994) en els familiars de segon (nets) i tercer grau (cosins, nebots).

Quadre 2. Risc d'esquizofrènia depenent del grau de familiaritat.

Grau de familiaritat	Risc d'esquizofrènia
Dos pares afectats	40-60%
Bessons monozigòtics	50-70%
Germans o bessons dizigòtics	9-18%
Fills	9-10%
Familiars de segon grau	3-6%
Familiars de tercer grau	1-3%

Dades extretes de McGue et al 1983, Gottesman et al 1987, Kendler et al 1993, Sullivan et al 2003 i Tandom et al 2008.

Tenint en compte el percentatge d'heretabilitat del trastorn, es considera que els familiars de primer grau (fills i germans) de pacients amb esquizofrènia tenen més risc de patir la malaltia i són per tant població d'alt risc per esquizofrènia.

1.3 La teoria del neurodesenvolupament

Si una de les bases del nostre treball i en general de tots els estudis de subjectes d'alt risc era el component genètic de la malaltia, l'altre pilar d'aquest tipus de recerca és la teoria del neurodesenvolupament.

La major part del segle passat s'entenia l'esquizofrènia com a resultat de processos biològics que succeïen o s'expressaven a la vida adulta relativament poc temps abans de que es fes el diagnòstic. L'aparició de nous estudis, durant el darrer quart del segle passat, utilitzant noves tècniques de neuroimatge com la tomografia computeritzada o la ressonància magnètica i les anàlisis histològiques cerebrals, van afavorir la recerca en aquesta àrea, donant com a resultat el que avui dia es coneix com a teoria del neurodesenvolupament. Segons aquesta teoria, l'esquizofrènia seria el resultat d'un neurodesenvolupament anòmal causat per la interacció de factors genètics i ambientals que tindrien lloc molt abans del debut de la malaltia. Així, segons aquesta teoria, les conseqüències del neurodesenvolupament anòmal podrien observar-se des de la infància fins a la vida adulta i donarien com a resultat alteracions neuronals que desembocarien en dificultats de diversos tipus.

La hipòtesi del neurodesenvolupament de l'esquizofrènia es recolza en les evidències d'anomalies i dificultats observades al període prenatal, perinatal o premòrbid en pacients amb esquizofrènia. Entre aquestes destaquen:

1) Increment de la freqüència de complicacions obstètriques. La major freqüència de complicacions obstètriques en pacients amb esquizofrènia ha estat força documentada (Cannon et al 2002; Geddes et al 1999; Geddes et al 1995; Murray et al 1987). El metanàlisi de Cannon et al (2002) les classifica en complicacions durant

l'embaràs (sagnat, pre-clampsia, diabetis i incompatibilitat d' Rh); creixement i desenvolupament fetal anòmal (baix pes al naixement, malformacions congènites i circumferència cerebral petita) i complicacions al part (asfíxia, atonia uterina, naixement per cesària d'emergència).

2) Increment de la freqüència d'anomalies físiques lleus. Es tracta de lleus anomalies físiques al cap, a la cara, a les mans o als peus que normalment són considerades signe d'un desenvolupament fetal anormal i que tenen lloc a l'úter durant el desenvolupament ectodermal, abans del tercer trimestre de l'embaràs. Lane i cols. (1997) van trobar que les anomalies físiques que millor distingien pacients amb esquizofrènia de controls eren: el paladar alt, les crestes palatines anormals, crestes supraorbitals anormals, la presència de llengua bífida, la boca estreta, l'ampliació de l'hèlix de l'oïda anterior, les fissures anormals dels ulls, la inclinació anormal del diàmetre binocular, la base del crani ample i la hipoplàsia del lòbul de l'orella.

3) Anomalies volumètriques cerebrals. Una de les troballes millor documentades és l'engrandiment dels ventricles laterals en pacients amb esquizofrènia (Andreasen et al, 2011; Meduri et al 2010; Degreef et al 1992; Delisi et al 1991). Aquest engrandiment es troba present en totes les fases de la malaltia des dels pacients adolescents amb un primer episodi fins a pacients amb una evolució crònica (Reig et al 2010; Morgan et al 2007; Degreef et al 1992; Delisi et al 1991). Els estudis de bessons monozigòtics discordants per esquizofrènia confirmen aquests resultats mostrant que els bessons afectats tenen uns ventricles laterals més grans que els no afectats per la malaltia (Suddath et al 1990; Reveley et al 1982). Altres anomalies cerebrals documentades en què es fonamenta la teoria del neurodesenvolupament són la disminució del volum cerebral i la matèria grisa (Reig et al, 2010; Levitt et al 2010; Morgan et al, 2007;

Wright et al 2000; Zipursky et al 1994; Andreasen et al 1994) o la reducció del volum cortical a determinades àrees com poden ser el lòbul temporal (Shenton et al 1992; Bogerts et al 1990) o el prefrontal (Andreasen et al 1994; Schlaepfer et al 1994). Però potser la troballa que més vincula les alteracions cerebrals al període prenatal és la reducció de l'asimetria cerebral (Szeszko et al 2003; Bilder et al 1994;). El cervell normalment tendeix a ser asimètric i aquest procés es produeix durant la meitat del tercer trimestre de l'embaràs, la pèrdua d'asimetria en els pacients amb esquizofrènia s'interpreta com una prova del neurodesenvolupament anòmal.

4) Anomalies citoarquitectòniques i histològiques cerebrals. En aquest sentint destaquen dues investigacions (Harrison et al 1997; Arnold et al 1996;) que observen alteracions a la citoarquitectura cortical amb neurones desplaçades, canviades de grandària i desorganitzades. La naturalesa d'aquestes anomalies suggereix alteracions al neurodesenvolupament. Una altra troballa relacionada és l'absència de gliosi. La gliosi normalment acompanya a qualsevol procés neuropatològic ja sigui infecció, inflamatori o degeneratiu. La presència de canvis corticals sense gliosi apunta a un origen prenatal de les "lesions" (Harrison et al 1997; Weinberger et al, 1995; Waddington et al 1993)

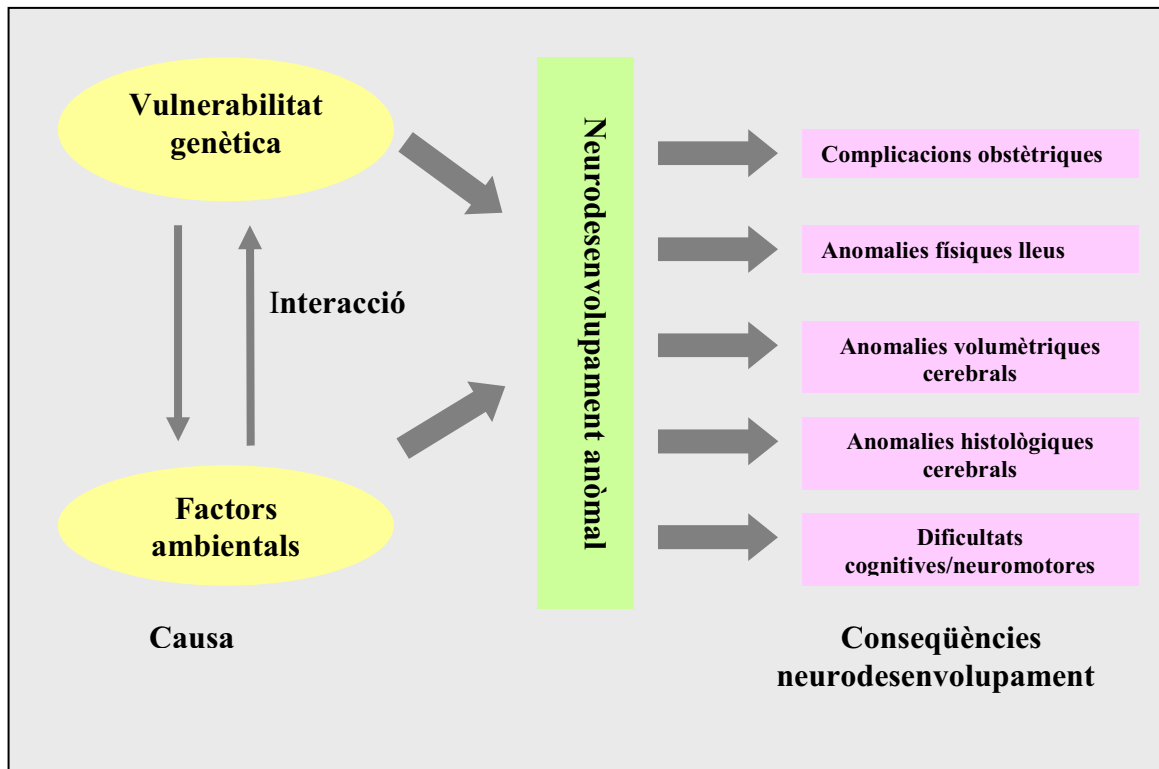
5) Dificultats cognitives i neuromotores. El fet que s'hagin trobat dificultats cognitives i neuromotores als pacients abans de desenvolupar la malaltia també dona recolzament a la hipòtesi del neurodesenvolupament. Així, Jones i cols. (1994) observà que les persones que després desenvoluparien esquizofrènia adquirien més tard les fites del desenvolupament motor, tenien més problemes del llenguatge i puntuacions més baixes als tests educatius. Aquests nens també van mostrar dificultats d'adaptació social com introversió o angoixa en situacions socials. Entre els estudis més coneguts es

troben els de Fish (Fish et al 2005, Fish 1987) que va estudiar el neurodesenvolupament sota el nom de “pandysmaturation”, terme que va emprar per referir-se al retard en l’adquisició d’habilitats motores, d’aprenentatge i creixement esquelètic. Al seu estudi va fer el seguiment de 12 fills de mares amb esquizofrènia des del seu naixement fins als dos anys i va observar que el trastorn neurointegratiu o “pandysmaturation” com ella el va anomenar estava relacionat amb l’esquizofrènia materna, no així altres factors com les complicacions obstètriques, l’estatus socioeconòmic, el sexe o l’etnicitat. A més a més, la gravetat de la “pandysmaturation” estava relacionada amb la psicopatologia als 10 anys. L’estudi va mostrar que els nens que després desenvolupaven esquizofrènia evidenciaven signes d’un neurodesenvolupament anòmal.

Actualment, la teoria del neurodesenvolupament es troba bastant estesa i és acceptada per la major part de professionals. Tot i això, les línies d’investigació actuals donen suport també a la presència de processos neurodegeneratius (Archer, 2010; Lieberman et al 1999). Kempton i cols. (2010) al seu metanàlisi observen un progressiu engrandiment dels ventricles laterals que quedaria explicat per processos de tipus neurodegeneratiu. Així doncs, avui dia l’explicació etiològica més plausible postula que inicialment es pot observar un neurodesenvolupament anòmal resultat de la interacció de causes genètiques i ambientals que més tard precipitaria processos neurodegeneratius o neurotòxics (Dean et al 2003).

La figura 2 mostra un esquema gràfic de la teoria del neurodesenvolupament.

Figura 2. Hipòtesi del neurodesenvolupament.



1.4 Característiques psicopatològiques de nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia.

Avui dia, existeixen un número limitat d'estudis de diagnòstic en població d'alt risc per esquizofrènia d'edat infanto-juvenil. Tal i com s'havia explicat en l'apartat anterior, aquests estudis utilitzen metodologies diferents, sobretot pel que fa al reclutament de la mostra i al concepte de psicopatologia (criteris DSM-IV, CIE-10 o símptomes). Així, depenent de l'estudi (cohort o població d'alt risc) i el tipus de mostra emprat (fills, germans, o una barreja de fills i germans) trobarem diferències en els percentatges de psicopatologia observada. Per aquest motiu es detallarà el tipus d'estudi i mostra en cadascuna de les investigacions que s'exposen a continuació.

1.4.1 Estudis de diagnòstic DSM-IV

a) Estudis de diagnòstic en població general.

Els estudis realitzats en nens i adolescents de població general mostren taxes de psicopatologia que oscil·len entre el 9,5 i el 20% depenent de la metodologia emprada pel diagnòstic, la població diana de l'estudi i el país on s'ha fet. Així els estudis realitzats a Estats Units i Europa utilitzant criteris DSM-IV mostren prevalences en torn al 10-12% (Costello et al 2003; Ford et al 2003) mentre que els realitzats a Puerto Rico (Canino et al 2004) o Taiwan (Gau et al 2005) obtenen taxes que volten el 16-20%. Un dels estudis realitzats amb mostra europea (britànica) més gran és el British Child and Adolescent Mental Health Survey (BCAMHS) (Ford et al, 2003). En aquest estudi s'inclou una mostra de 10.000 nens i adolescents entre 5 i 15 anys. Els seus resultats mostren unes taxes de psicopatològica de 8,6% en els nens de 8 a 10 anys, 9,6% en els nens de 11 a 12 anys i 12,2% en els nens de 13 a 15 anys. Hi ha relativament pocs

estudis sobre psicopatologia general fets amb mostres espanyoles, i alguns d'ells s'han realitzat amb nens i adolescents que consulten al centre de salut (Alaez et al 2000) motiu pel qual no es poden extreure conclusions sobre la població general. L'estudi de Canals (1997) analitza la prevalença de psicopatologia en una mostra no clínica de 290 d'adolescents catalans de 18 anys. Els seus resultats situen la prevalença de psicopatologia en el 30% si s'utilitzen criteris CIE-10 i del 21% si són DSM-III-R. Percentatges similars s'han descrit als treballs de Bofill i cols.(2010) que situa la prevalença en un 20%, de Lemos (2003), Gomez-Beneyto (1994) que la situa al 21,7% i a l'informe de la Asociación Española de Psicología Clínica y Psicopatología (2008).

Més concretament Costello (2003), va analitzar una mostra de 1420 nens entre 9 i 13 anys que van ser avaluats fins a complir els 16 anys . En aquest treball va observar que les patologies més prevalents a la seva mostra eren els trastorns de conducta (2,7%), els trastorns d'angoixa (2,4%), els trastorns depressius (2,2%) i el TDAH (0,9%). L'estratificació que va fer de la mostra per edats va permetre observar com determinats diagnòstics decreixen amb l'edat com ara el TDAH o el trastorn d'angoixa per separació, mentre que d'altres augmentaven com els trastorns depressius, l'angoixa social, el trastorn de pànic o l'abús de substàncies. El mateix autor, al 2011 fa una revisió de tots aquells articles de prevalença en nens i adolescents publicats en els darrers 15 anys. A la seva revisió per patologies troba que en adolescents les més prevalents són els trastorns d'angoixa (5,5-14,9%), els trastorns depressius (3,1-7,2%) i els trastorns de conducta que inclou el TDAH (3-4%). Un altre treball del que cal fer menció per la seva ampla mostra és el de Ford (2003) realitzat amb 10.438 nens i adolescents entre els 5 i els 15 anys. De forma global, els trastorns més prevalents a la seva mostra van ser els de conducta (5,90%), on un 2,23% eren TDAH i un 2,31 % eren trastorns de conducta oposicionista desafiant. Les altres dues patologies més prevalents

van ser els trastorns d'angoixa amb un 3,77% de la població i els trastorns depressius amb un 0,92%. En conclusió, tot i que els percentatges observats varien depenent de la mostra, el país i els criteris diagnòstics sembla que les patologies més comunes en nens i adolescents són els trastorns d'angoixa, els de conducta (inclòs el TDAH) i els depressius. En mostres espanyoles destaca el treball de Canals (1997) on les patologies més prevalents als adolescents de 18 anys van ser els trastorns del son (13,4%), els emocionals (7,2%), els d'angoixa (2,7%), els psicòtics (1,7%) i els alimentaris (1,3%).

Amb mostra espanyola també, però on només s'analitza la prevalença del TDAH, l'estudi de Carrasco (1995) realitzat amb una mostra de 387 nens de 10 anys de la ciutat de València mostra una prevalença del 8%. Resultats similars es poden observar amb una mostra de 1095 nens de la comunitat de Castilla y León (Molinero et al 2009) on la taxa de TDAH va ser del 6,66%. El quadre 3 mostra un resum de les patologies més prevalents en nens i adolescents.

Quadre 3. Patologies més prevalents en nens i adolescents

Trastorn	Prevalences mínimes i màximes observades en %
Trastorns d'angoixa	2,4-14,9%
Trastorns depressius	0,92-7,2%
Trastorns de conducta	2,7-5,9%
TDAH	0,9-4%

Dades extretes dels estudis: Costello et al 2003; Costello et al 201; Ford et al 2003; Canals et al 1997

b) Estudis de diagnòstic en mostres d'alt risc.

En la nostra revisió sobre nens i adolescents d'alt risc, no hem trobat cap estudi de cohorts que utilitzi diagnòstics DSM o CIE per caracteritzar la seva mostra. Així, tots els estudis de diagnòstic que es presenten a continuació s'han realitzat amb mostres d'alt risc. Concretament, Keshavan i cols. (2002) amb una mostra de 29 adolescents d'alt risc (fills i germans) va trobar taxes de psicopatologia al voltant del 65,5%, amb un percentatge del 31% de trastorn per dèficit d'atenció (TDAH). Aquests resultats van ser replicats pel mateix autor al 2008 amb una mostra de 75 fills de pacients amb esquizofrènia on la taxa de psicopatologia de l'eix I va ser del 60%. Aquest estudi va utilitzar criteris DSM-IV per analitzar els percentatges de psicopatologia a la seva mostra i va detectar entre els trastorns més prevalents un 20% de TDAH, 18,6% de trastorns de conducta (inclòs trastorn negativista desafiant), un 14,6% de depressió, un 9,3% de trastorns d'angoixa (on inclouen el trastorn d'angoixa generalitzada, les fòbies i els trastorns adaptatius) i un 2,6% de trastorn bipolar.

Malgrat els percentatges de psicopatologia varien en funció dels estudis, el tipus de patologia observada es manté estable. En aquest sentit, cal destacar dos estudis més, el de Ross i cols. (2001) i el de Hans i cols. (2004) que són especialment importants degut a que tots dos s'han realitzat amb mostres d'adolescents fills de pacients amb esquizofrènia i han utilitzat criteris DSM i l'entrevista semiestructurada K-SADS (Kaufman et al 1997) per valorar el diagnòstic. L'estudi de Hans que utilitza criteris DSM-III-R troba que el diagnòstic més comú entre els adolescents d'alt risc per esquizofrènia és el trastorn d'angoixa (39%) on s'inclouen els trastorns d'angoixa per separació, generalitzada, fòbies i trastorns obsessius, seguits dels trastorns disruptius (TDAH, negativista desafiant, i trastorn de conducta) amb un 31,7%, i els afectius

(depressió, trastorn bipolar, distímia, ciclotímia i hipomania) amb un 14,6%. A l'estudi de Ross les patologies més observades són els trastorns de conducta disruptiva (44%), concretament el TDAH amb un 40%, els trastorns d'angoixa (28%) i trastorns depressius (14%).

Una menció a part mereixen els dos darrers estudis d'alt risc realitzats per Maziade i cols. (2008 i 2009). En aquests estudis es compara una mostra de fills de pacients amb esquizofrènia amb una de fills de pacients amb trastorn bipolar. Com en el cas anterior, tots dos utilitzen criteris DSM-IV i l'entrevista KSADS per a realitzar el diagnòstic. En el primer estudi, amb una mostra de 28 fills de pacients amb esquizofrènia, i 26 fills de pacients amb un trastorn bipolar van trobar que el trastorn més prevalent entre els nens d'alt risc per esquizofrènia era el d'angoixa amb un 46.4%, seguit pels trastorns disruptius entre el que es trobava el TDAH amb un 25% i els de personalitat amb un 14,3%. Aquests resultats es van replicar i confirmar al seu segon estudi on la taxa de trastorns d'angoixa era d'un 40%, seguida dels trastorns disruptius amb un 22,7% i dels de personalitat amb un 9.1%.

És interessant assenyalar que existeixen alguns estudis que vinculen factors ambientals com ara el funcionament dels pares, els dificultats del matrimoni, la cronicitat i severitat de la malaltia psiquiàtrica dels pares o els conflictes familiars a un augment del deteriorament del funcionament dels fills (Bella et al 2011; Beardslee et al 1998). Aquest fet s'ha observat amb fills de pacients amb trastorn bipolar (Bella et al 2010), fills de pacients amb depressió (Gunlicks et al 2008) o nens que pateixen fobia social (Knappe et al 2009).

Respecte als estudis de diagnòstic realitzats amb mostres de germans de pacients amb esquizofrènia, únicament hem trobat una investigació publicada (Argyropoulos et

al 2008), i es va realitzar amb població adulta (edat mitjana de $35,4 \pm 12,7$ anys). Aquest estudi recull un total de 35 parells de bessons discordants per esquizofrènia, dels quals 21 eren monozigòtics i 14 eren dizigòtics. Els resultats van mostrar elevats percentatges de depressió (54,3%) i ansietat (40%) en els germans de pacients amb esquizofrènia. Quan aquests percentatges de psicopatologia van ser comparats amb els percentatges observats al grup de bessons control, les diferències van ser significatives per totes dues patologies. És important destacar el fet de què, en realitzar-se amb població adulta els diagnòstics de trastorns com el de dèficit d'atenció o el negativista desafiant no queden reflexats donat que són patologies que solen diagnosticar-se a la infància.

El resum de tots els estudis mencionats amb detalls de les mostres i els percentatges de psicopatologia observats es mostra al quadre 3.

En referència a la comorbiditat de dos o més diagnòstics, es troben percentatges que oscil·len entorn al 31-33,3%, depenent de l'estudi (Amminger et al 2000, Ross et al 2001).

En resum, entre diagnòstics més comunament observats en les mostres de nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia destaquen els trastorns d'ansietat i els trastorns disruptius (també anomenats externalitzants), sobre tot el TDAH i negativista desafiant. Alguns estudis informen també de la presència de trastorns afectius i de personalitat entre els fills de pacients amb esquizofrènia. La comorbiditat en aquestes persones volta en torn el 31-33%.

Quadre 4. Estudis de diagnòstic en adolescents d'alt risc per esquizofrènia.

Estudi	N	Tipus de mostra	Percentatges de psicopatologia*
Ross i cols. 2001	43	Fills	Trastorns de conducta disruptiva (44%) Trastorns d'angoixa (28%) Trastorns depressius (14%)
Maziade i cols. 2008	28	Fills	Trastorns d'angoixa (46,4) Trastorns de conducta disruptiva (25 %) Trastorns de personalitat (14,3%)
Maziade i cols. 2009	22	Fills	Trastorns d'angoixa (40,9%) Trastorns de conducta disruptiva (22,7%) Trastorns de personalitat (9,1%)
Hans i cols. 2004	41	Fills	Trastorns d'angoixa (39%) Trastorns de conducta disruptiva (31,7%) Trastorns de personalitat (31,7%)
Keshavan i cols. 2008	75	Fills	Trastorns de conducta disruptiva (38,6%) Trastorns afectius (17,3%) Trastorns d'angoixa (9,3%)
Argyropoulos i cols. 2008	35	Bessons discordants per esquizofrènia. Mostra adulta.	Depressió (54,3%) Trastorn d'angoixa (40%)

* Únicament es mostren els percentatges dels tres diagnòstics més alts.

1.4.2 Estudis de símptomes que no conformen un diagnòstic

Els estudis de símptomes van ser els primers que es van realitzar a nivell de psicopatologia tant amb mostres de cohorts com amb nens d'alt risc. Malgrat els estudis de cohorts no són l'objectiu de la nostra recerca, és interessant com a punt de partida veure quins símptomes tenien aquelles persones que van fer la transició a esquizofrènia durant la seva vida adulta. En aquest sentit una revisió completa del tema la trobem a Welham i cols. (2009). Es tracta d'una revisió feta amb 11 estudis de cohorts seguides

des de la infància i que identifiquen els casos d'esquizofrènia als seguiments. D'aquesta manera tenen una avaluació prospectiva dels símptomes durant la infància d'aquelles persones que després van desenvolupar la malaltia. A la seva revisió, els autors conclouen que la major part d'estudis de cohorts examinats no troben grans desviacions de conducta a la infància en les persones que després desenvoluparan esquizofrènia, més aviat el que s'observa és simptomatologia difusa i no específica amb majors problemes de conducta i simptomatologia ansiosa, sobretot en situacions socials que els seus iguals. En aquesta línia, entre el 1959 i el 1966, Bearden i cols. (2000) va reclutar una cohort de 9.236 nens nascuts a dos hospitals de Philadelphia i els va avaluar de forma prospectiva als vuit mesos, quatre i set anys. Setanta dues persones van desenvolupar esquizofrènia seguint criteris DSM-IV. Aquestes persones van mostrar un pitjor ajust social, majors problemes conductuals (ecolàlies i somriures immotivats) i majors dificultats de llenguatge a la infantesa que les persones que no van desenvolupar la malaltia.

Un dels darrers estudis de cohorts publicats és el de Bogren i cols. (2010). Concretament aquest estudi va reclutar una mostra de 2.550 persones (1.312 homes i 1238 dones) del sud de Suècia que van ser seguides durant cinquanta anys amb tres punts de seguiment, al 1957 al 1972 i al 1997 (edat mitjana 34 anys). En aquests punts es van recaptar dades clíniques procedents d'entrevistes personals realitzades pels psiquiatres. Aquelles persones que van ser diagnosticades de demència o de trastorn psicòtic a l'inici de l'estudi van ser excloses. Entre 1947 i 1997 van diagnosticar-se 61 casos de psicosis (42 no afectives, 19 afectives i 25 al grup d'altres psicosis no afectives). Les dades de les entrevistes van ser agrupades en els següents factors: nerviós-tens, semideprimit, embotat-deteriorat, paranoïc-esquizotípic, anormal-antisocial, immadur-primitiu, sensible-fràgil, fàcil de ferir, labilitat afectiva, oblidadís,

cansat-distret. Les anàlisis estadístiques van associar el factor de nerviosisme-tensió amb el desenvolupament d'esquizofrènia.

Deixant de banda els estudis de cohorts, els estudis fets amb població d'alt risc mostren resultats similars. Aquests tipus d'estudis observen sobre tot: problemes de conducta i dificultats d'ajust social. Així, Erlenmeyer-Kimling al *The New York High-Risk Project* (1993), va estudiar una mostra de 161 nens entre 7 i 12 anys, dels quals 43 eren fills de pares amb esquizofrènia, 32 eren fills de pares amb trastorns afectius i 86 eren controls. Els resultats van mostrar que els grups diferien en problemes atencional, simptomatologia psicòtica i aïllament social. Totes tres variables eren molt més comuns als nens d'alt risc per esquizofrènia que als nens d'alt risc per patologia afectiva o als controls. A més a més en aquests nens les dificultats atencional estaven relacionades amb l'anhedònia.

En referència als problemes de conducta, Amminger i cols. (1999) van comparar 54 fills de pacients amb esquizofrènia, amb 40 fills de pares amb trastorns afectius i 91 controls i van observar més problemes de conducta als nens d'alt risc per esquizofrènia que a la resta. Aquests resultats han estat recolzats per altres estudis posteriors com el de Carter i cols. (2002) que avalua als 15 anys d'edat a una mostra de 200 nens amb un pare afectat d'esquizofrènia i els compara amb un grup control de 99 nens que considera de baix risc per esquizofrènia. Vint-i-cinc anys després 33 d'aquests nens considerats d'alt risc, van rebre el diagnòstic d'esquizofrènia. L'objectiu dels autors era fer un model de predicció de la malaltia i van trobar que la interacció de tres factors: risc genètic, ambient durant el creixement i problemes de conducta a l'escola podia predir correctament l'aparició de la malaltia a tres quarts de la seva mostra. Els estudis que inclouen la informació des del punt de vista dels mestres (Olin et al 1995) o dels iguals

(Ayalon and Merom, 1985) els descriuen com a nens més agressius, amb més problemes conductuals, més tímids, amb menys capacitat de concentració i menys participatius a classe.

Els problemes de relació amb els iguals s'han trobat sovint als estudis d'alt risc com el de Dworkin i cols. (1993 i 1994) realitzat amb fills de pacients amb esquizofrènia que va trobar majors dificultats d'ajust social, de relació amb els iguals, i una menor quantitat de hobbies/interessos en els adolescents d'alt risc per esquizofrènia en comparació amb els d'alt risc per un trastorn afectiu o els controls. Glatt i cols. (2006) que va estudiar una mostra de 35 familiars de primer grau (fills i germans) de pacients amb esquizofrènia va observar que els adolescents d'alt risc mostraven més anhedònia i problemes socials (de relació amb els iguals, amb els germans i amb els membres del sexe oposat) que els controls.

Una menció a part, degut a la metodologia emprada es mereixen els estudis pertanyents al *Edinburg High-Risk Study*. En aquest estudi, és criteri d'inclusió la presència d'un mínim de dos familiars de primer o segon grau afectats per esquizofrènia. D'aquesta manera els autors intenten que es maximitzi la taxa de conversió a la malaltia. A més a més, l'avaluació dels subjectes es fa entre els 16 i els 25 anys, considerat el període de màxim risc pel desenvolupament de la malaltia. En aquest estudi es van incloure 163 adolescents d'alt risc per esquizofrènia. Els resultats van mostrar que els adolescents d'alt risc mostraven més quantitat de problemes psicològics, menys èxits educatius i més contactes amb els serveis socials que els controls (Johnstone et al, 2000). En un segon treball els autors van observar que els joves que desenvolupaven la malaltia diferien dels que no la desenvolupaven en angoixa social, retraïment i trets esquizotípics (Jonhstone et al, 2005).

Aquests resultats coincideixen amb els estudis d'alt risc clínic prospectius i els estudis de símptomes prodròmics fets de forma retrospectiva. En tots dos tipus d'estudis, s'han observat elevades taxes de problemes de conducta sobretot vinculats amb les relacions amb els iguals, d'angoixa i dificultats escolars (Muratori et al 2005; Lencz et al 2004; Hao-Yang Tan et al 2001; Yung and McGorry 1996). Una revisió completa de la simptomatologia en nens d'alt risc per esquizofrènia es pot consultar a Niemi (2003).

1.5. Característiques neuropsicològiques en nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia.

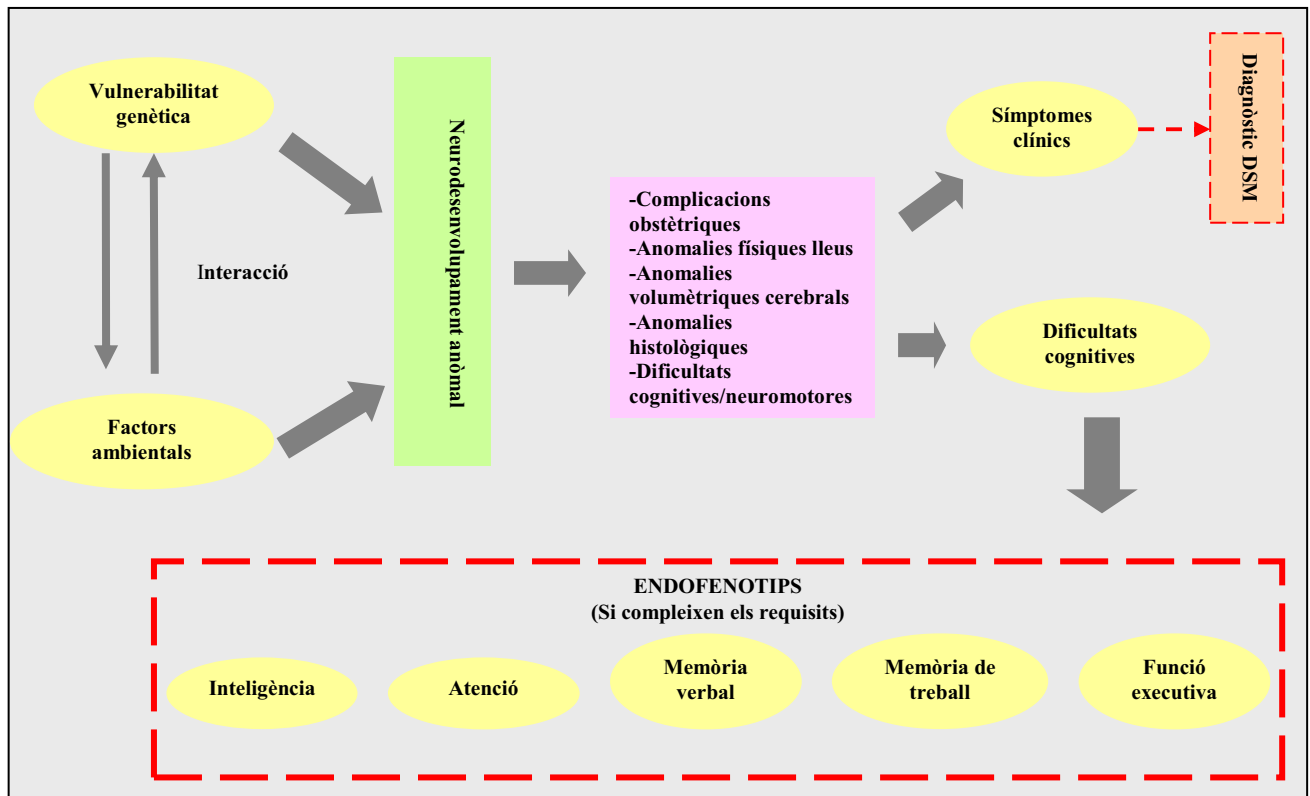
En l'actualitat es poden trobar varies revisions (Owens and Johnstone, 2006; Niemi et al 2003) que documenten de l'existència dels dèficits cognitius en els familiars de primer grau de pacients amb esquizofrènia. En línies generals, s'ha observat que aquests dèficits cognitius són observables des de la infància i són estables al llarg del temps. En aquest sentit, l'estudi de Hans i cols. (1999) analitzava la presència de dificultats cognitives a una mostra de 24 fills de pares amb diagnòstic d'esquizofrènia, 25 fills de pares amb altres patologies psiquiàtriques i 16 fills de pares sense diagnòstic psiquiàtric. Els autors van observar que el 42% dels nens d'alt risc per esquizofrènia tenien un funcionament cognitiu pobre en comparació amb un 22% dels fills de pares no esquizofrènics (fills de pares amb altres patologies i fills de pares sans junts). A més a més van observar que els subjectes que manifestaven un pobre funcionament neuropsicològic a l'adolescència també el manifestaven a la infància.

El fet de què els dèficits neuropsicològics s'hagin trobat en familiars de primer grau de pacients amb esquizofrènia, en primers episodis de la malaltia i en les fases cròniques ha fet que aquest tipus de dificultats s'hagin proposat com a marcadors de vulnerabilitat de la malaltia o endofenotips. Tot i que la detecció d'endofenotips no és el principal objectiu d'aquesta introducció, avui dia és un concepte molt vinculat als estudis d'alt risc i als dèficits cognitius. L' endofenotip, també anomenat fenotip intermedi, fa referència als trets objectius, hereditaris i quantitius que representarien el risc genètic als trastorns poligènics. La identificació d'aquests fenotips intermedis es considera una estratègia útil per clarificar les contribucions genètiques del trastorn, doncs és més fàcil rastrejar la genètica subjacent a una alteració neurobiològica (com

poden ser les dificultats atencionals o de memòria) que la causa genètica de tota una malaltia (Gur et al 2007). Els endofenotips han de complir quatre requisits per ser considerats com a tals: a) ser heretables tant en pacients com en població sana; b) estar associats amb la malaltia; c) ser independents de la medicació o l'estat del pacient (fiabilitat test-retest); i d) tenir major prevalença entre familiars no afectes que en població general. Aquesta darrera característica és la que cobra més importància en els estudis en població d'alt risc. El fet de què alguns dels dèficits neuropsicològics, com ara les dificultats atencionals (Cornblatt et al 2001; Chen et al 2000) o de memòria verbal (Gur et al, 2007), observats en familiars de primer grau no afectats per la malaltia hagin estat detectats també en pacients amb un primer episodi i pacients crònics ha fet que es proposin com a endofenotips. Aquests dèficits a més a més compleixen amb el fet de que són independents de la medicació i de l'estat del pacient i tenen una heretabilitat estimada entorn al 0.32-0.62 depenent de característiques com l'edat o el tipus de mostra (famílies sanes o famílies de malalts) (Chen et al 1998; Finkel et al 1995; Cornblatt et al 1988).

En resum, enllaçant amb el que s'havia exposat anteriorment, un neurodesenvolupament anòmal, producte de la interacció de causes genètiques i ambientals donaria com a resultat una vulnerabilitat al trastorn que podria quedar representada en forma de símptomes clínics (que poden arribar a formar un diagnòstic psiquiàtric) i cognitius que, de complir-se les condicions requerides, podrien proposar-se com a endofenotips de la malaltia. Amb aquestes condicions, a les persones que desenvolupessin la malaltia es precipitarien processos neurodegeneratius o neurotòxics. La figura 3 mostra la integració de la teoria del neurodesenvolupament i els endofenotips.

Figura 3. Teoria del neurodesenvolupament i endofenotips



A continuació es detallen les troballes observades en nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia ordenades per àrees cognitives i especificant el tipus d'estudi emprat. Per facilitar l'enteniment dels conceptes s'inclourà una petita introducció per definir l'àrea cognitiva a l'inici de cada apartat.

1.5.1. Intel·ligència.

a) Definició del concepte

La revisió de la literatura deixa clar que actualment no hi ha una definició unitària del concepte. La intel·ligència, entesa com a funcionament cognitiu general, ha estat objecte d'estudi des del primer quart del segle passat. Les teories que han intentat

explicar o definir la intel·ligència han estat tan nombroses com controvertides i entre elles podem trobar les de:

- Galton (1869) que va entendre la intel·ligència com una habilitat mental general que dependria dels nostres sentits, donat que és a través d'ells que percebem la realitat. La va concebre com una habilitat determinada genèticament.

- Spearman (1927) que va proposar el seu model bifactorial on s'emfatitzava l'existència d'un factor general, al que va anomenar factor g i que definia com a una habilitat fonamental que intervindria en totes les operacions mentals.

- Thurstone (1938) que va proposar el seu model multifactorial en el que la intel·ligència està formada per factors independents entre si com ara la comprensió verbal, el factor numèric, la rapidesa perceptiva, la memòria associativa, el raonament inductiu i deductiu, la fluïdesa verbal i espacial. Segons l'autor, la diferenciació i suma d'aquests factors explicaria millor la intel·ligència que un únic factor g.

- Catell (1943) que proposava diferenciar el factor g en dos factors, que va anomenar intel·ligència fluida, més referida a la capacitat innata de la persona i intel·ligència cristallitzada, en la que l'experiència i l'aprenentatge jugarien un paper important.

Malgrat no existir una definició única del terme intel·ligència, les teories contemporànies estan d'acord en dues conclusions:

1- la validesa del factor g, com a capacitat general que influeix en totes o la majoria de les capacitats que sustenten les conductes de rendiment cognitiu i

2- l'existència d'una estructura jeràrquica de capacitats, on la intel·ligència estaria presidida per aquest factor superior o g, més un determinat número d'aptituds primàries com ara la fluïdesa verbal, el raonament inductiu o la capacitat espacial, que varia segons la teoria que estudiem.

b) La intel·ligència en nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia.

La intel·ligència és potser una de les àrees cognitives més estudiades en els nens d'alt risc. La major part dels estudis observen puntuacions més baixes als quocients intel·lectuals (QI) dels nens d'alt risc per esquizofrènia que als nens d'alt risc per altres patologies i als controls (Öner et al 2005; Niemi et al 2003; Niendam et al 2003; Ott et al 1998). Quan es realitzen estudis comparatius entre pacients amb esquizofrènia, nens d'alt risc per esquizofrènia i controls, generalment els nens d'alt risc mostren un perfil intermedi amb un QI més baix que els controls, però més alt que els pacients (Cannon et al 2000).

En el tema de la intel·ligència, resulten particularment interessants els estudis de cohorts, donat que permeten el seguiment longitudinal de persones que després desenvoluparan la malaltia, de manera que ens donen informació sobre l'estabilitat dels QI i els possibles canvis. Així, Niendam i cols. (2003), a l'estudi que forma part del National Collaborative Perinatal Project (NCPP) van administrar l'escala d'intel·ligència de Wechsler (WISC) a una mostra de 32 nens quan tenien 7 anys d'edat, que després van desenvolupar esquizofrènia, a 25 dels seus germans que no van desenvolupar la malaltia i a 201 controls. Els resultats van mostrar que els nens que eren diagnosticats d'esquizofrènia en l'adulthood i els seus germans obtenien puntuacions més baixes als subtests del WISC que els controls. En aquest sentit Cannon i cols. (2000) va obtenir uns resultats similars analitzant el funcionament cognitiu als 4 i 7 anys de 72

pacients que desenvoluparien esquizofrènia, 63 germans de pacients i 7.941 controls i va concloure que aquesta disfunció cognitiva premòrbida observada entre els 4 i 7 anys podria ser interpretada com un indicador de vulnerabilitat derivat del risc genètic en combinació amb els factors ambientals.

En l'entorn del mateix estudi NCPP, Seidman et al (2006) va analitzar el QI als 7 anys de 26 nens que després desenvoluparien esquizofrènia i 59 controls. Aquest estudi difereix de l'anterior en el fet que els autors compten amb un retest 28 anys més tard (quan aproximadament tindrien uns 35 anys). Els resultats van donar suport a l'estudi anterior, mostrant QI més baixos a l'edat de 7 anys als nens que posteriorment serien diagnosticats d'esquizofrènia. Quan es van analitzar els resultats de l'avaluació longitudinal es va observar un decrement del QI en aquelles persones que desenvoluparien esquizofrènia.

Aquest decrement s'ha observat també a l'estudi de Reichemberg i cols. (2006), on es van analitzar els resultats de QI obtinguts per 54.000 adolescents de 17 anys d'edat dels quals 297 van ser diagnosticats d'algun trastorn de l'espectre esquizofrènic (esquizofrènia, trastorn esquizoafectiu, psicosis no afectives, trastorn esquizotípic o trastorn paranoide de personalitat). Els autors van observar una associació negativa entre el risc de desenvolupar un trastorn de l'espectre esquizofrènic i un decrement del QI. Concretament van observar que més del 28 % dels pacients que després serien diagnosticats d'esquizofrènia tenien un QI una desviació típica o més per sota de la mitja.

L'estudi de Kremen i cols. (1998) vinculat a la mostra del NCPP mencionada anteriorment, mereix una menció a part pel fet de que els autors comparen tres hipòtesis respecte a la relació entre el QI i els símptomes psicòtics (el baix QI augmenta el risc de

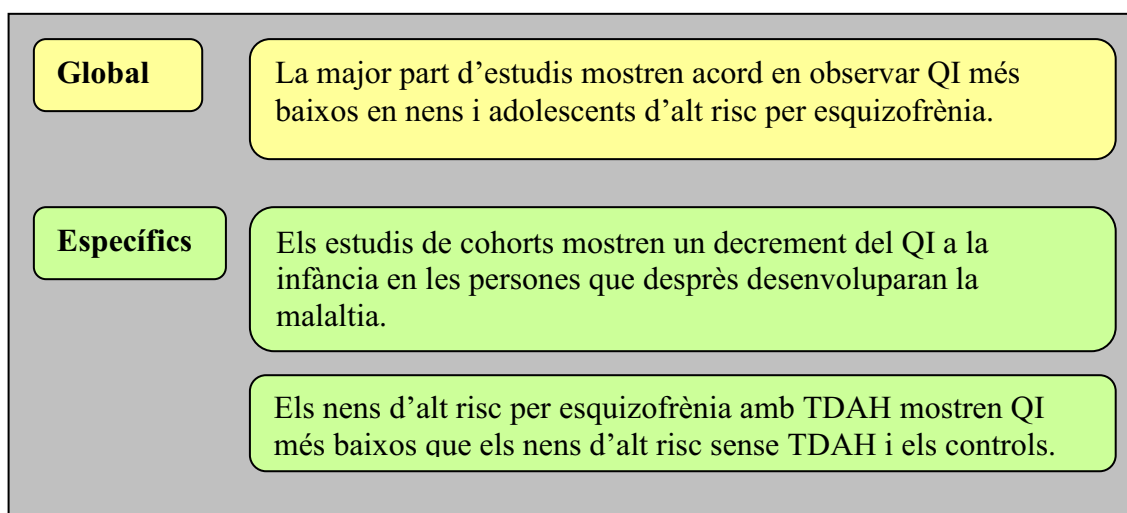
síntomes psicòtics, les grans fluctuacions del QI augmenten el risc de símptomes psicòtics o el decrement del QI augmenta el risc de símptomes psicòtics en la vida adulta). L'anàlisi de regressió va associar únicament el decrement del QI entre els 4 i 7 anys a un augment del risc de patir símptomes psicòtics a l'edat de 23 anys. Concretament aquest decrement es va observar en un 10% de les persones que desenvoluparien els símptomes psicòtics però no es va observar en les persones que van desenvolupar un altre tipus de símptomes psiquiàtrics. Per aquest motiu els autors creuen que el decrement del QI està específicament lligat als símptomes psicòtics.

Respecte a aquest darrer tema de l'especificitat, i deixant de banda els estudis de cohorts, Ott i cols. (1998) va seguir al llarg de 26 anys a un grup de 105 nens fills de pacients amb esquizofrènia, 81 nens d'alt risc per un trastorn afectiu i 161 controls. Tots ells avaluats amb el WISC-R o el WAIS-R depenent de l'edat. Els resultats van mostrar que el QI entorn als 9 anys era menor en els nens d'alt risc per esquizofrènia que als nens d'alt risc per un trastorn afectiu.

Com es mencionava a l'apartat 1.4.1 (pàgines 35-38) un dels diagnòstics més freqüents entre els nens d'alt risc per esquizofrènia és el trastorn per dèficit d'atenció amb o sense hiperactivitat (TDAH). Per aquest motiu és d'especial interès l'estudi realitzat per Öner i cols. 2005. Aquest treball crida l'atenció pel fet que compara una mostra de nens i adolescents fills de pares amb esquizofrènia (n=24), amb una mostra de nens i adolescents amb TDAH (n=41) i una de controls (n=35). Els resultats van indicar que tant el grup de nens d'alt risc com el de TDAH obtenien puntuacions més baixes al WISC-R en la part de QI verbal. Els nens d'alt risc a més a més obtenien quocients més baixos que els controls al QI manipulatiu. Donat que a la mostra de nens d'alt risc es va trobar una taxa important de TDAH (n=11) van tornar a fer les anàlisis dividint el grup

d'alt risc entre els que tenien TDAH i els que no. Els nens d'alt risc que també tenien el diagnòstic de TDAH van obtenir puntuacions de QI més baixes que els nens d'alt risc sense el TDAH i els controls. El quadre 4 mostra un resum dels resultats descrits en aquest apartat.

Quadre 5. Resultats dels estudis de QI en mostres d'alt risc per esquizofrènia



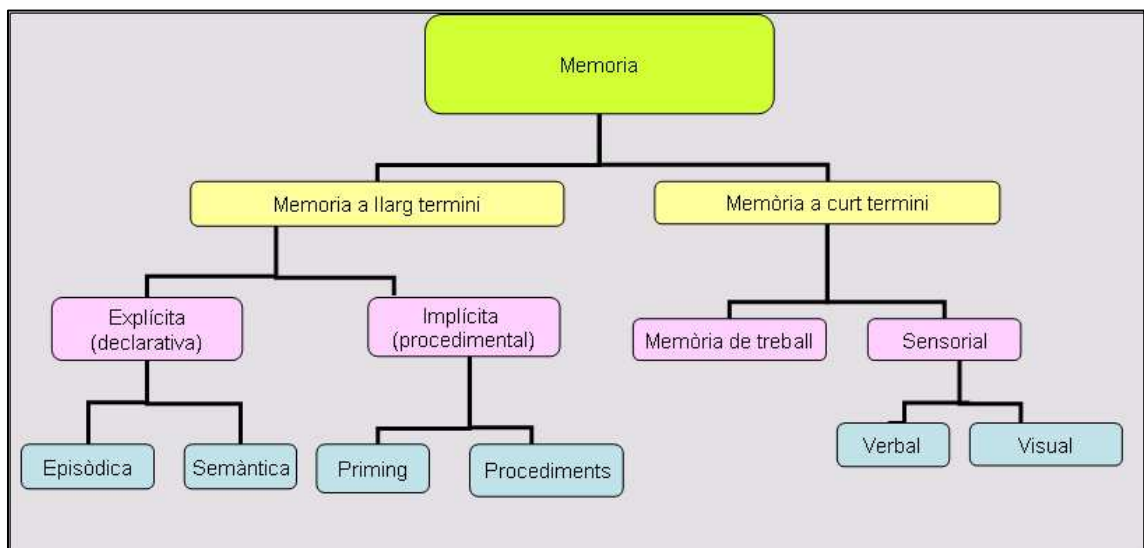
1.5.2. Memòria

a) Definició del concepte:

El terme de memòria fa referència a una sèrie de processos complexos que inclouen com un individu codifica, emmagatzema i recupera la informació (Strauss et al 2006). Encara que s'han proposat molts models explicatius de la memòria, hi ha una certa consistència en la seva estructura. Així aquesta es podria dividir en primer lloc tenint en compte la quantitat de temps que la informació s'emmagatzema. D'aquesta manera parlariem de memòria a llarg termini, memòria a curt termini o memòria de treball. La memòria a curt termini o immediata es referiria a un magatzem de capacitat limitada per retenir la informació durant un període de temps curt (entre 1-2 minuts). La

memòria de treball, seria una memòria a curt termini que permet la manipulació de la informació emmagatzemada. El terme llarg termini seria emprat per referir-nos a l'emmagatzement permanent o estable de la informació. Els continguts de la memòria de treball o a curt termini poden passar a la memòria de llarg termini quan és necessari. Aquest tipus d'estructura es representa a la figura 4.

Figura 4: Estructura hipotètica de la memòria



La memòria a curt termini pot alhora ser de dos tipus depenent del tipus de material processat. Es tractaria de la memòria ecoica o verbal que processaria material auditiu i la icònica o visual que processaria el material visual.

Respecte a la memòria a llarg termini, habitualment es divideix en dos tipus l'explícita o declarativa i la implícita o procedimental. La primera fa referència a la recollida intencional o conscient d'experiències prèvies i la segona a diverses habilitats (imprimació, capacitat d'aprenentatge, memòria de procediments, formació d'hàbits) que participen en el record de determinades habilitats motores i executives necessàries per realitzar una tasca.

La memòria episòdica per la seva banda fa referència al record d'esdeveniments personals i contextuals. La semàntica implica el coneixement general del món com ara fets, conceptes o vocabulari. Un exemple seria saber què és una cadira o, que animals i plantes són coses diferents.

La major part dels treballs que valoren la memòria verbal estan avaluant la memòria episòdica i ho fan de dues maneres, amb proves de memòria lògica i amb corbes d'aprenentatge. En el primer tipus de proves es demana al subjecte que escolti una història i que després intenti explicar-la amb el màxim de detalls possibles. Aquest tipus de memòria aporta informació sobre la quantitat de material que es manté quan es presenta més informació de la que es pot retenir escoltant un únic cop i a més a més la contribució que té el significat sobre la retenció i el record (Lezak, 1995). Les corbes d'aprenentatge normalment consisteixen en l'aprenentatge de llistes de paraules que l'examinador llegeix diverses vegades depenent de la prova emprada. Aquestes corbes proporcionen informació sobre les estratègies d'aprenentatge de la persona o l'absència d'aquestes i donen informació de la retenció a curt i llarg termini (Lezak, 1995).

b) La memòria als nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia

i. Memòria verbal

La memòria verbal és, juntament amb la intel·ligència i l'atenció, una de les àrees més estudiades en nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia, fins al punt que alguns estudis com el *The New York High Risk Project* (Erlenmeyer-Kimling et al 2000) realitzat amb fills de pacients, han trobat que les dificultats de memòria poden identificar fins el 83% dels casos que desenvoluparan la malaltia. Tal com descriuen els autors a la seva discussió, els dèficits observats estaven presents abans de començar els símptomes clínics i, per tant, eren independents de la malaltia, es van trobar amb més

prevalença als familiars de pacients que als familiars dels controls i eren específics. Això fa que es proposin com a endofenotip. En aquest sentit Chen i cols. (2009) van estudiar l'heretabilitat de la memòria episòdica en una mostra de 56 pacients amb esquizofrènia, 65 dels seus germans no afectats, 77 controls sans i 80 germans d'aquests controls. Els resultats van recolzar el fet de què la memòria episòdica és heretable i, per tant, podria emprar-se com a endofenotip en futurs estudis.

Tal com es mencionava en l'apartat anterior, la major part d'estudis valoren la memòria verbal amb proves de memòria lògica o amb corbes d'aprenentatge, i un bon percentatge d'ells (Groom et al 2008; Seidman et al 2006; Schubert et al 2005; Erlenmeyer-Kimling et al, 2001; Cosway et al 2000; Kremen et al 1998) encara que no tots (Seidman et al 2006) han mostrat que els nens d'alt risc per esquizofrènia obtenen menors puntuacions que els controls i els nens d'alt risc per altres patologies en memòria verbal.

Respecte als estudis de memòria lògica, el treball Skelley i cols. (2008), tot i haver-se realitzat amb una mostra adulta (edat mitjana de 36,4 anys) de germans de pacients amb esquizofrènia, és l'únic estudi que nosaltres coneguem que ha valorat exclusivament el paper de la memòria lògica en una mostra de persones d'alt risc per esquizofrènia. En aquest treball s'estudia la memòria verbal lògica i visual en una mostra de 162 pacients amb esquizofrènia, 146 germans de pacients i 205 controls. Els resultats van mostrar que tant els pacients com els germans tenien dificultats en el record de la memòria lògica. Els pacients a més a més mostraven dificultats de memòria visual que no s'observaren en els germans.

Tot i l'absència d'estudis que avaluïn exclusivament el paper de la memòria lògica en nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia, si que hi ha estudis amb nens

d'alt risc que inclouen la seva valoració dintre d'una avaluació neuropsicològica més ample. Entre aquests estudis trobem el de Cosway i cols. (2000) que forma part del *Edinburgh High-Risk Study*, i que, com s'ha mencionat anteriorment, requeria la presència d'un mínim de dos familiars de primer o segon grau diagnosticats d'esquizofrènia com a criteri d'inclusió. Ells van comparar 78 adolescents d'alt risc amb 22 controls amb un seguiment a dos anys. Els adolescents d'alt risc per esquizofrènia van obtenir pitjors puntuacions que els controls en memòria lògica. Aquests resultats van ser recolzats per un estudi posterior de Johnstone i cols. (2002) en què va dividir la mostra d'adolescents d'alt risc entre els que acabaven de desenvolupar la malaltia i els que no l'havien desenvolupat, agafant només aquells adolescents amb dues avaluacions abans del debut de la malaltia. Els autors van observar pitjors puntuacions a la memòria lògica, entre d'altres àrees, en els pacients que van presentar esquizofrènia, i van concloure que els dèficits en memòria lògica eren un precursor i no una conseqüència de la simptomatologia psicòtica.

Un estudi interessant sobre la memòria lògica és el de Kremen i cols. (1998). Tot i que s'ha realitzat en adults amb una edat mitjana en torn els 38 anys, compara familiars de primer grau de pacients amb esquizofrènia (n=39), familiars de primer grau de pacients amb trastorn bipolar (n=15) i controls (n=44), tots ells de sexe femení. Els familiars d'alt risc per esquizofrènia van obtenir puntuacions més baixes en memòria lògica que els familiars d'alt risc per trastorn bipolar i els controls.

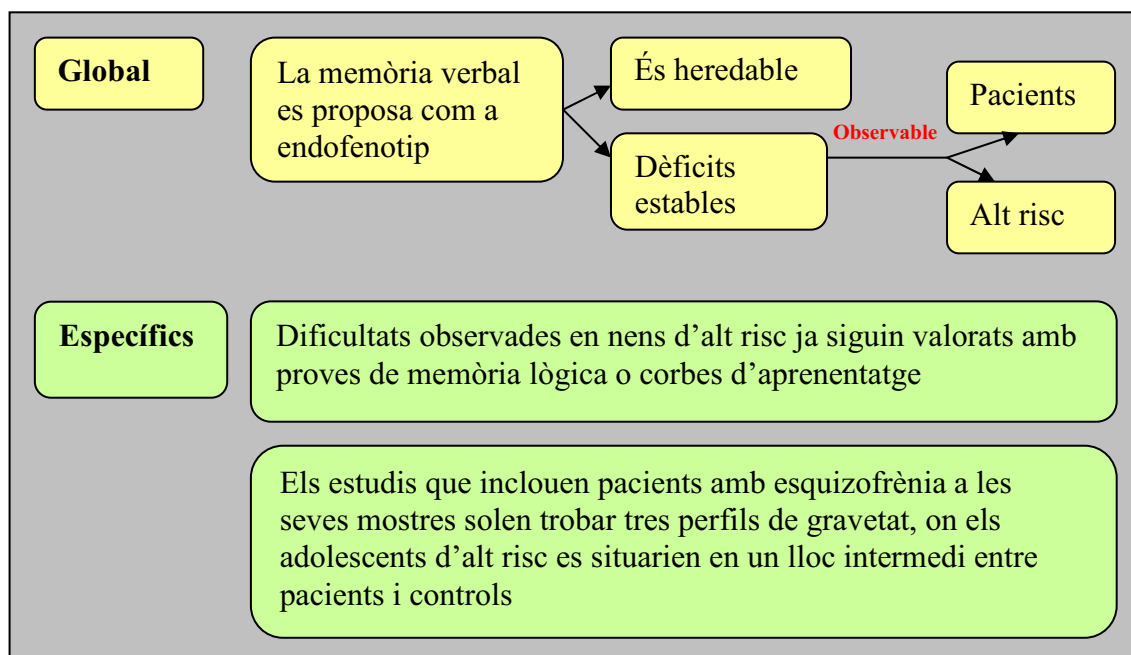
Respecte als treballs realitzats amb corbes d'aprenentatge, a l'igual que en els treballs realitzats amb memòria lògica, els resultats mostren un acord generalitzat en l'obtenció de puntuacions més baixes en els nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia que en els controls (Groom et al 2008; Schubert et al 2007; Owens and

Jonhstone 2006; Johnstone et al 2005; Schubert et al 2005). En aquest sentit, l'estudi de Cosway i cols. (2000) explicat anteriorment va realitzar la comparació entre d'aquells adolescents que van experimentar símptomes psicòtics durant el seguiment i aquells que no van tenir símptomes i va observar, a l'igual que en el QI, un decrement de les puntuacions de la corba d'aprenentatge abans del debut de la malaltia. Dintre del mateix estudi Johnstone i cols. (2005) van dividir la mostra d'alt risc entre els que van desenvolupar la malaltia (n=20), els que tenien símptomes però no havien desenvolupat esquizofrènia (n=60) i els que no tenien símptomes (n=67). Els resultats de l'estudi van mostrar diferències significatives a la corba d'aprenentatge entre les persones que desenvolupaven la malaltia i les que no (tant a la comparació amb el grup que tenia símptomes com amb el que no tenia).

Donat que, tal i com es menciona a l'apartat 1.4.1 (pag 35-38), un dels diagnòstics amb major prevalença entre els familiars de primer grau de pacients amb esquizofrènia és el TDAH, és d'especial interès l'estudi portat a terme per Groom i col·laboradors (2008) on es compara l'avaluació neuropsicològica d'un grup d'adolescents amb esquizofrènia (n=30), dels seus germans (n=36), d'un grup d'adolescents diagnosticats de TDAH i de 72 controls sans. Els resultats van mostrar que els germans de pacients obtenien un perfil intermedi entre els pacients i els controls en totes les àrees cognitives avaluades, inclosa la corba d'aprenentatge. No van trobar diferències a la memòria verbal entre els pacients amb TDAH i els germans de pacients. Aquest perfil intermedi dels germans de pacients s'ha vist també en altres estudis com el de Nam i cols. (2009), realitzat amb adults joves amb una mitjana d'edat de 28,8 anys.

Amb poblacions de fills de pacients, l'estudi de Maziade i cols. (2009) va avaluar una mostra d'adolescents de 22 fills de pacients amb esquizofrènia, 23 fills de pacients amb trastorn bipolar i 45 controls. Els resultats van mostrar que els adolescents d'alt risc per esquizofrènia i per trastorn bipolar obtenien puntuacions més baixes que els controls a les corbes d'aprenentatge. Aquestes diferències no es van observar entre els dos grups d'alt risc. La figura 5 mostra un esquema de les conclusions respecte a la memòria verbal en mostres d'alt risc per esquizofrènia.

Figura 5. Esquema de les conclusions sobre memòria verbal en nens d'alt risc per esquizofrènia



ii. Memòria visual

Els treballs que inclouen la memòria visual a la seva avaluació neuropsicològica són menys abundants que els que inclouen la memòria verbal o la memòria de treball, cosa que ha fet que sigui una àrea relativament poc estudiada. La major part d'aquestes investigacions (Maziade et al, 2010; Maziade et al 2009; Skelley et al 2008; Johnstone

et al, 2005) però no totes (Skelley et al 2008; Cosway et al, 2000), observen puntuacions més baixes en els adolescents d'alt risc, ja siguin fills (Maziade 2009), i altres familiars de primer (Maziade et al 2010; Johnstone et al 2005; Cosway et al 2000) que en controls.

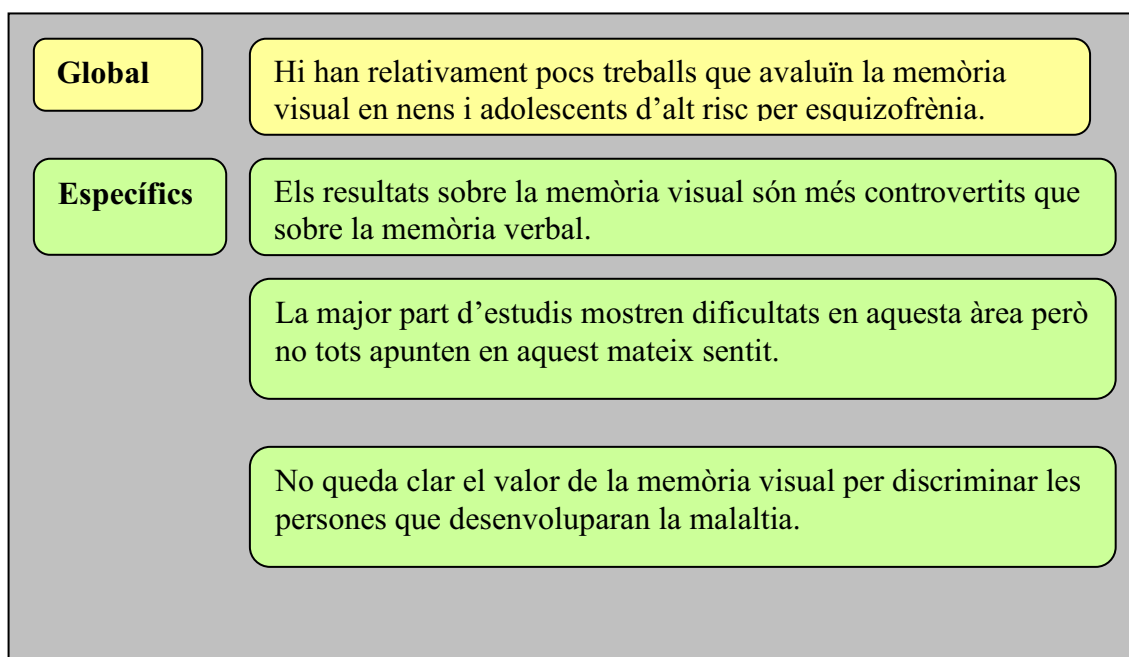
Que nosaltres coneguem, existeixen dos estudis que valoren específicament el paper de la memòria visual en poblacions d'alt risc (Maziade et al 2010; Skelley et al 2008). El primer, comentat en l'apartat anterior, estudia la memòria verbal i visual en una població d'adolescents fills de pacients amb esquizofrènia o trastorn bipolar (n=60), una mostra d'adults familiars de primer grau de pacients amb esquizofrènia o trastorn bipolar (n=92), dues mostres de controls sans (una per aparellar amb els adolescents i una altra per aparellar amb els adults (n=113)) i una mostra de pacients diagnosticats d'esquizofrènia o trastorn bipolar (n=40). L'objectiu de l'estudi era comparar els dèficits observats en treballs previs (Maziade et al, 2009) en memòria verbal i visual en adolescents d'alt risc, en adults familiars de pacients i en els pacients. Els resultats van mostrar dèficits en memòria visual en els adolescents d'alt risc i en els pacients, però no en els adults familiars de primer grau. Aquest fet fa que els autors posin de manifest el potencial de la memòria visual com a predictor del risc de desenvolupar la malaltia.

L'altre estudi que valorava exclusivament el paper de la memòria en població d'alt risc és el de Skelley i cols. (2008) que, com en el cas anterior, també ha estat esmentat en l'apartat de la memòria verbal. Aquesta investigació està feta amb població adulta, però donat que els estudis que avaluen únicament memòria són escassos, l'inclourem a la nostra revisió. L'objectiu de la investigació era determinar l'existència de dificultats de memòria verbal i visual en pacients amb esquizofrènia i germans sans d'aquests pacients com a reflex d'un fenotip intermedi o endofenotip. Els resultats van

mostrar dificultats per recuperar material visual als pacients, però no als germans d'alt risc.

El treball de Johnstone i cols. (2005), que ja ha estat comentat anteriorment, i que tenia com a objectiu diferenciar aquelles característiques que diferenciaven les persones d'alt risc que després desenvoluparien esquizofrènia de les que no, va detectar diferències significatives a nivell de memòria visual. Tot i això, aquestes diferències no van poder discriminar quines persones d'alt risc desenvoluparien la malaltia.

Figura 6. Esquema de les conclusions sobre memòria visual en nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia.



iii.Memòria de treball.

La memòria de treball, igual que succeïa amb la memòria verbal o visual, no ha estat gairebé estudiada de forma exclusiva en població d'alt risc. La major part dels

resultats que tenim al respecte provenen dels estudis que la inclouen a exploracions neuropsicològiques més amples. Així, a la revisió de la literatura només hem pogut trobar el treball de Barrantes-Vidal i cols. (2007), realitzat amb mostra adulta (edat mitjana de 27,5 anys), que compara la memòria de treball tant verbal com visual en 68 pacients amb esquizofrènia, 38 germans dels pacients i 63 controls. Els seus resultats mostren dificultats tant a nivell de memòria de treball verbal com visual en els germans sans dels pacients amb esquizofrènia.

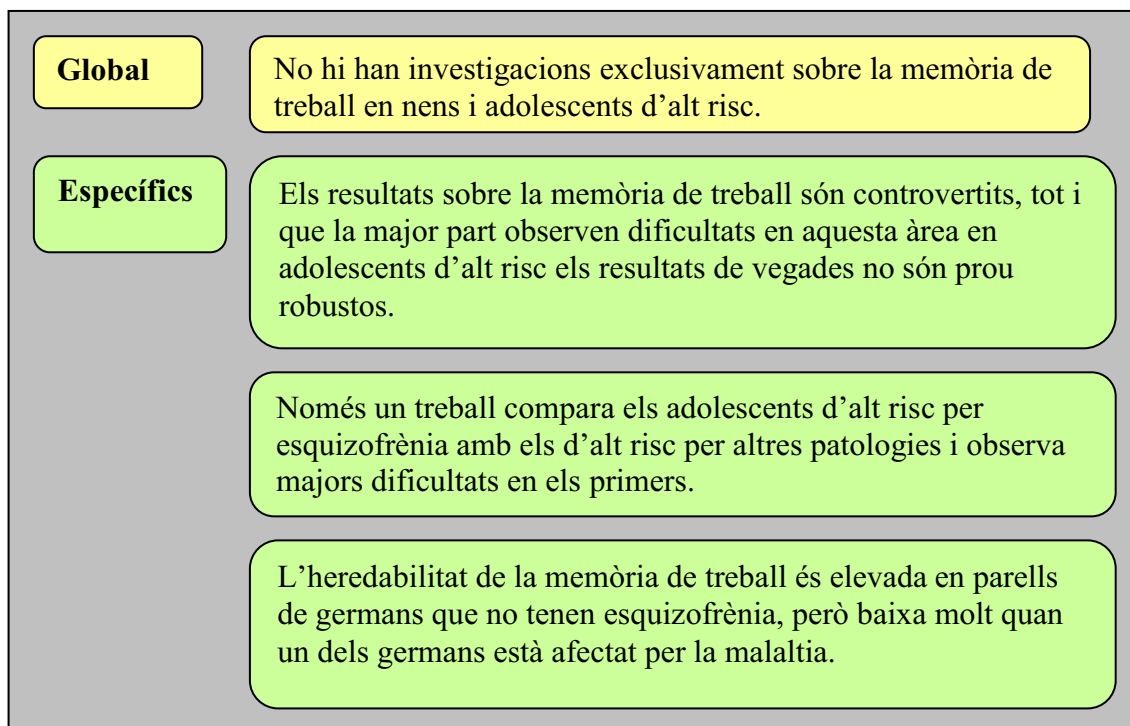
Respecte a les altres investigacions que incorporen la memòria de treball a bateries neuropsicològiques més amples, els resultats apunten a que els nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia obtenen pitjors puntuacions en aquesta àrea que els controls (Chen et al 2009; Nam et al 2009; Seidman et al 2006; Davalos et al, 2004). Malgrat tot resultats en aquest sentit són controvertits, en alguns estudis com el de Davalos i cols. (2004) realitzat amb una mostra de 51 fills de pares amb esquizofrènia i 51 fills de pares sense diagnòstic psiquiàtric, els resultats mostraven una clara disminució de les puntuacions en tasques de memòria de treball dels nens d'alt risc. En canvi treballs com el de Nam i cols. (2009), on també s'apuntaven les mateixes conclusions, perdien la significació estadística en aplicar la correcció per contrastos múltiples als seus resultats.

Amb referència a les comparacions amb adolescents d'alt risc per altres patologies, el treball de Seidman i cols. (2006) comparava adolescents d'alt risc (fills i germans) de pacients per esquizofrènia (n=73), adolescents d'alt risc per trastorns afectius (n=18) i 84 controls. Els resultats van mostrar diferències significatives entre els adolescents d'alt risc per esquizofrènia i els controls, i els d'alt risc per esquizofrènia i alt risc per trastorns afectius en tasques que implicaven la memòria de treball, obtenint

sempre pitjors puntuacions els adolescents d'alt risc per esquizofrènia que els altres grups.

Per finalitzar amb aquest apartat, farem referència al tema dels endofenotips donat que hi ha un estudi, el de Chen i cols. (2009) que avalua l'heretabilitat de la memòria de treball en pacients amb esquizofrènia, germans sans dels pacients, controls sans i germans d'aquests controls, amb mitjanes d'edat que oscil·len entre els 19,7 i els 22,7 anys. Aquest estudi va observar una elevada heretabilitat de la memòria de treball entre els germans controls (0,85). Aquesta heretabilitat baixava entre els pacients i els seus germans (0,38), fins al punt que deixava de ser significativa. Els autors van concloure que el fet de tenir esquizofrènia reduïa l'heretabilitat de la memòria de treball, potser degut a factors ambientals i genètics relacionats.

Figura 7. Esquema de les conclusions sobre memòria de treball en nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia.



1.5.3. Atenció

a) Definició del concepte

Banich (2004) concep l'atenció com la capacitat que permet funcionar efectivament al cervell, donat que aquest té limitacions inherents a la quantitat d'informació que pot processar en un moment donat. L'atenció permetria la selecció d'informació pel seu posterior processat. Així, l'atenció podria definir-se segons Cohen (1993) com la porta mitjançant la qual la informació arriba al cervell.

Com passa amb totes les funcions cognitives, hi ha diversos models que intenten donar una explicació a l'estructura de l'atenció, però hi ha força acord en dividir-la en tres sistemes que, a més a més, tindrien una xarxa neural associada i diferenciada. Aquests sistemes són: el sistema d'alerta, el sistema d'orientació i el sistema de control executiu (Posner and Petersen, 1990). Les dificultats atencionals observades a qualsevol persona serien el resultat de dèficits en un o més d'aquests components. El sistema d'alerta és el que permet arribar i mantenir l'estat d'alerta, el d'orientació permet la selecció d'informació des d'una entrada sensorial i el sistema de control executiu es definiria com el que resoldria els conflictes entre les respostes.

Des d'un punt de vista clínic, és habitual parlar de cinc tipus d'atenció: focalitzada, selectiva, sostinguda, dividida i alternant.

- L'atenció focalitzada fa referència a la capacitat de respondre per separat a estímuls visuals, auditius o sensorials (Sohlberg i Mateer, 1989)
- L'atenció selectiva s'entén com la capacitat de mantenir-se aliè als estímuls distractors. Aquest tipus d'atenció implica l'orientació cap als

estímuls i la discriminació dels estímuls nous dels familiars (Ruff, 1986; Sohlberg i Mateer, 1989;)

- L'atenció sostinguda seria l'habilitat de mantenir l'atenció en una tasca i romandre en estat de vigilància durant un període de temps determinat (Sohlberg i Mateer, 1989; Parasuraman, 1984).
- L'atenció dividida faria referència a la capacitat de respondre a dues tasques o demandes simultàniament (Sohlberg i Mateer, 1989)
- L'atenció alternant seria el que permet a la persona canviar el focus d'atenció d'una tasca a una altra (Sohlberg i Mateer, 1989).

b) L'atenció en nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia.

Juntament amb el QI, l'atenció és una de les àrees cognitives més estudiades en nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia. La major part dels treballs realitzats encara que no tots (Cosway et al 2002), apunten a que els familiars de primer grau dels pacients tenen dificultats atencionals ja siguin fills (Schubert et al 2007; Schubert et al 2005; Erlenmeyer-Kimling et al 2000; Erlenmeyer-Kimling et al 1993) o germans (Groom et al 2008; Egan et al 2000).

Probablement un dels estudis d'alt risc més centrat en el tema atencional sigui el *New York High Risk Project*. Les investigacions derivades d'aquest projecte s'han portat a terme amb fills de pacients amb esquizofrènia. Per l'avaluació de l'atenció en aquests estudis s'utilitza l'índex ADI (Attention Deviance Índex) creat pels mateixos autors i format per diverses puntuacions obtingudes del CPT, del Attention Span Task i dels dígit de la Wechsler Intelligence Scale for Children. Utilitzant aquest índex com a

mesura d'atenció, un dels treballs que es van fer (Erlenmeyer-Kimling et al 2000) tenia com a objectiu avaluar els predictors de l'esquizofrènia en la vida adulta. Aquest estudi va identificar tres predictors, la memòria verbal (que ja ha estat comentada), les habilitats motores i l'atenció, amb una capacitat predictiva del 83%, el 75% i el 58% respectivament, i una taxa relativament baixa de falsos positius, el 18%.

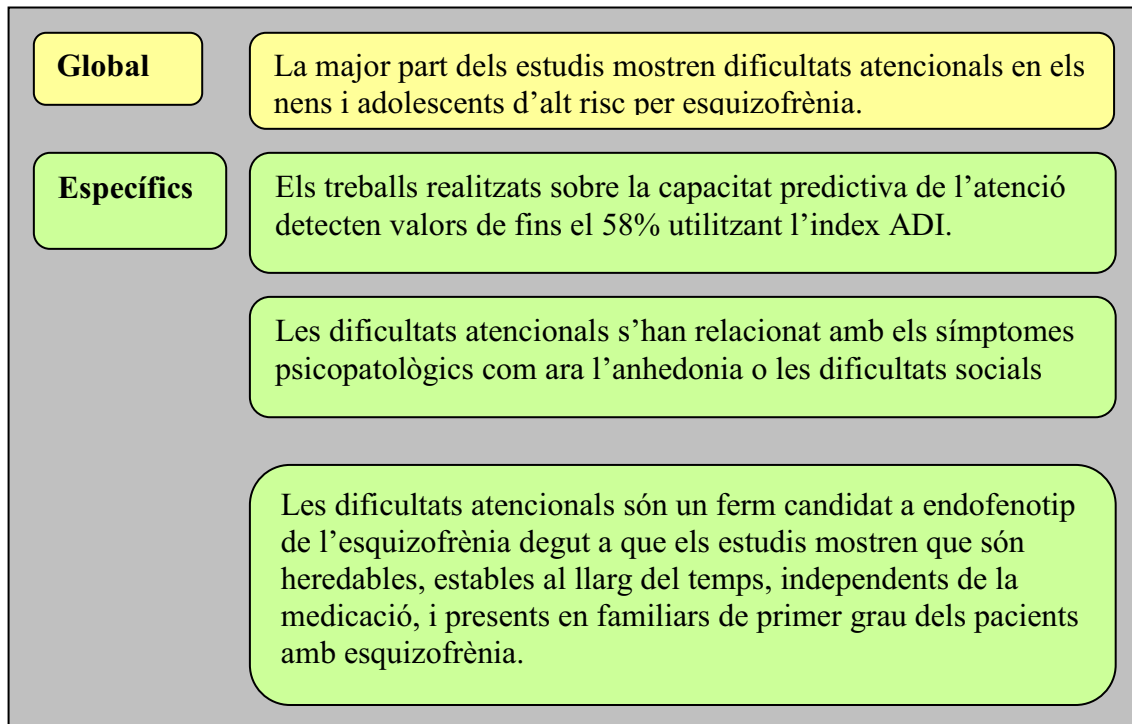
Un cop avaluats els dèficits atencionals en aquest estudi i comprovat el seu valor predictiu, els autors també han mostrat interès per la relació de les dificultats atencionals amb la simptomatologia clínica observada en aquestes mostres. Així, Erlenmeyer-Kimling i cols. (1993), amb una mostra de 43 adolescents d'alt risc per esquizofrènia, 32 d'alt risc per un trastorn afectiu i 86 controls va observar que en els subjectes d'alt risc per esquizofrènia, però no els altres dos grups d'adolescents hi havia una relació entre les dificultats atencionals i la anhedònia i l'aïllament social. Amb una mostra procedent del mateix estudi, Dworking i cols. (1993) va investigar els precursors dels dèficits socials i afectius observats en nens d'alt risc per esquizofrènia. Els resultats van mostrar una associació entre les dificultats neuromotores i l'aplanament afectiu i entre l'atenció i els dèficits socials. En aquesta mateixa mostra, Freedman i cols. (1998) va investigar possibles predictors de psicopatologia en mostres d'adolescents d'alt risc, a la seva avaluació va incloure l' ADI, una escala d'anhedònia i tres mesures d'evolució social ("Suspicious Solitude", 'Social Insecurity', i 'Lack of Empathy'- "soledat suspicac inseguretat social i falta d'empatia"). Els resultats van mostrar varies coses, en primer lloc que els adolescents d'alt risc mostraven dificultats atencionals versus els controls. En segon lloc, que els adolescents d'alt risc per trastorns afectius no mostraven un increment al ADI, a les puntuacions d'anhedònia o de disfunció social en relació amb els controls; i en tercer lloc que les dificultats atencionals estaven directament

relacionades amb dues de les mesures d'evolució social (“soledat suspicax” i falta d'empatia) durant la vida adulta.

Els estudis que s'han comentat fins al moment s'han realitzat amb fills de pacients amb esquizofrènia. A continuació es comenta un estudi realitzat amb una mostra de germans de pacients en edat adolescent. Groom i cols. (2008) ha realitzat un estudi en pacients adolescents diagnosticats d'esquizofrènia i els seus germans també adolescents. En aquest estudi es comparen ambdós grups amb pacients diagnosticats de TDAH. Els resultats van mostrar que tant els pacients com els germans tenien dificultats atencionals. A més a més, els autors suggereixen diferents patrons de dificultats atencionals entre els germans de pacients i els pacients amb TDAH.

Els dèficits atencionals que s'han observat en pacients amb esquizofrènia mostren estabilitat al llarg del temps tant en els pacients com en persones sanes (Cornblatt et al, 1988) i són independents de la medicació donat que s'han observat tant en pacients naïve com en pacients als qui se'ls hi ha retirat la medicació (Finkelstein et al 1997). A més a més, són detectables tant en familiars de pacients com en primers episodis psicòtics (Mayoral et al, 2008). La seva heretabilitat s'estima en torn al 0,39-0,49 en famílies sanes (Cornblatt et al 1988) i entre el 0,48-0,62 en familiars de pacients amb esquizofrènia (Chen et al 1998). Tot això ha fet que les dificultats atencionals siguin avui en dia un dels candidats més forts a endofenotip als estudis d'esquizofrènia (Cornblatt et al 2001; Erlenmeyer-Kimling et al 2001; Egan et al 2000). La figura 9 resum les conclusions que es poden extreure sobre l'atenció als adolescents d'alt risc per esquizofrènia.

Figura 8. Esquema de les conclusions sobre l'atenció en nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia.



1.5.4. Funcions executives

a) Definició del concepte

El terme funcions executives fa referència a un conjunt d'habilitats cognitives que permeten l'anticipació i l'establiment de fites, el disseny de plans i programes, l'inici de les activitats i operacions mentals, l'autoregulació i la monitorització de tasques, la selecció precisa de comportaments i conductes i la flexibilitat cognitiva. S'estructuren en quatre components (Lezak, 1995): la volició, la planificació, l'acció intencional i l'execució efectiva.

- La volició és la capacitat de realitzar accions intencionals. Tal com la defineix Lezak (1995), fa referència al procés de determinar el que la persona

necessita o vol. Implica capacitats com la de formular l'objectiu o formalitzar la intenció. Per tenir capacitat de volició és necessari tenir dues habilitats més: la motivació, que implica l'habilitat per iniciar una conducta i la consciència d'un mateix, i de la relació que es té amb l'entorn.

- La planificació fa referència a la capacitat d'identificar i organitzar els passos i elements necessaris per aconseguir un objectiu. Inclou habilitats com concebre canvis tenint en compte les circumstàncies actuals, analitzar alternatives, valorar i fer eleccions. Per tenir una bona capacitat de planificació és indispensable tenir un bon control d'impulsos i un bon nivell de memòria i capacitat atencional.

- L'acció intencional, fer una acció de forma intencional implica, segons la definició de Lezak (1995), iniciar, mantenir, canviar i detenir seqüències de conductes complexes d'una manera ordenada i integrada. Aquest tipus d'habilitats de flexibilitat cognitiva normalment s'avaluen amb proves que requereixen que la persona canviï el seu pensament o acció depenent de les demandes que li proposi la situació. Per aquest motiu, les perseveracions són considerades un senyal d'inflexibilitat cognitiva.

- L'execució efectiva, tal com diu la paraula, implica realitzar l'acció d'una manera correcta respecte a la seva regulació, automonitorització, autocorrecció, temps i intensitat.

b) Funcions executives en nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia.

Igual que amb la resta de funcions cognitives descrites amb anterioritat, hi han pocs treballs que exclusivament estudiïn el paper de les funcions executives en nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia. Malgrat tot, hem trobat a la revisió de la literatura tres treballs que l'analitzen (Fís et al 2008; Klemm et al, 2006; Wolf et al 2002). Abans de comentar-los, però farem una revisió general d'aquells treballs previs que han incorporat les funcions executives dintre de bateries neuropsicològiques més amples.

La major part de les investigacions que incorporen al seu protocol les funcions executives troben que els nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia mostren menors puntuacions que els controls en aquest tipus de proves (Ozan et al 2010; Seidman, et al 2006; Hughes et al 2005; Cosway et al 2000). El principal problema d'aquest tipus d'estudis és que hi ha un ventall força ampli de proves que mesuren funcions executives i no tots els estudis utilitzen el mateix tipus de proves a les seves investigacions. Això fa que tot i que la conclusió dels seus treballs sigui la mateixa, les proves neuropsicològiques emprades per arribar a aquestes conclusions no ho siguin. Entre els estudis que hem citat podem parlar, per exemple, del d'Ozan i cols. (2010). En aquest treball es compara una mostra de 30 fills de pacients amb esquizofrènia amb un grup de 37 controls. La mitjana d'edat dels fills voltava els 12 anys. Els autors van observar puntuacions més baixes dels nens d'alt risc al Wisconsin Card Sorting Test (WCST), una de les proves més comunament utilitzades per valorar funcions executives i a les proves de fluïdesa verbal que per alguns autors també està considerada com una funció executiva. Altres estudis com els realitzats amb fills i germans de pacients

(Seidman et al 2006) apunten en la mateixa direcció. Aquest estudi que tenia una mostra de fills i germans en torn als 18 anys comparava adolescents d'alt risc per esquizofrènia, alt risc per trastorns afectius i controls. Els resultats van mostrar que els adolescents d'alt risc per esquizofrènia mostraven més dificultats en funcions executives que els controls però no va observar aquestes diferències entre les dues mostres d'alt risc. En aquest mateix sentit i com a part del *Edinburgh High Risk Study* que com a criteri d'inclusió demanava la presència d'un mínim de dos familiars diagnosticats d'esquizofrènia entre els de primer i segon grau, Cosway (2000) va estudiar una mostra de 78 adolescents d'alt risc per esquizofrènia i 22 controls amb una avaluació basal i als dos anys. Els resultats van mostrar que els adolescents d'alt risc obtenien pitjors resultats a les proves de funció executiva que els controls a totes dues avaluacions. A més a més, tal i com passava amb el QI, quan va comparar les avaluacions, aquells adolescents d'alt risc que tenien símptomes psicòtics amb les dels adolescents d'alt risc que no en tenien va observar un empitjorament de les funcions executives en els primers.

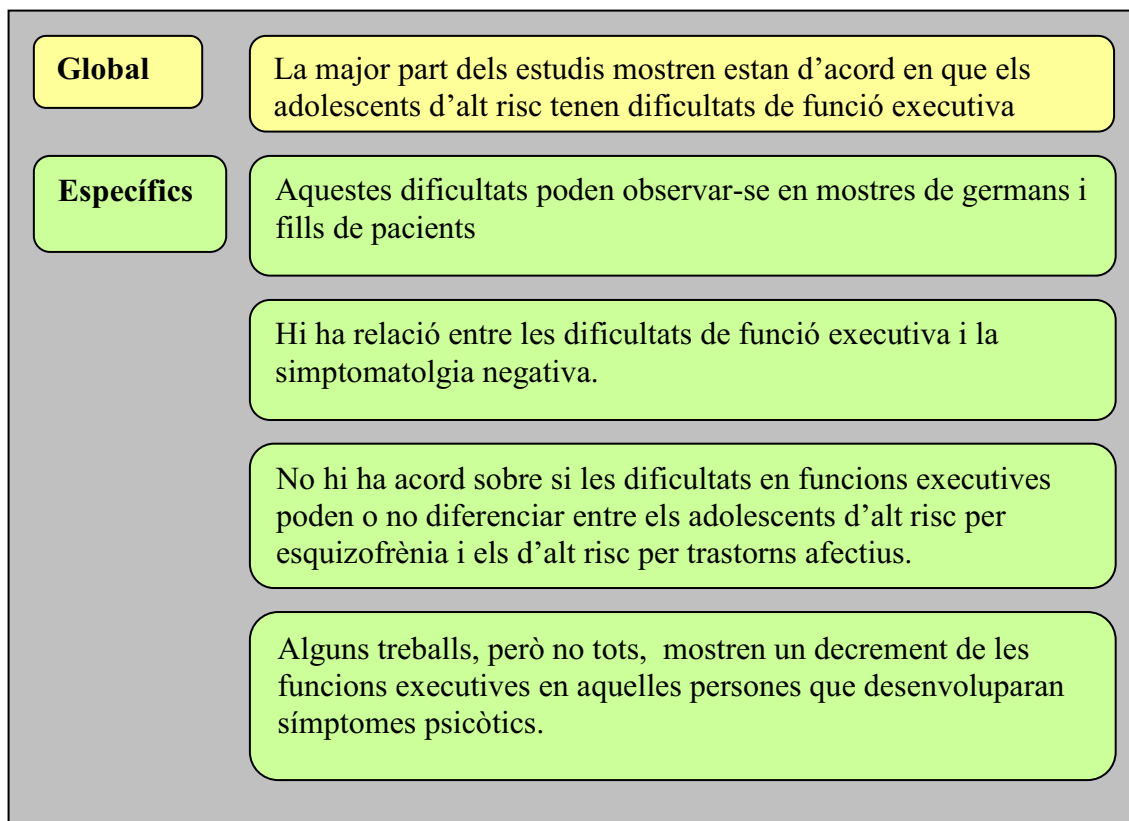
Els estudis realitzats amb mostres d'adults joves ja siguin fills (Hughes et al 2005) o germans (Schubert et al 2007) obtenen resultats similars. Tot i ser realitzat amb una mostra de germans en torn als 20 anys, l'estudi de Delawalla i cols. (2006) és interessant pel fet que intenta vincular les funcions executives i la simptomatologia. En aquest estudi, els autors tenen una mostra de 27 pacients diagnosticats amb esquizofrènia, 31 germans d'aquests pacients, 39 controls sans i 42 germans d'aquests controls. Els resultats van mostrar que els germans dels pacients obtenien pitjors puntuacions que els controls a memòria de treball, memòria verbal i funcions executives. A més a més van observar que un baix rendiment en aquestes àrees estava

correlacionat amb un increment de la simptomatologia negativa en els germans dels pacients.

Com s'ha dit al començament d'aquest apartat, hi ha tres treballs que investiguen exclusivament les funcions executives en mostres d'adolescents d'alt risc per esquizofrènia. El treball de Fís i cols. (2008) és el que s'ha realitzat amb una mostra de nens més petits, la mitjana d'edat era 11,45. En aquest estudi, on la mostra es compon exclusivament de fills de pacients, els autors ja detecten dificultats a la major part de les proves emprades per avaluar les funcions executives. Klemm i cols. (2006) al seu estudi tenen una mostra una mica més gran d'edat, es tracta de 32 fills i germans de pacients que tenen una mitjana d'edat en torn als 16 anys, tot i així els resultats apunten en la mateixa direcció, i els nens d'alt risc van mostrar dificultats a gairebé totes les proves utilitzades, sobre tot en aquelles limitades pel temps.

Per finalitzar, Wolf i cols. (2002) com a part del *New York High Risk Project* va emprar el WCST com a mesura de funció executiva en una mostra de 73 adults joves d'alt risc per esquizofrènia, 61 adults joves d'alt risc per trastorns afectius i 120 controls quan aquests voltaven els 20 anys. Els resultats van mostrar, contràriament al que havia passat a l'estudi de Seidman i cols. (2006), que les persones d'alt risc per esquizofrènia obtenien pitjors puntuacions al WCST que els d'alt risc per trastorns afectius i els controls. Quan va comparar les puntuacions del WCST de les persones d'alt risc que havien desenvolupat símptomes psicòtics amb les puntuacions de les persones que no els havien desenvolupat no va trobar diferències significatives.

Figura 9. Esquema de les conclusions sobre les funcions executives en nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia.



1.5.5. Velocitat de processament.

La velocitat de processament, entesa com la velocitat a la que les persones processem la informació, no ha estat objecte d'estudi entre les investigacions d'alt risc, ni en adolescents ni en adults. Només hem pogut trobar tres treballs que en facin referència (Ozan et al 2010; O'Connor et al 2009; Klemm et al 2006) i només un d'ells investiga aquest tema de forma específica (Klemm et al 2006).

Tots tres treballs estan d'acord en que les persones d'alt risc per esquizofrènia mostren dèficits a nivell de velocitat de processament. Ozan i cols. (2010) compara una

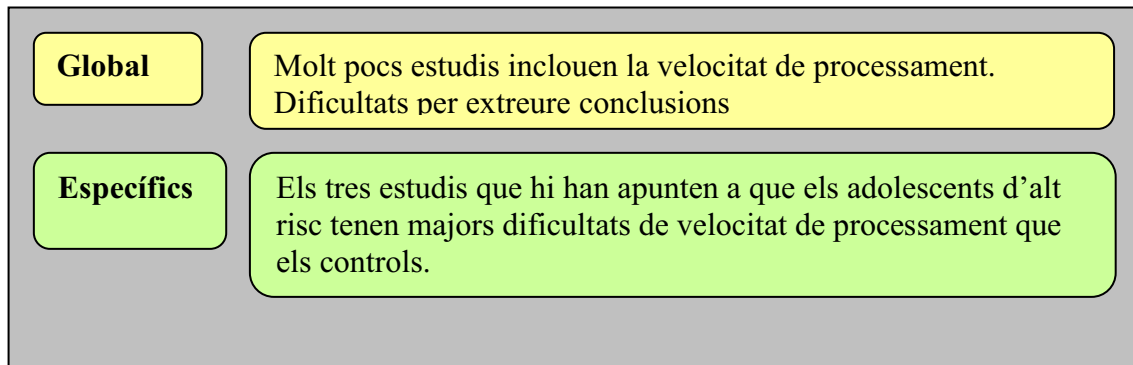
mostra de 30 fills de pacients amb esquizofrènia amb 37 nens sans aparellats per sexe, QI, edat i anys d'educació. Els seus resultats van mostrar dificultats, entre d'altres, en velocitat atencional valorada amb el Trail Making Test, que freqüentment també s'utilitza com a mesura de velocitat de processament.

D'altra banda O'Connor i cols. (2009), formant part del *Edinburgh High Risk Project* que entre els seus criteris d'inclusió demanava un mínim de dos familiars de primer o segon grau diagnosticats d'esquizofrènia, va obtenir resultats similars. La seva mostra estava composta per un grup d'alt risc de 97 adults joves (edat mitjana 25,7), i 25 controls. La diferència amb els altres estudis radica en la utilització d'una bateria neuropsicològica informatitzada com la "Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery" coneguda com a CANTAB. L'anàlisi dels resultats va determinar que les persones d'alt risc tenien més dificultats que els controls a nivell de memòria espacial i velocitat de processament, inclús controlant pel QI.

Per finalitzar, tal com es mencionava a l'inici d'aquest apartat hi ha un estudi (Klemm et al 2006) que investiga exclusivament la velocitat de processament i les funcions executives en una mostra de 32 adolescents, familiars de primer grau (germans i fills) de pacients amb esquizofrènia i 32 controls. En aquest estudi els adolescents d'alt risc van mostrar dificultats globals en les proves de funció executiva, però sobre tot en aquelles que implicaven un temps limitat, on van obtenir temps més lents que els controls, indicant així no només dificultats en funcions executives sinó també en velocitat de processament.

La figura 10 resum les troballes en l'àrea de velocitat de processament en nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia.

Figura 10. Esquema de les conclusions sobre la velocitat de processament en nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia.



1.6. Resum de la introducció teòrica.

L'esquizofrènia és una malaltia greu amb una incidència entorn 0.3-2% de la població. Aquesta taxa pot variar depenent de factors com la urbanicitat, la migració o el gènere. El component hereditari, en l'esquizofrènia és un dels més documentats, estimant-se la seva heretabilitat en torn al 80%. El risc de patir la malaltia és, doncs, més gran en els familiars dels pacients que en la població general i augmenta a mesura que s'incrementa la proximitat en el grau de parentesc i el número de familiars afectats per la malaltia.

La major part dels estudis d'alt risc accepten com a punt de partida la teoria del neurodesenvolupament, segons la qual l'esquizofrènia seria el resultat d'un neurodesenvolupament anòmal i, per tant, podríem veure les seves conseqüències des del naixement fins a la vida adulta. Tenint en compte aquesta teoria i la importància del component genètic en aquesta malaltia, els familiars de primer grau són considerats com una mostra diana per l'estudi de marcadors de vulnerabilitat o endofenotips (trets objectius, hereditaris i quantitius que representarien el risc genètic als trastorns poligenètics). Per aquest motiu, els estudis d'alt risc prospectiu, que tenen com a objectiu principal identificar les característiques distintives d'aquelles persones que tenen major risc de patir la malaltia, es realitzen amb mostres de cohorts o familiars de primer grau (fills o germans de pacients).

Des del punt de vista clínic els estudis realitzats són de dos tipus, els que analitzen diagnòstics psiquiàtrics i els que analitzen símptomes. Els primers detecten elevades taxes de psicopatologia en els nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia, les més freqüents són els trastorns disruptius (TDAH i trastorns de conducta) i els trastorns d'angoixa. Dels estudis de símptomes es conclou que els nens i adolescents

d'alt risc per esquizofrènia tenen més problemes de conducta, més dificultats escolar, problemes d'angoixa i dificultats de relació amb els iguals.

Respecte a les característiques cognitives, trobem una gran quantitat de treballs que investiguen el rol del QI, l'atenció i la memòria verbal. La major part de les investigacions troben que els nens i adolescents d'alt risc mostren dificultats en aquestes àrees. En algunes d'elles fins i tot documenten un decrement en les puntuacions en aquells nens que desenvoluparien la malaltia durant la vida adulta. El fet de que aquests dèficits s'hagin trobat tant en pacients amb primers episodis com en pacients crònics, en els familiars de primer grau dels pacients, siguin independents de la medicació i es consideren trets heretables ha fet que molts investigadors els proposin com a endofenotips.

Altres funcions, com ara la memòria visual, la memòria de treball, les funcions executives o la velocitat de processament han estat notablement menys estudiades. Igualment, la major part dels estudis que inclouen aquestes funcions a les bateries neuropsicològiques troben puntuacions més baixes als nens i adolescents d'alt risc que als controls. Aquells estudis que tenen tres grups, un de pacients, un d'adolescents d'alt risc i un de controls troben que els familiars d'alt risc tenen en gairebé totes les àrees estudiades un perfil intermedi entre els pacients i els controls amb el mateix tipus de dèficits cognitius que els pacients però de menor gravetat.

2. PLANTEJAMENT DEL TREBALL

2. PLANTEJAMENT DEL TREBALL

L'esquizofrènia és un dels trastorns mentals més devastadors que existeixen entre les malalties mentals, causant un patiment elevat a familiars i pacients i consumint bona part dels recursos sanitaris. Els estudis d'alt risc com el que hem realitzat tenen com a objectiu la identificació precoç d'aquelles persones amb major vulnerabilitat genètica per patir esquizofrènia. Els objectius d'aquest tipus d'investigacions són per una banda poder realitzar una intervenció efectiva el més aviat possible en cas de que desenvolupés la malaltia, donat que s'ha vist que la reducció del temps de la fase no tractada de la malaltia es relaciona estretament amb un millor pronòstic. I per l'altre poder realitzar el tractament de trastorns previs al desenvolupament de la malaltia que millorin el funcionament de les persones d'alt risc.

El nostre interès pel tema dels familiars d'alt risc té com a punt de referència l'atenció clínica que es proporciona als nens i adolescents al Servei de Psiquiatria Infanto-Juvenil de l'Hospital Clínic. Ens va cridar l'atenció la quantitat de famílies que tenint un membre afectat d'esquizofrènia demandaven ajuda per altres tipus de problemes psiquiàtrics. La revisió de la literatura, va posar al descobert els tipus de psicopatologia més freqüents i les dificultats neuropsicològiques que pateixen els familiars dels pacients però no vam aconseguir trobar cap treball que tractés la influència que pot tenir el diagnòstic psicopatològic dels nens familiars de primer grau a les variables neuropsicològiques. Per aquest motiu es va proposar el primer estudi, amb la intenció de caracteritzar clínica i neuropsicològicament una mostra de familiars de primer grau de pacients amb esquizofrènia (fills i germans) i, alhora, veure com influeix el diagnòstic sobre la funció neuropsicològica en aquests nens. A més a més, ens vam adonar que no hi havia cap treball realitzat que analitzés la simptomatologia

prodròmica en nens i adolescents d'alt risc utilitzant l'escala SIPS/SOPS, un dels instruments considerats més vàlids per mesurar aquest tipus de símptomes. Per aquest motiu l'escala va ser inclosa al nostre protocol.

Així mateix, un cop feta la revisió de la literatura, vam començar a qüestionar-nos si malgrat els estudis anteriors ho fessin era correcte barrejar aquests dos tipus de subjectes en una sola mostra de nens d'alt risc. És patent la dificultat dels investigadors per reclutar mostres de fills de pacients amb esquizofrènia, donat que aquests malalts tenen taxes de reproducció més baixes i dificultats de relació amb els iguals, cosa que dificulta trobar una parella estable. En aquests casos, la major part dels autors opten per barrejar fills de pacients i germans de pacients partint del supòsit de que tots els familiars de primer grau tenen el mateix risc genètic. Aquests estudis doncs, no tenen en compte la influència que pot tenir el fet de conviure amb un pare amb trastorn mental sever.

Es va realitzar una revisió específica sobre el tema però no es va trobar cap treball que analitzés les diferències entre aquests dos tipus de familiars de primer grau. Per aquest motiu vam optar per realitzar el segon treball comparant les característiques clíniques i neuropsicològiques de dues mostres de familiars de primer grau de pacients amb esquizofrènia, una de germans i una de fills.

3. OBJECTIUS I HIPÒTESIS

3. OBJECTIUS I HIPÒTESIS

3.1 Treball 1: “Relació entre característiques clíniques i neuropsicològiques en nens i adolescents familiars de primer grau de persones amb esquizofrènia”.

“Relationship between clinical and neuropsychological characteristics in child and adolescent first degree relatives of subjects with schizophrenia”.

3.1.1 Objectius:

- 1) Estudiar les característiques clíniques i neuropsicològiques d'una mostra de familiars de primer grau (fills i germans) de pacients amb esquizofrènia en comparació amb un grup control.
- 2) Valorar la influència de la psicopatologia observada als familiars de primer grau sobre les seves característiques neuropsicològiques.

3.1.2. Hipòtesis:

- 1) Els nens i adolescents familiars de primer grau de pacients amb esquizofrènia presentaran elevades taxes de psicopatologia
- 2) Els nens i adolescents d'alt risc tindran més dificultats neuropsicològiques globals que els controls.
- 3) Els familiars de primer grau que, a més a més, tinguin psicopatologia tindran un perfil clínic i neuropsicològic més greu que els familiars d'alt risc sense patologia i els controls.

3.2 Treball 2: “Comparació entre germans i fills adolescents de persones amb esquizofrènia: característiques clíniques i neuropsicològiques”.

“Comparison between young siblings and offspring of subjects with schizophrenia: Clinical and neuropsychological characteristics.”

3.2.1 Objectius:

- 1) Comparar les característiques clíniques i neuropsicològiques de dues mostres diferents de familiars de primer grau de pacients amb esquizofrènia, una de fills i una altra de germans amb un grup de controls sans.

3.2.2 Hipòtesis:

- 1) Els fills de pacients amb esquizofrènia tindran majors taxes de psicopatologia i diagnòstics psiquiàtrics que els germans de pacients.
- 2) Els fills de pacients amb esquizofrènia tindran més dificultats neuropsicològiques que els germans de pacients.
- 3) Tots dos grups d'alt risc, fills de pacients i germans de pacients, tindran més psicopatologia i més dificultats neuropsicològiques que els controls sans.

4. MÈTODE

4. MÈTODE

Aquesta tesi està formada per dos articles originals publicats a revistes indexades i amb factor d'impacte.

Treball 1: *Relationship between clinical and neuropsychological characteristics in child and adolescent first degree relatives of subjects with schizophrenia.* de la Serna E, Baeza I, Toro J, Andrés S, Puig O, Sánchez-Guistau V, Romero S, Bernardo M, Castro-Fornieles J. Schizophr Res. 2010 Feb;116(2-3):159-67

Treball 2: *Comparison between young siblings and offspring of subjects with schizophrenia: Clinical and neuropsychological characteristics.* de la Serna E, Baeza I, Andrés S, Puig O, Sánchez-Guistau V, Romero S, Bernardo M, Moreno D, Noguera A, Castro-Fornieles J. Schizophr Res. 2011 Jul 6.

A tots dos estudis es va realitzar una avaluació clínica i una avaluació neuropsicològica de les mostres de nens d'alt risc i controls. Totes dues avaluacions van ser comunes en tots dos estudis. Les mostres van variar del primer estudi al segon, donat que pel segon estudi es va incrementar tant la quantitat de nens i adolescents d'alt risc com la de controls. Per tal de facilitar la lectura de la memòria i dels articles annexats s'ha optat per mantenir les sigles angleses utilitzades als articles. Així per referir-nos als nens d'alt risc en general utilitzarem les sigles HR (High Risk), per fer referència únicament als fills dels pacients l'acrònim utilitzat serà HRo (High Risk Offspring), per identificar els germans de pacients parlarem de HRs (High Risk Siblings) i per parlar de controls utilitzarem la sigla C (Control). La metodologia emprada es descriu a continuació.

4.1 Mostra

Per la primera investigació es va reclutar una mostra de 26 nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia entre fills i germans de pacients i una mostra de 20 controls sans fills de pares sense antecedents de trastorn psicòtic entre els familiars de primer i segon grau. Tots ells tenien entre 7 i 16 anys. Tots dos grups estaven aparellats per estatus socioeconòmic, sexe i edat.

En la segona investigació es va ampliar el reclutament arribant a 30 fills i 26 germans de pacients amb esquizofrènia. El grup control es va ampliar també fins a arribar als 33 subjectes. Igual que en el primer treball tots els subjectes tenien entre 7 i 16 anys d'edat.

Els criteris d'exclusió eren comuns per tots els grups als dos treballs:

- 1) Tenir un QI inferior a 70, amb una disminució del funcionament
- 2) Tenir un trastorn del desenvolupament
- 3) Tenir un trastorn neurològic o història de dany traumàtic amb pèrdua de consciència.
- 4) Problemes de comprensió de la parla.

4.2 Avaluacions:

Les avaluacions realitzades tal com s'ha dit anteriorment, van ser de dos tipus, clíniques i neuropsicològiques.

4.2.1 Avaluació clínica:

La valoració clínica va estar formada per les següents proves:

- Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia. Present and Lifetime Version (K-SADS-PL). Aquesta entrevista ha estat considerada un instrument vàlid i fiable per avaluar el diagnòstic actual i al llarg de la vida (Kaufman et al., 1997). S'ha utilitzat en altres estudis d'alt risc (Keshavan et al, 2008; Maziade et al, 2008; Hans et al, 2004) i compta amb una adaptació espanyola validada (De la Peña, 2002; Ulloa, 2006). Els pares i els nens, tant del grup d'alt risc com del de controls van ser entrevistats per separat.

- Estatus socioeconòmic. Va ser valorat utilitzant l'escala de Hollingshead i Redlich (1958).

- Conners' Parent Rating Scales (CPRS-48). Aquesta escala va ser utilitzada per la valoració de la simptomatologia psicopatològica (Conners, 1989) tant als nens d'alt risc com als controls. Es tracta d'una eina que es fa servir amb freqüència per avaluar el comportament dels nens entre 3 i 17 anys. Compta a més a més, amb una versió validada en espanyol. Durant l'avaluació, els pares responen a 48 preguntes (cadascuna puntuada un entre 0 = el comportament avaluat mai succeeix i 3 = el comportament avaluat sempre passa), que es divideixen en sis subescales: problemes de conducta, problemes d'aprenentatge, psicossomàtica, hiperactivitat, ansietat i índex d'hiperactivitat. Els resultats es donen en puntuacions T, amb una mitjana de 50 i una desviació estàndard de 10.

- The Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) (Goodman, 2001). Aquest és un qüestionari amb una bona validesa convergent (Hill i Hughes, 2007) dissenyat per a avaluar cinc àrees: hiperactivitat, problemes de conducta, problemes amb els seus companys, comportament prosocial i problemes emocionals. Els pares responen a 25 preguntes sobre el comportament dels seus fills mitjançant una escala de Likert de tres

punts, on 0 significa l'absència de problemes. Donat que teníem nens de curta edat es va decidir utilitzar la versió per pares.

- The Premòrbid Adjustment Scale (PAS) (Cannon-Spoor et al, 1982) avalua el funcionament assolit en certes fites de desenvolupament en diferents etapes de vida. La sociabilitat, les relacions amb els companys, el rendiment escolar, l'adaptació a l'escola i el funcionament social i sexual van ser les àrees valorades amb aquesta escala, que sovint ha estat utilitzada en altres estudis amb poblacions d'alt risc (Shapiro et al., 2009).

- Semi-structured Interview for Prodromal Syndromes (SIPS), i Scale of Prodromal Syndromes (Miller et al., 2002) La SIPS/SOPS és una escala de 19 ítems dissenyada per avaluar la gravetat dels símptomes prodròmics a través de quatre subescales: símptomes positius, símptomes negatius, de desorganització i generals (Miller et al, 2002). Cada element es qualifica en una escala de zero (no present) a sis (extrema intensitat o psicòtic). Les puntuacions entre 3 i 5 es consideren prodròmiques. Els estudis han demostrat una fiabilitat de 0,88 i un excel·lent valor predictiu, per aquest motiu la SIPS / SOPS es defineix com un bon instrument per identificar les persones d'alt risc per psicosi (Lemos et al., 2006).

4.2.2 Avaluació neuropsicològica:

L'avaluació de les capacitats cognitives va constar de les següents proves.

- Quocient d'intel·ligència: es va avaluar mitjançant la versió espanyola de l'Escala d'Intel·ligència de Wechsler per a nens-quarta edició (WISC-IV) (Wechsler, 2003), que avalua el coeficient intel·lectual dels nens en edat escolar. El WISC-IV té quatre índexs: l'índex de comprensió verbal (CV), que és una mesura de la formació de conceptes

verbals, l'Índex de Raonament Perceptiu (RP), que és una mesura de raonament no verbal i raonament fluid, l'Índex de memòria de treball (MT), que avalua la capacitat de memoritzar i manipular informació nova, per produir algun resultat o procés de raonament, i l'Índex de velocitat de processament (VP), que avalua la capacitat de processar informació visual ràpidament. L'Índex de Capacitat General (ICG) derivat de la CV i el RP s'utilitza com a índex del nivell d'intel·ligència, donat que la literatura prèvia ha suggerit que la MT i la VP es podrien veure afectats en els nens d'alt risc (Myles-Worsley et al, 2007; O ' Connor et al., 2009). L'ICG ha estat catalogat per alguns autors com una mesura més vàlida de la intel·ligència fluïda que el QI proporcionat per totes les escales (Flanagan i Kaufman, 2008).

- La memòria de treball es va valorar amb l'índex de MT del WISC-IV. Aquest índex es forma amb les puntuacions obtingudes en els subtests de dígit i lletres i números. La primera tasca té dues parts: la primera és dígit directes, on el subjecte ha de repetir una sèrie de números en el mateix ordre que li ha llegit l'examinador; la segona és dígit inversos, on es requereix que el subjecte digui les xifres que li ha llegit l'examinador però, en l'ordre invers. En la tasca de lletres i números, l'examinador llegeix una llista de lletres i números, i demana al subjecte que digui en primer lloc els números, de menor a major, i després les lletres, en ordre alfabètic.

- La memòria verbal lògica i l'aprenentatge van ser valorats utilitzant el TOMAL (Reynolds and Bigler, 2001). El TOMAL és una bateria dissenyada per avaluar la memòria en nens i adolescents entre 5 i 19 anys. Per la valoració de la memòria verbal lògica es va utilitzar el subtest de memòria d'històries i per l'avaluació de l'aprenentatge verbal es va utilitzar el de memòria de paraules que proporciona una corba d'aprenentatge amb una puntuació de la memòria immediata i diferida. La primera

prova requereix que el subjecte escolti tres històries diferents i després expliqui a l'examinador què recorda de cada història immediatament després de que aquest li hagi explicat (memòria immediata) i vint minuts més tard (record diferit). En la segona prova l'examinador llegeix una llista de paraules al nen, immediatament després el nen a de dir les paraules que recorda, la llista es llegeix fins que el nen pot dir-la completa dos cops seguits o fins a un total de vuit intents. L'aprenentatge verbal a llarg termini s'avalua als 20 minuts.

- Les funcions executives van ser valorades amb el nombre de categories, el nombre d'errors, el nombre d'errors perseveratius i el nombre de perseveracions del Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Heaton et al, 1997.), així com a través de la variable d'interferència del Stroop (Golden, 1978). El WCST és una mesura de la funció executiva que requereix estratègies de planificació i flexibilitat cognitiva per canviar l'ús de les estratègies apreses. La part de la interferència del Stroop mesura la capacitat del subjecte per inhibir una resposta automàtica predominant.

El segon estudi inclou l'anàlisi de dues funcions cognitives més que no s'havien valorat en el primer treball: la memòria visual i l'organització perceptiva.

- La memòria visual es va avaluar mitjançant el subtest de reproducció visual de la Wechsler Memory Scale-R (Wechsler 1997), que mesura el nombre de detalls de cinc figures geomètriques que recorden els subjectes immediatament després de veure-les i 30 minuts més tard. Per a l'anàlisi estadística s'han utilitzat les puntuacions directes.

- L'organització perceptiva es va avaluar amb la prova de la Figura Complexa de Rey. Aquesta és una tasca de dues parts. En primer lloc, el subjecte ha de copiar una figura complexa, mentre que l'examinador va canviant el color del llapis utilitzat per tal

de veure com els subjectes organitzen la figura. La segona part és una tasca de memòria visual complexa, on el subjecte ha de recordar la figura després de 3 minuts (Rey, 1964). Les puntuacions directes s'han utilitzat per a l'anàlisi.

Tenint en compte que l'avaluació neuropsicològica tenia una duració d'una hora i quaranta cinc minuts aproximadament, i que les alteracions a l'atenció han estat una de les troballes més documentades a la literatura (Schubert et al 2007; Schubert et al 2005; Erlenmeyer-Kimling et al 2000; Erlenmeyer-Kimling et al 1993), aquesta funció cognitiva no va ser inclosa a la bateria de proves neuropsicològiques.

4.3. Anàlisis estadístiques:

En tots dos estudis, tant les variables categòriques com les sociodemogràfiques es van analitzar mitjançant el test de chi-quadrat. Per comprovar la normalitat de la distribució de la mostra es va realitzar la prova de Kolmogorov-Smirnov, juntament amb el test de Levene per avaluar la igualtat de la variança.

En el primer estudi, les variables neuropsicològiques van complir les dues condicions, per aquest motiu les comparacions entre grups es van realitzar a través de MANOVA amb el post-hoc de Bonferroni. Es va aplicar també la correcció de Bonferroni per comparacions múltiples amb la intenció d'evitar la presència de falsos positius. Les variables clíniques no van satisfer aquestes condicions, motiu pel qual es van analitzar mitjançant proves no paramètriques (U de Mann-Whitney).

Quan el grup de nens d'alt risc es va dividir en dos grups d'acord amb psicopatologia, la comparació entre els dos grups i els controls es va analitzar a través d'un nou MANOVA amb correcció de Bonferroni per comparacions múltiples.

Les variables clíniques es van tornar a analitzar amb les proves no paramètriques (Kruskal-Wallis i U de Mann-Whitney).

En el segon estudi, les variables neuropsicològiques es van comparar entre els grups a través de MANCOVA, amb les variables que diferien entre els grups (SES i l'edat) com covariables.

Les variables clíniques, com en l'estudi anterior no van complir les condicions d'homogeneïtat i homocedaticitat, motiu pel qual es van comparar primer amb una prova no paramètrica (Kruskal-Wallis i U de Mann-Whitney) i després a través de MANCOVA que ens va permetre controlar l'efecte de les variables que diferien entre grups. Com que els resultats de totes dues anàlisis van ser molt similars, tots els resultats que es mostren en el text i les taules s'han realitzat amb proves paramètriques. Per tal de controlar la influència del diagnòstic clínic de TDAH, es va realitzar un nou MANCOVA tant per a les variables clíniques com neuropsicològiques amb TDAH com a covariable. Anàlisi post-hoc es realitzà amb la correcció de Bonferroni per comparacions múltiples. Totes les anàlisis es van realitzar utilitzant el paquet estadístic SPSS 15.0.

4.4. Aspectes ètics:

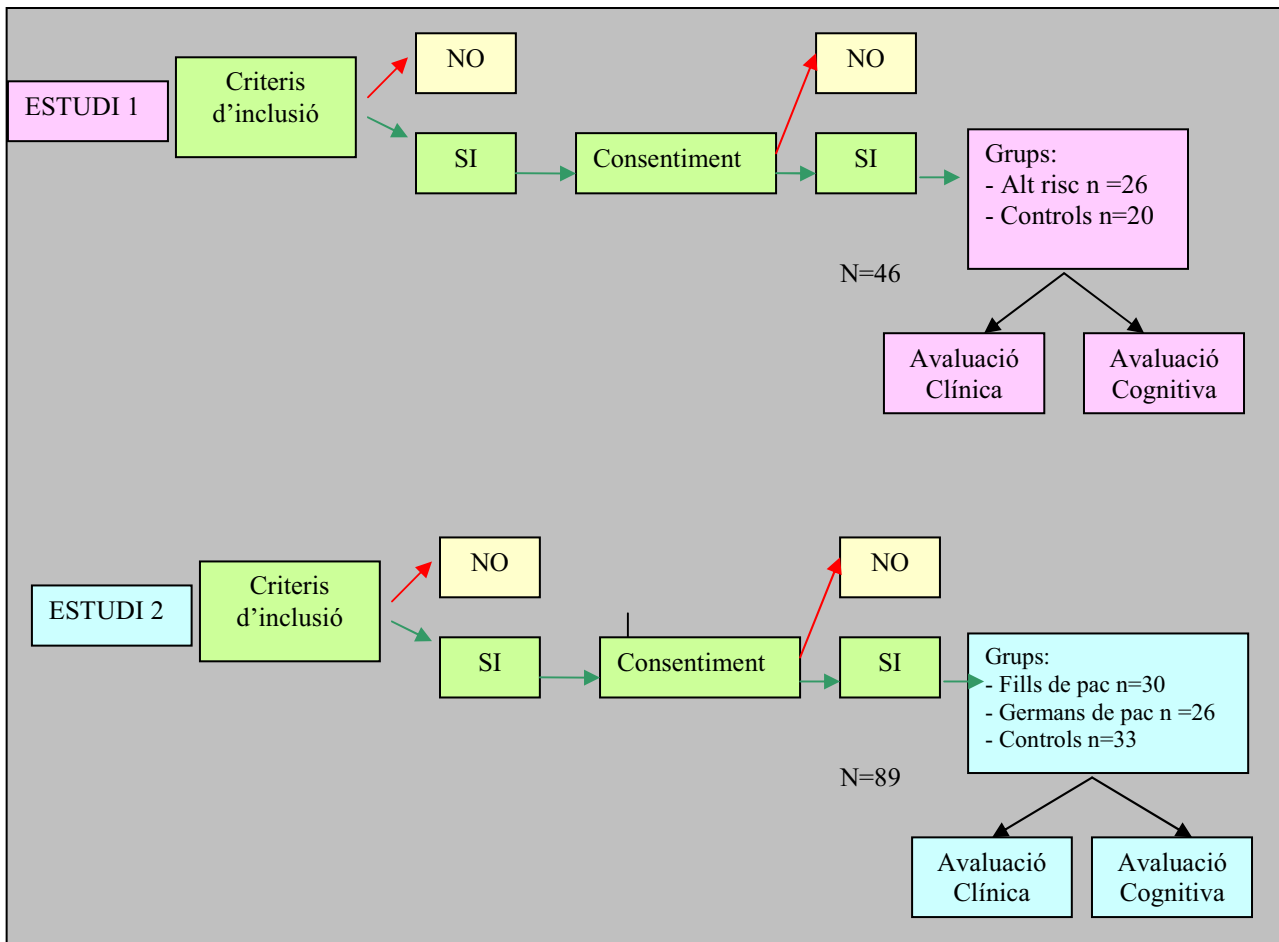
Tots dos estudis van estar aprovats pel Comitè Ètic de l'Hospital Clínic de Barcelona.

Tots els pares o tutors legals van signar el consentiment informat per l'estudi.

Es va entregar un informe als pares amb els resultats de les avaluacions clíniques i neuropsicològiques obtingudes pels seus fills. En tots aquells casos en què es va trobar

psicopatologia als nens avaluats es va realitzar l'orientació i/o derivació cap als serveis pertinents.

Figura 11. Resum del procès d'inclusió dels subjectes dels dos estudis.



5. RESULTATS

5. RESULTATS

5.1 Treball 1: Relationship between clinical and neuropsychological characteristics in child and adolescent first degree relatives of subjects with schizophrenia

5.1.1 Característiques sociodemogràfiques de la mostra

La Taula 1 mostra el sexe, l'edat i estatus socioeconòmic dels nens d'alt risc (HR) i els controls. No es van observar diferències significatives en l'edat, sexe o nivell socioeconòmic entre aquests dos grups.

Taula 1. Variables sociodemogràfiques en nens d'alt risc (HR) i controls

	HR N=26 (Mitjana \pm DT)	Controls N=20 (Mitjana \pm DT)	χ^2/t	p
Sexe: Masculí	16 (61,53%)	12 (60%)	0,011	0,916
Edat	11,65 \pm 3,12	11,75 \pm 3,19	0,011	0,919
Estatus socioeconòmic	2,3 \pm 1,1	2,6 \pm 0,99	0,812	0,372

5.1.2 Diagnòstic psiquiàtric en nens i adolescents d'alt risc

Onze dels 26 nens HR (42,3%) van ser diagnosticats d'un o més trastorns psiquiàtrics de l'eix I. Aquests diagnòstics van ser confirmats amb l'entrevista K-SADS-PL. Nou adolescents HR (34,6%) tenien un diagnòstic actual de dèficit d'atenció / hiperactivitat (TDAH), un nen HR va ser diagnosticat amb trastorn d'ansietat generalitzada (3,8%) i un altre va ser classificat com un cas d'anorèxia nerviosa (actualment no desnodrit). La comorbiditat (un trastorn de conducta i un trastorn d'ansietat) va estar present en el 7,7% dels subjectes. Cap dels nens d'HR havia estat

sotmès a tractament farmacològic. Cap dels subjectes control va ser diagnosticats de cap trastorn psiquiàtric.

5.1.3. Diferències entre els nens d'alt risc amb TDA, els nens d'alt risc sense TDA i controls.

Per tal d'analitzar si la diferència entre els subjectes d'alt risc i els controls era deguda al diagnòstic de TDA, la mostra de subjectes d'HR va ser dividida en dos grups: els nens d'alt risc amb TDAH (HR-ADD) i els nens d'alt risc sense TDA (HR-NADD). Els resultats clínics i neuropsicològics es mostren a les taules 2 i 3.

a) Variables clíniques

Es van observar diferències significatives entre els tres grups a l'escala SOPS. Concretament, el grup HR-ADD va ser el que va obtenir les puntuacions més elevades en aquesta escala, els controls les puntuacions més baixes, i el grup HR-NADD va obtenir uns resultats intermedis a les següents subescales de símptomes prodròmics: negativa, desorganització i total.

Les puntuacions en el CPRS-48 i SDQ també van revelar diferències significatives entre els tres grups. En concret, els nens HR-ADD van obtenir pitjors puntuacions que els HR-NADD i els controls en les subescales següents: problemes de conducta, problemes d'aprenentatge, l'índex d'hiperactivitat i problemes emocionals. No es van trobar diferències significatives entre els nens HR-NADD i els controls en cap de les altres variables analitzades.

Taula 2. Resultats clínics de la comparació entre nens d'alt risc per esquizofrènia amb TDAH, nens d'alt risc sens TDAH i controls.

Escala	Subescala	HR-ADD (Mitjana ± dt)	HR-NADD (Mitjana ± dt)	Controls (Mitjana ± dt)	K-W-chi quadrat	p	
SOPS	Positiva	0,09±0,3	0±0	0±0	3,18	0,204	
	Negativa	0,9±0,53	0,4±0,5	0,1±0,3	16,01	<0,001	HR-ADD>HR-NADD**=C
	Desorganitzada	2,36±0,5	0,73±0,76	0,1±0,3	30,91	<0,001	HR-ADD>HR-NADD**>C*
	General	0,36±0,67	0,06±0,25	0±0	6,72	0,035	
	Total	3,72±0,78	1,2±1,14	0,25±0,44	29,68	<0,001	HR-ADD>HR-NADD**>C*
PAS	Sociabilitat	1,33±1,5	0,73±0,96	0,80±0,95	1,12	0,570	
	Relació amb iguals	1,22±1,20	0,73±1,03	0,70±0,86	1,42	0,491	
	Rendiment escolar	3,88±1,83	3,2±0,86	1,5±0,88	21,21	<0,001	C>HR-ADD**=HR-NADD
	Adaptació escolar	0,44±1,03	0,26±0,71	0,2±0,61	0,77	0,681	
	Total	14,44±11,53	8,66±4,79	5,15±3,64	11,41	0,003	HR-NADD= C>HR-ADD*
CPRS-48	Problemes conducta	64,55±14,18	51,64±7,43	46,05±7,38	12,61	0,002	HR-ADD>HR-NADD**=C
	Problemes aprenentatge	77,55±20,20	52,78±9,16	50,50±10,71	11,16	0,004	HR-ADD>HR-NADD**=C
	Psicosomàtica	63,88±30,82	60,42±19,81	48,30±9,41	5,28	0,071	
	Hiperactivitat	60,88±14,55	51±10,19	47,95±9,01	5,32	0,07	
	Angoixa	58,88±11,91	51,28±7,81	49,75±7,27	4,36	0,113	
	Índex d'hiperactivitat	74,88±16,21	50,57±8,48	47,35±7,77	15,47	<0,001	HR-ADD>HR-NADD**=C
SDQ	Hiperactivitat	5,11±2,84	2,83±2,85	2,47±2,16	6,28	0,043	
	Problemes conducta	6,44±2,45	6,58±2,31	7,42±2,34	7,41	0,025	
	Problemes amb iguals	3±2,06	2,33±2,83	1,68±2,08	3,17	0,205	
	Conducta prosocial	2,77±1,78	0,66±0,77	1,21±1,35	1,43	0,488	
	Problemes emocional	3,33±1,41	2,25±1,81	1,57±1,26	8,39	0,015	HR-ADD>HR-NADD**=C

* p<0.05 (U de Mann-Whitney). Correcció de Bonferroni per múltiples comparacions aplicada.

** p=0.001 (U de Mann-Whitney) Correcció de Bonferroni per múltiples comparacions aplicada.

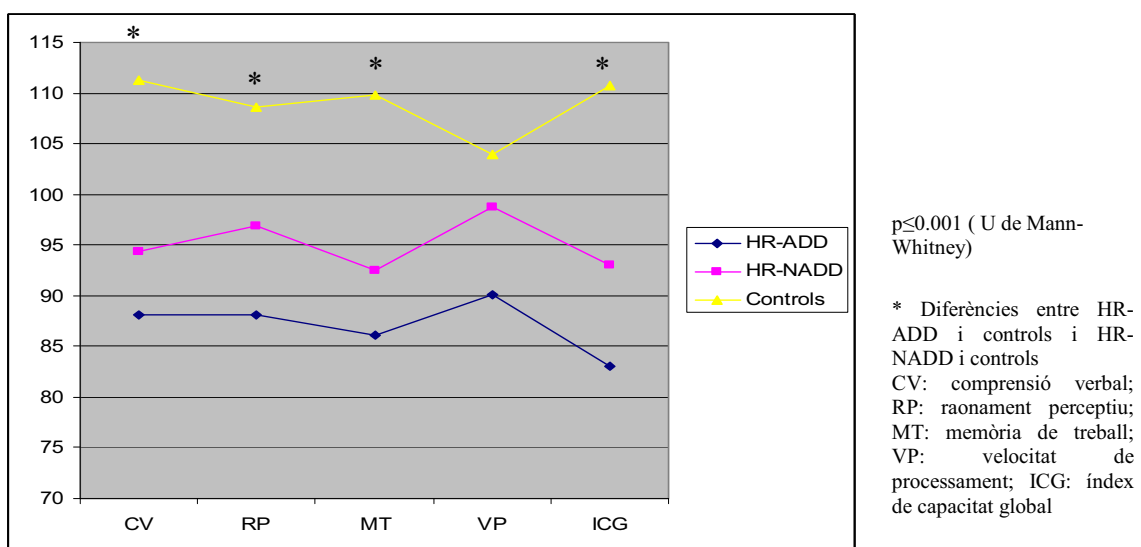
CPRS-48: Conners' Parent Rating Scales; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire; PAS: Premòrbid Adjustment Scale; SOPS: Scale of Prodromal Symptoms (SOPS).

Finalment, el grup de HR-ADD obté pitjors puntuacions en les subescales de rendiment escolar i la puntuació total de l'escala d'ajust premòrbid. Pel que fa a la puntuació total d'aquesta escala, es van trobar diferències entre HR-ADD i els controls, però no entre els HR- NADD i els controls.

b) Variables neuropsicològiques.

L'avaluació cognitiva amb el WISC-IV va mostrar diferències significatives entre els controls i els dos subgrups de nens d'alt risc (HR-ADD i HR-NADD) a tres dels quatre índexs (comprensió verbal, raonament perceptiu i memòria de treball) del WISC-IV. Encara que a l'escala de velocitat de processament el valor de la p va ser de 0,030, aquest no va ser estadísticament significatiu quan es va aplicar la correcció de Bonferroni per comparacions múltiples. També van ser significatives les diferències entre els tres grups a l'índex de capacitat global. Per contra, no es van trobar aquestes diferències entre els grups d'alt risc (HR-ADD i HR-NADD) a cap dels índexs del WISC-IV. Els resultats del WISC-IV es mostren a la Figura 1.

Figura 1. Resultats dels grups d'alt risc i els controls al WISC-IV



Es van obtenir resultats similars a les proves de memòria verbal lògica, on tots dos grups d'alt risc van obtenir pitjors resultats que els controls tant en la memòria immediata com demorada. Aquestes diferències no van ser trobades entre HR-ADD i HR-NADD. Les proves d'aprenentatge verbal no van mostrar diferències significatives entre els tres grups.

Tenint en compte les diferències entre els grups al ICG, es va realitzar un nou anàlisi estadística amb el ICG com a covariable. No es van trobar diferències significatives entre els grups ni a la memòria lògica i a les proves d'aprenentatge. Pel que fa a les funcions executives, ni WCST, ni el Stroop van revelar cap diferència entre els grups.

Taula 3. Resultats de la comparació de les variables cognitives entre nens d'alt risc per esquizofrènia amb TDAH, nens d'alt risc sens TDAH i controls.

Escala	Subescala	HR-ADD (Mitjana ± dt)	HR-NADD (Mitjana ± dt)	Controls (Mitjana ± dt)	F	p	
WISC-IV	CV	88,09±13,81	94,4±12,22	111,25±8,22	17,68	<0,001	C>HR-NADD**=HR-ADD
	RP	88,09±14,91	96,86±12,98	108,65±11,6	9,02	0,001	C>HR-NADD*=HR-ADD
	MT	86,06±11	92,46±11,83	109,75±12,19	17,11	<0,001	C>HR-NADD**=HR-ADD
	VP	90,09±15,78	98,73±12,75	103,9±12,24	3,82	0,030	
	ICG	83,09±14,22	93±12,22	110,7±10,75	19,66	<0,001	C>HR-NADD**=HR-ADD
TOMAL	Memòria lògica record immediat.	9,27±2,10	9,8±3,02	13,05±2,11	11,53	<0,001	C>HR-NADD**=HR-ADD
	Memòria lògica record demorat.	7,81±4,23	9,13±3,06	13,30±2,05	14,44	<0,001	C>HR-NADD**=HR-ADD
	Aprenentatge verbal record immediat	8,09±2,46	10,06±3,88	10,40±2,94	1,98	0,150	
	Aprenentatge verbal record demorat	11,63±2,20	10,93±1,90	11,55±1,14	0,74	0,483	
WCST	Categories	5,25±1,16	5,73±0,45	5,64±0,75	1,34	0,272	
	Errors	50,37±11,74	54,40±11,29	54,89±6,24	0,688	0,508	
	Errors perseveratius	49,62±13,86	54,4±7,27	54,36±8,15	0,87	0,427	
	Perseveracions	99,12±20,72	106,26±10,29	105,63±12,54	0,81	0,455	
Stroop	Interferència	52,22±2,53	54,73±5,57	54,2±7,33	0,51	0,606	

* $p < 0.05$ (U de Mann-Whitney). Correcció de Bonferroni per múltiples comparacions aplicada.

** $p = 0.001$ (U de Mann-Whitney) Correcció de Bonferroni per múltiples comparacions aplicada.

WISC-IV: WISC-IV: Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition; CV: comprensió verbal; RP: raonament perceptiu; MT: memòria de treball; VP: velocitat de processament; ICG: índex de capacitat general; WCST: Wisconsin Card Sorting Test

5.1.4. Diferències globals entre els nens d'alt risc i els controls.

Per tal d'analitzar les diferències entre tot el grup d'alt risc i el grup control, es va realitzar una nova anàlisi.

a) Variables clíniques

En comparació amb els controls, els subjectes d'alt risc van obtenir puntuacions més elevades a les subescales negativa ($U = 135.0$, $p = 0,001$), desorganitzada ($U = 82,0$, $p < 0,001$) i total ($U = 75,0$, $p < 0,001$) de la SOPS.

Els nens i adolescents HR també van obtenir puntuacions superiors que els controls a la subescala de problemes de conducta ($U = 106.0$, $p = 0,002$) i a l'índex d'hiperactivitat ($U = 119.0$, $p = 0,007$) del CPRS-48. No es van trobar altres diferències en la resta de subescales del CPRS-48 o en el SDQ.

Finalment, en comparació amb els controls, els nens HR van mostrar pitjor rendiment escolar ($U = 55,00$, $p < 0,001$) i pitjor ajust premòrbid a la puntuació global ($U = 108.0$, $p = 0,002$) de la PAS.

b) Variables neuropsicològiques

El WISC-IV va revelar diferències significatives entre els grups en tres dels seus quatre índexs. En concret, els nens HR tenien puntuacions més baixes que els controls a l'índex de comprensió verbal, l'índex de raonament perceptiu i l'índex de memòria de

treball. Aquestes diferències es van observar també en l'Índex de Capacitat General. Els resultats obtinguts per cada grup en el WISC-IV es mostren a la Taula 4.

Taula 4. Resultats cognitius en nens d'alt risc (HR) i controls.

Escala	Subescala	HR	Controls	F	p	
		(Mitjana ± dt)	(Mitjana ± dt)			
WISC-IV	CV	92,08±12,94	111,25±8,22	33,380	<0,001	C>HR
	RP	93,5±14,12	108,65±11,6	15,135	<0,001	C>HR
	MT	89,76±11,71	109,75±12,19	31,760	<0,001	C>HR
	VP	95,08±14,48	103,9±12,24	4,784	0,034	
	ICG	89,15±13,62	110,7±10,75	33,780	<0,001	C>HR
TOMAL	Memòria lògica record immediat.	9,58±2,64	13,05±2,11	23,138	<0,001	C>HR
	Memòria lògica record demorat.	8,58±3,59	13,30±2,05	27,563	<0,001 ⁺	C>HR
	Aprenentatge verbal record immediat	9,23±3,44	10,40±2,94	1,474	0,231	
	Aprenentatge verbal record demorat	11,23±2,02	11,55±1,14	0,397	0,532	
WCST	Categories	5,56±0,79	5,73±0,73	0,525	0,473	
	Errors	53±11,35	54,89±6,24	0,422	0,519	
	Errors perseveratius	52,74±10,01	54,37±8,16	0,324	0,572	
	Perseveracions	103,78±14,71	105,63±12,54	0,188	0,667	
Stroop	Interferència	53,79±4,76	54,2±7,33	0,050	0,825	

Correcció de Bonferroni per múltiples comparacions aplicada

+Encara significatiu covariant per ICG

WISC-IV: WISC-IV: Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition; CV: comprensió verbal; RP: raonament perceptiu;

MT: memòria de treball; VP: velocitat de processament; ICG: índex de capacitat general; WCST: Wisconsin Card Sorting Test

L'avaluació de la memòria verbal va revelar que els nens HR tenen pitjors rendiments que els controls en la prova de memòria lògica, tant al record immediat com demorat. No es van trobar diferències significatives a les proves d'aprenentatge verbal entre els grups. Tenint en compte aquests resultats, una nova anàlisi estadística (MANOVA) es va realitzar amb l'ICG com a covariant. Els resultats van mostrar que

els nens HR segueixen tenint pitjors resultats que els controls en memòria lògica diferida ($F = 5,841$, $p = 0,020$) i una important tendència a la memòria lògica immediata ($F = 3,941$, $p = 0,54$).

Pel que fa a les funcions executives, no hi va haver diferències significatives entre els nens HR i els controls, ni a la puntuació d'interferència del test de Stroop i ni a les variables del WCST analitzades. Els resultats de l'avaluació cognitiva es mostren a la Taula 4.

5.2 Treball 2: Comparison between young siblings and offspring of subjects with schizophrenia: Clinical and neuropsychological characteristics.

5.2.1. Característiques sociodemogràfiques de la mostra

La Taula 1 mostra el sexe, l'edat i nivell socioeconòmic dels fills de pacients amb esquizofrènia (HRo), els germans de pacients amb esquizofrènia (HRs) i els controls sans (HC). No hi va haver diferències significatives en el gènere entre aquests tres grups. No obstant això, les diferències d'edat van ser gairebé significatives, i significatives les trobades al nivell socioeconòmic (SES) on tots dos grups HR (HRo i HRs) van obtenir nivells socioeconòmics més baixos que els controls. Com a resultat, les variables clíniques i neuropsicològiques es van analitzar amb un MANCOVA amb el SES i l'edat com covariables.

Taula 1. Característiques sociodemogràfiques en nens d'alt risc fills de pacients(HRo), nens d'alt risc germans de pacients (HRs) i controls sans (HC).

	<i>HRo</i> <i>N=30</i> <i>(Mitjana ± dt)</i>	<i>HRs</i> <i>N=26</i> <i>(Mitjana ± dt)</i>	<i>HC</i> <i>N=33</i> <i>(Mitjana ± dt)</i>	χ^2/t	<i>p</i> ^a
Sexe: Masculí	17 (56,7%)	17 (65,4%)	17 (51,5%)	1,151	0,562
Edat	10,47±3,11	12,07±2,49	11,91±2,93	2,786	0,067
Estatut socioeconòmic	21,03±8,13	27,42±12,39	34,84±13,73	10,985	<0,001^b

^a Correcció de Bonferroni per múltiples comparacions aplicada

^b HRo=HRs<HC

5.2.2 Diagnòstic psiquiàtric en nens d'alt risc.

Com es mostra en la taula 2, els percentatges de diagnòstics DSM-IV van ser més alts en HRo (60%) que en HRs (50%), però les diferències no van ser estadísticament significatives. En ambdós grups els diagnòstics més freqüents van ser: el dèficit d'atenció amb o sense hiperactivitat (TDAH), el trastorn d'oposicionista desafiant (TOD) i ansietat generalitzada. No es van detectar diferències significatives entre els HRo i els HRs en cap diagnòstic DSM-IV. La comorbiditat va estar present en el 16,7% HRo i en el 3,8% dels HRs, aquestes diferències no van ser estadísticament significatives ($\chi^2 = 1,951$, $p = 0,35$).

Taula 2. Diagnòstics DSM-IV en fills de pacients (HRO) i germans de pacients (HRs).

<i>Trastorn DSM-IV</i>	<i>HRO</i>	<i>HRs</i>	χ^2	p^a
	<i>N=30(%)</i>	<i>N=26(%)</i>		
Trastorn per dèficit d'atenció	N=14 (46,7%)	N= 9 (34,6%)	0,836	0,422
Trastorn negativista desafiant	N= 5 (16,7%)	N= 2 (7,7%)	1,026	0,431
Trastorn d'angoixa	N= 3 (10%)	N= 2 (7,7%)	0,034	1,000
Anorèxia nerviosa	N= 1 (3,3%)	N= 0 (0%)	0,882	1,000
No diagnòstic	N= 12 (40%)	N= 13 (50%) ^b	0,564	0,591

Comorbiditat inclosa en el número de diagnòstics.

^a Fisher's exact test

^b Un subjecte diagnosticat d'enuresis va ser exclòs de l'estudi.

5.2.3. Diferències entre els HRO, HRs i HC en escales clíniques.

Es van observar diferències significatives globals entre els tres grups (HRO, HRs i HC) en les subescales de símptomes prodròmics (SOPS) positiva ($F = 4,19$, $p = 0,019$), desorganitzada ($F = 6,81$, $p = 0,002$), general ($F = 9,01$, $p < 0,001$) i total ($F = 8,28$ subescales, $p = 0,001$). Les puntuacions en el PAS van revelar pitjor ajust premòrbid en

HRo i HRs que en HC. En concret, es van trobar diferències significatives en el rendiment escolar ($F = 10,01$; $p < 0,001$) i la puntuació total del PAS ($F = 7,45$; $p = 0,001$). En el CPRS-48, es van detectar diferències significatives entre HRo, HRs i HC en els problemes d'aprenentatge ($F = 4,53$; $p = 0,014$) i l'índex hiperactivitat ($F = 6,10$; $p = 0,003$). També es van trobar diferències significatives entre els tres grups en problemes de conducta ($F = 4,91$; $p = 0,010$) i la puntuació total ($F = 4,87$; $p = 0,010$) de la SDQ.

La Taula 3 mostra les diferències en els símptomes avaluats amb escales clíniques entre HRo, HRs i HC

a) Les diferències clíniques entre les HRo i HC

En concret, els HRo van obtenir puntuacions més altes que els HC en les subescales positiva, desorganitzada, general i total dels SOPS. L'ajust premòrbid va ser significativament menor en HRo que en HC, detectant-se un pitjor rendiment escolar i la puntuació total en el PAS més elevada en els HRo. Pel que fa a l'escala CPRS-48, es van trobar diferències significatives entre HRo i HC en problemes d'aprenentatge i l'índex d'hiperactivitat. D'altra banda, l'escala SDQ va mostrar puntuacions més altes en els problemes de conducta en els nens HRo que en els HC. Tenint en compte el diagnòstic psiquiàtric més freqüent, el TDAH, i la seva influència en les variables clíniques i neuropsicològiques (Taylor 2009; Nyman et al 2010; Gau i Shang 2010; Rommelse et al 2009), es va dur a terme una nova anàlisi estadística amb el diagnòstic de TDAH com a covariable. Els resultats van mostrar que els nens HRo seguien obtenint puntuacions més baixes que els HC en les subescales de símptomes positius ($p=0,025$), generals ($p = 0,001$) i totals ($p = 0,012$) de la SOPS i la i el rendiment escolar ($p = 0,007$) i la puntuació total ($p = 0,017$) de la PAS.

Taula 3. Diferències en els símptomes avaluats amb escales clíniques entre HRo, HRs i HC

Escala	Subescala	HRo (N=30) (Mitjana±dt)	HRs (N=26) (Mitjana±dt)	HC (N=33) (Mitjana±dt)	Comparacions entre grups <i>p</i> ^a		
					HRo vs HC	HRs vs HC	HRo vs HRs
SOPS	Positiva	0,7±1,68	0,15±0,61	0,06±0,24	0,020 ^b	1,000	0,079
	Negativa	0,6±0,75	0,92±1,26	0,43±0,81	1,000	0,303	0,923
	Desorganitzada	1,25±1,4	1,38±1,29	0,28±0,58	0,026	0,002	1,000
	General	1,05±1,7	0,38±0,75	0,03±0,17	< 0,001 ^b	0,158	0,037 ^b
	Total	3,6±4,15	2,92±2,46	0,81±1,17	0,001 ^b	0,008	0,880
PAS	Sociabilitat	1,11±1,21	0,96±1,21	0,96±0,88	0,503	1,000	1,000
	Relació amb iguals	1,15±1,15	0,88±1,14	0,78±0,89	1,000	1,000	1,000
	Rendiment escolar	3,26±1,48	2,69±1,15	1,45±0,87	< 0,001 ^b	0,011	0,338
	Adaptació escolar	0,5±1,03	0,46±0,85	0,12±0,48	0,563	0,615	0,335
	Total	6,03±2,55	4,80±2,82	3,00±1,95	0,001 ^b	0,055	1,000
CPRS-48	Problemes conducta	53,44±17,21	47,00±12,77	45,93±6,58	0,072	0,702	0,295
	Problemes aprenentatge	65,40±17,84	58,11±16,97	51,59±10,43	0,011	0,435	1,000
	Psicosomàtica	63,04±23,84	62,88±22,45	52,84±13,13	0,210	0,173	1,000
	Hiperactivitat	52,20±10,78	54,23±12,93	48,0±8,3	0,275	0,119	1,000
	Angoixa	51,0±15,27	53,65±9,19	50,96±8,12	1,000	0,937	1,000
	Índex d'hiperactivitat	60,32±15,35	57,50±15,73	47,96±8,53	0,004	0,038	1,000
SDQ	Hiperactivitat	4,45±3,21	4,34±2,70	2,29±2,17	0,209	0,052	1,000
	Conducta prosocial	7,04±2,25	7,34±2,08	7,51±2,26	1,000	1,000	1,000
	Problemes amb iguals	2,00±1,79	2,30±2,49	1,32±1,78	1,000	0,529	0,866
	Problemes emocional	2,54±2,16	2,34±2,34	1,22±1,31	0,166	0,205	1,000
	Problemes conducta	3,08±2,46	2,69±1,49	1,22±1,17	0,022	0,037	1,000
	Total	12,08±7,51	11,56±6,27	6,09±3,87	0,065	0,015	1,000

^a Correcció de Bonferroni per múltiples comparacions aplicada.

^b Significació estadística estable controlant la presència de TDAH ($p < 0.05$)

CPRS-48: Conners' Parent Rating Scales; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire; PAS: Premòrbid Adjustment Scale; SOPS: Scale of Prodromal Symptoms (SOPS).

b) Diferències clíniques entre HRs i HC

Es van observar diferències significatives entre els HRs i els HC a les subescales de desorganització i total de la SOPS. Pel que fa a l'ajust premòrbid, tal i com es va observar als HRo, es van trobar diferències significatives entre HRs i HC en el rendiment escolar. El CPRS-48 va mostrar puntuacions més altes en l'índex d'hiperactivitat en els nens HRs que en HC. La SDQ va revelar diferències significatives entre els HRs i HC en la subescala de problemes de conducta i la puntuació total. En controlar l'anàlisi pel TDAH, no es van trobar diferències significatives entre HRs i HC.

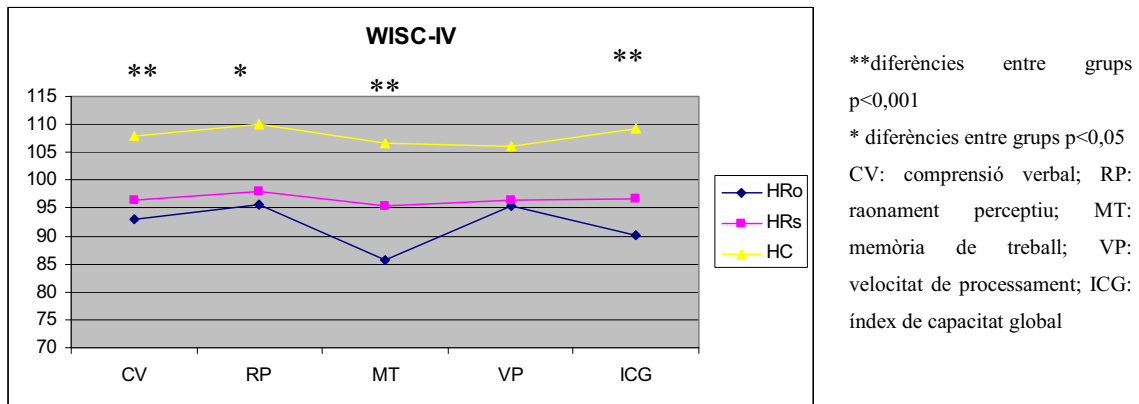
c) Diferències clíniques entre les HRo i HRs.

La comparació entre ambdós grups d'alt risc va mostrar que els HRo obtenien puntuacions més altes que els HRs en la subescala de símptomes generals de la SOPS. Aquestes diferències es van mantenir estables ($p = 0,034$) després de controlar pel TDAH. No es van observar diferències significatives entre els grups en la resta d'escala clíniques.

5.2.4. Diferències entre els HRo, HRs i els controls en les variables neuropsicològiques.

Pel que fa a la cognició, el WISC-IV va revelar diferències significatives entre els tres grups en tres dels seus quatre índexs, en concret a l'índex de comprensió verbal ($F = 10.61, p < 0,001$), l'índex de raonament perceptiu ($F = 3,97, p = 0,023$), la memòria de treball ($F = 15,05, p < 0,001$) i el ICG ($F = 10.75, p < 0,001$).

Figura 1. Resultats dels HRo, HRs i HC al WISC-IV



En la memòria lògica, es van trobar diferències significatives entre els tres grups tant en el record immediat ($F = 7,51$, $p = 0,001$) i com demorat ($F = 8,04$, $p = 0,001$). En la memòria visual, es van trobar diferències significatives en el record immediat ($F = 6,42$, $p = 0,003$), però no en el record demorat ($F = 1,53$, $p = 0,223$). Finalment, la prova de la Figura Complexa de Rey va mostrar diferències significatives entre els tres grups a la còpia de la figura ($F = 5,58$, $p = 0,005$) i a la recuperació ($F = 8,15$, $p = 0,001$). Pel que fa a les funcions executives, no es van observar diferències significatives entre els grups. La figura 1 i la taula 4 mostren els resultats de HRo, HRs i HC al WISC-IV i altres proves neuropsicològiques.

Taula 4. Rendiment dels fills (HRo), germans (HRs) i controls sans (HC) en les variables cognitives

Escala	Subescala	HRo (N=30) (Mitjana±dt)	HRs (N=26) (Mitjana±dt)	HC (N=33) (Mitjana±dt)	Comparacions entre grups <i>p</i> ^a		
					HRo vs HC	HRs vs HC	HRo vs HRs
WISC-IV	CV	93,03±12,89	96,42±14,46	108,00±11,16	<0,001 ^b	0,003 ^b	0,761
	RP	95,57±14,97	97,92±16,16	109,93±12,03	0,023	0,181	1,000
	MT	85,62±12,24	95,46±15,08	106,57±11,91	<0,001 ^b	0,011	0,027 ^b
	VP	95,28±16,68	96,42±12,88	106,03±11,58	0,455	0,230	1,000
	ICG	90,07±13,53	96,72±14,88	109,16±11,17	<0,001 ^b	0,009	0,303
TOMAL	Memòria lògica record immediat.	10,62±2,06	9,76±2,81	12,33±2,757	0,016 ^b	0,001 ^b	1,000
	Memòria lògica record demorat.	9,44±3,21	9,34±3,28	12,21±2,78	0,002 ^b	0,003 ^b	1,000
	Aprenentatge verbal record immediat	9,10±2,75	9,42±3,60	10,15±3,19	0,490	1,000	1,000
	Aprenentatge verbal record demorat	11,03±1,88	11,65±1,71	11,54±1,22	1,000	1,000	0,780
WMS-III	Memòria visual immediata	82,08±18,73	91,57±14,31	98,65±8,15	0,002 ^b	0,210	0,153
	Memòria visual demorada	48,39±25,39	57,84±27,79	65,93±20,85	0,261	0,891	1,000
Rey	Còpia de la figura	26,01±7,55	30,59±7,50	33,72±3,90	0,004	0,209	0,317
	Record de la figura	14,69±7,85	17,34±8,74	23,24±6,50	0,002 ^b	0,003 ^b	1,000
WCST	Categories	4,95±1,65	5,42±0,98	5,40±1,21	0,876	1,000	0,381
	Errors	48,91±12,23	55,26±13,79	53,00±8,35	0,464	1,000	0,105
	Errors perseveratius	50,66±13,75	55,61±11,95	52,91±9,96	1,000	0,605	0,348
	Perseveracions	50,12±13,87	55,88±12,10	52,78±9,49	1,000	0,852	0,311
Stroop	Interferència	53,66±5,94	54,00±4,91	52,12±6,59	0,355	0,308	1,000

^a Correcció de Bonferroni per múltiples comparacions aplicada.

^b Significació estadística estable controlant la presència de TDAH ($p < 0.05$)

WISC-IV: WISC-IV: Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition; CV: comprensió verbal; RP: raonament perceptiu; MT: memòria de treball; VP: velocitat de processament; ICG: índex de capacitat general; WCST: Wisconsin Card Sorting Test

a) Diferències neuropsicològiques entre HRo i HC

Els nens HRo van obtenir puntuacions més baixes que els HC als índexs CV, RP, MT i ICG del WISC-IV. En la memòria verbal lògica, els HRo van mostrar grans

dificultats tant a la part immediata i com demorada. A més a més, els HRO van mostrar un pitjor rendiment que els HC en el record immediat de la memòria visual i van mostrar alteracions significatives a l'organització perceptiva (copiar i recordar la figura Complexa Rey). No es van trobar diferències significatives entre els HRO i els HC a nivell de funcions executives. Quan l'anàlisi es va repetir amb TDAH com a covariable els resultats de CV ($p = 0,002$), MT ($p < 0,001$), ICG ($p = 0,002$), memòria lògica immediata ($p = 0,004$) i demorada ($p = 0,023$), memòria visual immediata ($p = 0,022$) i record de la Figura Complexa de Rey ($p = 0,008$) es van mantenir estables.

b) Diferències neuropsicològiques entre HRs i HC

Com havia passat amb els HRO, els HRs van obtenir puntuacions més baixes que els HC en CV, MT i ICG. També es van observar diferències significatives entre HRs i HC, tant en els subtests de memòria lògica immediata com demorada i en el record de la figura de Rey. No obstant això, no es van trobar diferències significatives ni a nivell de memòria visual ni a les funcions executives. Quan es va realitzar el nou MANOVA controlant pel diagnòstic de TDAH, les diferències a CV ($p = 0,025$) encara eren estables, així com les observades a memòria lògica immediata ($p = 0,004$), memòria lògica demorada ($p = 0,023$) i record de la Figura de Rey ($p = 0,012$).

c) Diferències neuropsicològiques entre HRO i HRs

Quan es van comparar els nens HRO i els HRs, es van trobar diferències significatives en l'índex de MT del WISC-IV, aquesta diferència va seguir sent significativa després de controlar pel TDAH ($p = 0,027$).

6. DISCUSSIÓ GLOBAL

6. DISCUSSIÓ GLOBAL

6.1. Diagnòstic psiquiàtric.

Respecte el diagnòstic psiquiàtric, els resultats de tots dos estudis mostren elevades taxes de psicopatologia de l'Eix I en nens i adolescents d'alt risc. El primer estudi, que comparava una mostra de familiars d'alt risc amb una mostra de controls sans trobava que un 42,3% dels nens d'alt risc tenien algun diagnòstic psiquiàtric. Els nostres resultats recolzen treballs anteriors (Keshavan et al, 2008; Maziade et al, 2008; Ross i Compagnon, 2001) on les taxes de psicopatologia en nens d'alt risc oscil·len entre el 54 i el 70%. Aquest percentatge de psicopatologia pot considerar-se elevat si es compara amb l'observat als estudis de població general, on la prevalença de psicopatologia volta entre el 9.5 i el 20% depenent de la metodologia emprada (Costello et al 2003; Ford et al 2003; Canals et al 1997). Concretament, a la nostra mostra els diagnòstics més observats van ser els de tipus externalitzant com ara el TDAH, que estava present en un 34,6% dels nens d'alt risc. En dos dels treballs d'alt risc mencionats anteriorment (Keshavan et al, 2008; Ross i Compagnon, 2001) també es van trobar elevades taxes de trastorns d'externalitzants, especialment el TDAH. Com en el cas de la psicopatologia global, aquest percentatge pot considerar-se elevat en comparació amb l'observat en mostres espanyoles de població general de nens i adolescents on es detecta una prevalença de TDAH en torn el 6-8% (Rodríguez et al 2009; Carrasco et al 1995).

El segon estudi, dona suport al primer, obtenint resultats similars. En ell, es divideix la mostra d'alt risc entre fills de pacients i germans de pacients i els resultats van mostrar taxes elevades de psicopatologia a tots dos grups d'alt risc, detectant-se un 60% de psicopatologia en els fills i un 50% en els germans. En aquest sentit, l'estudi de

Keshavan i cols. (2008) va observar percentatges similars de la psicopatologia (60%) en una mostra de fills de pacients amb esquizofrènia. Tal i com succeïa en el treball anterior, les patologies més observades van ser el TDAH i els trastorns d'angoixa tant en els fills com en els germans dels pacients. Altres estudis realitzats amb fills de pacients (Keshavan et al 2008; Hans et al 2004; Ross i Compagnon 2001) van mostrar percentatges similars d'aquests trastorns. Que nosaltres sapiguem, no hi ha hagut altres estudis que utilitzin diagnòstics DSM-IV en mostres de nens i adolescents germans de pacients. Basant-nos en els estudis previs sobre la influència que poden tenir variables vinculades al funcionament dels pares i els conflictes familiars sobre el funcionament dels fills i la seva psicopatologia (Bella et al 2011; Knappes et al 2009; Gunlicks et al 2008; Beardslee et al 1998), la nostra hipòtesi era que els fills de pacients presentarien més símptomes i més psicopatologia que els germans de pacients. Els nostres resultats, malgrat el percentatge de psicopatologia en HRo era més gran que en els HRs, no recolzen plenament aquesta hipòtesi donat que les diferències observades pel que fa als diagnòstics no van ser estadísticament significatives. Queda per veure si en els estudis futurs amb mostres més grans aquesta diferència persisteix i arriba a la significació estadística.

6.2. Síntomes clínics que no comporten diagnòstic.

6.2.1 Síntomes clínics que no comporten diagnòstic en els nens d'alt risc i els controls

Tots dos estudis posen de manifest que els nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia tenen més simptomatologia que els controls sans. Així en el primer estudi, que té un caire més global per agafar la mostra completa de nens d'alt risc, es va observar que aquests tenien més problemes de conducta i un pitjor ajust premòrbid que

els controls sans. Això és consistent amb les dades de la revisió feta per Niemi i cols. (2003), que va arribar a la conclusió de que les dificultats del desenvolupament més comunament observades en aquests nens eren el mal ajust social i els problemes de conducta. A més a més, al nostre estudi es va observar una puntuació més alta en símptomes prodròmics als nens HR que als controls en les subescales negativa, de desorganització i total de la SOPS. Aquests resultats donen parcialment suport a estudis previs (Keshavan et al, 2008; Owens i Johnstone, 2006) que han suggerit que la simptomatologia prèvia pot ajudar a identificar els grups de major risc abans del debut de la malaltia. No obstant això, aquests resultats no són específics de l'esquizofrènia i també s'han observat en els fills de pacients amb altres trastorns psiquiàtrics com el trastorn bipolar (Chang et al., 2000), o la depressió major (Lieb et al., 2002).

6.2.2 Síntomes clínics que no comporten diagnòstic en els nens d'alt risc amb TDAH, sense TDAH i els controls

El primer estudi ens va permetre a més a més veure la important influència de la psicopatologia més prevalent, el TDAH, sobre els símptomes observats. Així quan la mostra es va dividir entre els nens d'alt risc amb o sense TDAH els resultats van mostrar diferències significatives entre els grups (HR-ADD, HR-NADD i controls) a nivell de símptomes prodròmics, problemes de conducta i l'ajust premòrbid. Concretament, i com era d'esperar, els nens HR-ADD tenien puntuacions més elevades en simptomatologia prodròmica que els nens HR-NADD i els controls a les subescales de símptomes negatius, desorganitzada i total de la SOPS. Això podria ser degut al fet que les dificultats d'atenció i d'inhibició de la conducta queden valorades a les subescales de la negativa i desorganitzada de la SOPS en termes de la competència social i problemes d'atenció. Aquests resultats recolzen les troballes de Keshavan i cols.

(2003), que van dividir la seva mostra de nens HR en tres subgrups subgrups: nens HR-ADD, nens HR amb psicopatologia però no TDAH i nens HR sense psicopatologia. Les mostres es van avaluar utilitzant dues de les escales de Chapman de propensió a la psicosi (aberració de percepció i ideació màgica), que s'ha observat que tenen una bona capacitat de predicció en quan al desenvolupament de la psicosi (Chapman et al., 1994). Els resultats van mostrar que els nens HR-ADD puntuaven més alt en l'aberració de la percepció i en les escales d'ideació màgica que els nens HR sense psicopatologia i els controls.

A més a més el nostre estudi també va posar de manifest que els nens HR-ADD mostren més problemes de comportament que els HR-NADD i els controls. Aquest era un resultat esperat, ja que la mostra es va dividir en dues submostres basades en l'existència d'un trastorn externalitzant. Investigacions anteriors ja han demostrat que les persones amb trastorns d'externalitzants tenen més problemes de conducta i emocionals que els subjectes control (Rommelse et al, 2009; Daviss, 2008). Respecte a l'ajust premòrbid, es va poder observar que el grup de nens HR amb TDAH tenien pitjors puntuacions que el grup HR-NADD o els controls. Que nosaltres sapiguem, no hi ha estudis publicats sobre les diferències d'ajust premòrbid entre mostres HR-ADD, HR-NADD i controls.

6.2.3. Síntomes clínics que no comporten diagnòstic en HRo, HRs i els controls

El segon treball va estudiar si hi havia diferències entre les dues mostres d'alt risc (fills i germans). Els resultats van mostrar que els fills de pacients obtenien puntuacions més elevades que els controls en les subescales positiva, desorganitzada general i total de l'escala de símptomes prodròmics. A més, la majoria d'aquestes

diferències es van mantenir estables després de controlar per la psicopatologia més freqüent, el TDAH. Que nosaltres coneguem, no hi ha estudis previs amb nens i adolescents HRo que utilitzin la SOPS com a eina d'avaluació. No obstant això, Ott i cols. (2002) va avaluar el trastorn del pensament positiu, negatiu i global, amb l'escala Assessment of Thought, Language and Communication (TLC), que inclou algunes de les variables que s'avaluen a les subescales positiva i negativa de la SOPS. Aquest estudi va trobar que els HRo que van desenvolupar esquizofrènia en l'edat adulta van mostrar alteracions significatives en el trastorn del pensament positiu, negatiu i global. A més a més els estudis d'alt risc clínic que utilitzen la SIPS / SOPS per avaluar els estats prodròmics associen un alt risc de conversió a la psicosi amb alguns dels símptomes inclosos en la subescala positiva (contingut del pensament inusual i suspicàcies / paranoia), la de desorganització (pensament estrany) i la general (trastorns del son) de la SOPS (Ruhrmann et al 2010; Cannon et al 2008; Yung 2008, Yung i McGorry 1996).

En el nostre estudi, els HRo van mostrar un pitjor ajust premòrbid que els HC. A més, part d'aquesta diferència es va mantenir estable, quan es va repetir l'anàlisi controlant pel TDAH. Aquests resultats donen en part suport a un estudi previ dut a terme amb 75 adolescents HRo i 82 HC que va avaluar l'ajust premòrbid amb la PAS, i va trobar un ajust premòrbid més baix als HRo que als HC (Keshavan et al. 2008). Les escales de símptomes clínics (CPRS-48 i SDQ) van posar de manifest l'existència de més problemes d'aprenentatge i un índex d'hiperactivitat més elevat en els HRo que en els HC. Encara que cap d'aquests es van mantenir estables després de controlar pel TDAH. Altres estudis realitzats amb mostres de HRo (; Carter et al 2002; Bearden et al 2000; Erlenmeyer-Kimling et al 1993) han detectat més dificultats d'atenció i comportament pertorbador a l'escola. Aquestes conductes, parcialment avaluades al

CPRS-48 i SDQ, han estat proposades per alguns autors (Carter et al 2002; Erlenmeyer-Kimling et al 1993) com a variables predictores de l'esquizofrènia adulta.

En referència als germans dels pacients, aquests només van obtenir puntuacions més elevades que els controls a les subescales desorganitzada i total de la SOPS. No hem trobat cap estudi que hagi examinat els símptomes prodròmics en mostres de HRs. Respecte a altres símptomes clínics com ara els detectats pel SDQ, les puntuacions van ser significativament majors en HRs que en HC. Bearden et al, (2000) van avaluar conductes patològiques i problemes de llenguatge en 72 subjectes amb esquizofrènia, 63 germans no afectats i 7941 persones sense diagnòstic i va trobar que totes dues variables van ser significativament majors en els pacients amb esquizofrènia i els seus germans no afectats a les edats de 4 i 7 anys.

Quan es va repetir l'anàlisi de la simptomatologia clínica controlant pel TDAH, aquestes diferències entre el grup HRs i HC no es van mantenir. Això pot ser degut al fet que CPRS-48 i SDQ avaluen problemes de conducta i hiperactivitat que estan clarament relacionats amb el TDAH (Rommelse et al. 2009).

La comparació dels dos grups d'alt risc HRo i HRs, va mostrar diferències significatives a la subescala de símptomes generals de la SOPS i aquesta diferència es va mantenir estable després de controlar pel TDAH. Aquesta subescala avalua les alteracions del son, l'estat d'ànim disfòric, les alteracions motores i les dificultats de tolerància a l'estrès, algunes de les quals han estat relacionades amb els estats prodròmics (Ruhrmann et al 2010; Shioiri et al 2007). No es van observar diferències significatives a cap altre escala clínica entre els HRo i els HRs.

6.3. Característiques neuropsicològiques.

6.3.1. Característiques neuropsicològiques en nens d'alt risc i controls

L'avaluació cognitiva va revelar diferències significatives entre els nens HR i els controls a la majoria dels dominis cognitius: la intel·ligència, la memòria de treball, memòria verbal i aprenentatge. Pel que fa a la intel·ligència, els nens HR van obtenir puntuacions més baixes que els controls en tres dels quatre índexs del WISC-IV (CV, RP i MT), així com en l'Índex de Capacitat General. Aquests resultats són consistents amb estudis previs que també observaven puntuacions més baixes en els nens HR per esquizofrènia que en els controls (Biederman et al, 2006; Seidman et al, 2006; Niemi et al, 2003). En aquest sentit, l'estudi de Ott i cols. (1998), que va comparar una mostra de nens HR per esquizofrènia amb una mostra de nens HR per trastorn afectiu i un grup control, va observar un menor coeficient intel·lectual en nens HR per esquizofrènia que als altres dos grups a l'edat de 9 anys. A més a més, alguns estudis han trobat una associació entre coeficient intel·lectual baix i elevació del risc per l'esquizofrènia (Biederman et al, 2006; Reichenberg et al, 2006; Kremen et al, 1998).

Respecte a la memòria i l'aprenentatge verbal, el nostre estudi va trobar menors puntuacions en proves de memòria lògica en els nens HR que en els controls. Aquests resultats també van ser observats en l'estudi de Cosway (2000), qui va informar de l'existència de diferències significatives entre els nens HR i els controls en aquesta àrea. A més, quan aquest autor divideix la mostra entre subjectes amb i sense símptomes psicòtics els únics dos dominis cognitius capaços de diferenciar entre els dos grups van ser IQ i la memòria lògica.

6.3.2. Característiques neuropsicològiques en nens d'alt risc amb TDAH, sense TDAH i controls

Pel que fa a la funció neuropsicològica, l'avaluació cognitiva va mostrar diferències significatives als índexs CV, RP, MT i ICG del WISC-IV entre els grups HR-ADD i els controls i entre els HR-NADD i els controls, però no entre HR-ADD i HR NADD. Per tant, el rendiment neuropsicològic sembla ser bastant similar en els dos grups d'alt risc i força independent del diagnòstic clínic. Com es va esmentar anteriorment, Oner i Munir (2005) van avaluar diverses àrees neuropsicològiques en una mostra de nens HR amb i sense TDA. Els autors només van observar diferències significatives entre els dos grups a la puntuació del QI manipulatiu. Els nostres resultats ofereixen doncs evidències de que els nens HR mostren dificultats cognitives en comparació amb els controls, independentment de l'existència d'un diagnòstic DSM-IV de TDAH i de les elevades puntuacions a les escales clíniques.

6.3.3. Característiques neuropsicològiques dels HRo, HRs i els controls

Pel que fa a les variables neuropsicològiques, els HRo van obtenir puntuacions més baixes que els controls en CV, RP, MT i ICG del WISC-IV i la major part d'aquestes diferències es van mantenir estables després de controlar per al TDAH. Aquests resultats són consistents amb altres estudis realitzats amb mostres de HRo (Maziade et al 2009; Oner i Munir 2005; Fís et al 2000; Ott et al, 1998) que van posar de manifest rendiments més baixos en proves d'intel·ligència en nens HRo que en controls o en nens HR per altres trastorns mentals. Pel que fa a la memòria lògica, els HRo van mostrar rendiments més baixos que els HC tant en record immediat com demorat. Pocs estudis han analitzat el paper de la memòria lògica en mostres HR i la majoria d'aquests ho fan en mostres de HRo i HRs conjuntament (de la Serna et al.

2010). Que nosaltres sapiguem, cap estudi ha investigat exclusivament el paper de la memòria lògica en els nens i adolescents HRo. Aquests nens van mostrar a més a més dificultats de memòria visual i organització perceptiva. Resultats similars van ser observats per Maziade i cols. (2009) amb la figura de Rey. Aquest estudi comparava el rendiment de tres mostres una HRo de pacients amb esquizofrènia, una HRo per trastorn bipolar i una de controls. Els autors van trobar puntuacions significativament més baixes en ambdós grups d'alt risc que en els controls.

Respecte als germans dels pacients, aquests també van mostrar puntuacions significativament més baixes que els controls en CV, MT i ICG. Aquests resultats recolzen estudis previs que han demostrat un menor coeficient intel·lectual en HRs que en HC en mostres d'adolescents i adults (Groom et al 2008; Barrantes-Vidal et al 2007). La majoria d'aquestes diferències es van mantenir estables després de controlar pel TDAH, i van ser per tant i com s'havia vist a l'estudi anterior, independents que el trastorn. A més a més, també es van trobar diferències significatives entre HRs i HC a la memòria lògica. A la nostra revisió, només vam trobar dos estudis que analitzessin la memòria lògica en HRs (Skelley et al 2008; Barrantes-Vidal et al 2007). Tots dos estudis s'han realitzat amb adults i els resultats no van ser conclouents. Un d'ells va mostrar alteracions de memòria lògica en HRs en comparació amb els controls sans (Skelley et al. 2008), mentre que l'altre (Barrantes-Vidal et al. 2007) no va trobar diferències significatives entre els grups.

No hem trobat estudis previs que comparin mostres de HRo i HRs en cap àrea cognitiva. En aquest sentit, el nostre estudi va observar diferències significatives entre HRo i HRs en l'índex de MT del WISC-IV. Novament, aquesta diferència es va mantenir després de controlar pel TDAH. Les dificultats a nivell de memòria de treball

han estat descrits prèviament en mostres adultes de HRo (Chen et al 2009; Nam et al 2009; Barrantes-Vidal et al 2007;).

6.4 Limitacions i punts forts

Una de les principals limitacions dels estudis és la mida de la mostra. Les persones amb esquizofrènia tenen una menor taxa reproductiva que la població en general (Maccabe et al, 2009.). Aquest fet dificulta sense cap mena de dubte, el poder realitzar la comparació dels percentatges de psicopatologia entre els grups d'alt risc al segon estudi. Una altra limitació de tots dos estudis és que l'avaluació clínica i cognitiva no es va dur a terme amb la tècnica del cec. A més, les històries de malalties mèdiques no recollides en els nens HR, cosa que podria haver estat interessant per detectar els dèficits orgànics que poden afectar al rendiment a les proves clíniques o cognitives. Entre els punts forts dels estudis cal assenyalar que aquests són els primers estudis que avaluen les característiques clíniques i neuropsicològiques de nens i adolescents en alt risc d'esquizofrènia en comparació amb els controls sans, analitzant la influència del diagnòstic en els símptomes clínics i l'avaluació cognitiva. A més a més, tampoc s'ha trobat cap estudi que investigui les diferències i similituds de dos grups diferents de familiars de primer grau de pacients amb esquizofrènia, un de fills i un altre de germans en comparació amb controls sans. Tampoc no s'han trobat estudis publicats que analitzin els símptomes prodròmics en mostres d'alt risc genètic amb l'escala SOPS, un instrument amb una bona especificitat i sensibilitat per a l'avaluació i detecció dels pacients prodròmics.

7. CONCLUSIONS

6. CONCLUSIONS

Les conclusions que s'extreuen dels treballs presentats en aquesta tesi són les següents:

- I. Els nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia mostren taxes elevades de trastorns psicopatològics, els més freqüents són el TDAH i els trastorns d'angoixa.
- II. Els familiars de primer grau de pacients amb esquizofrènia mostren més simptomatologia prodròmica i psicopatologia difusa que els controls.
- III. Neuropsicològicament els nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia mostren un QI més baix que els controls. També s'observen dificultats a nivell de memòria de treball i memòria verbal lògica.
- IV. La psicopatologia detectada, en aquest cas el TDAH té una clara influència sobre la simptomatologia observada. En moltes ocasions podem veure tres perfils diferents, el de major gravetat que correspon als nens d'alt risc amb TDAH, un perfil intermedi que seria el dels nens d'alt risc sense TDAH i un menys greu que seria el dels controls.
- V. El rendiment neuropsicològic en la nostra mostra de nens d'alt risc va ser similar tant en els nens d'alt risc amb TDAH com sense TDAH, semblant independent de la psicopatologia.
- VI. Els fills de pacients i els germans de pacients semblen tenir un perfil clínic semblant. Malgrat tot es van observar subtils diferències entre

tots dos grups a nivell de simptomatologia prodròmica, on els fills van obtenir puntuacions més elevades que els germans.

- VII. Igualment, a nivell neuropsicològic els fills i els germans dels pacients obtenien perfils molt similars però no idèntics observant-se diferències entre ells a nivell de memòria de treball.
- VIII. Tant a nivell clínic com a nivell neuropsicològic es van observar més àrees afectades als fills de pacients que als germans en comparació amb els controls.

8. RESUM DE LA TESI

8. RESUM DE LA TESI

8.1 Introducció

En els últims anys, han estat molts els estudis que han aportat proves de l'existència d'una base genètica per a l'esquizofrènia (Gottesman i cols., 1991). L'heretabilitat del trastorn se situa entre el 60-80% (Keshavan et al 2005; Kendl et al, 2002; Gottesman et al 1991). Tenint en compte aquests percentatges, els familiars de pacients amb esquizofrènia tenen un risc significativament major de presentar el trastorn. Aquest risc s'eleva a mesura que augmenta la proximitat familiar o el nombre de familiars afectats (Gottesman et al. 2010; Risch 1990; McGue et al. 1983;). Bona part dels estudis de l'última dècada parteixen de la hipòtesi del neurodesenvolupament que postula que l'esquizofrènia seria el resultat d'un neurodesenvolupament anòmal (Weinberger, 1995). Aquest model implica que les anomalies estan presents des del naixement i poden observar-se al llarg de tota la vida.

Tenint en compte la base genètica del trastorn i la hipòtesi del neurodesenvolupament, es considera que una forma d'estudiar els marcadors de vulnerabilitat és estudiar als familiars de primer grau de pacients amb esquizofrènia.

Els estudis d'alt risc realitzats fins el moment mostren que els nens i adolescents d'alt risc tenen elevades taxes de psicopatologia (Hans et al 2004; Keshavan et al 2002; Ross et al 2001;). Els diagnòstics DSM-IV més observats en aquests tipus de mostres són els trastorns disruptius (TDAH i trastorns de conducta) i els trastorns d'angoixa. A més a més els nens d'alt risc semblen patir més simptomatologia difusa com ara més problemes de conducta, més dificultats escolars, problemes d'angoixa i dificultats de relació amb els iguals (Welham et al 2009; Carter et al 2002; Dworkin et al 1994).

Respecte a les característiques cognitives, la major part de les investigacions mostren acord en detectar dificultats a nivell de QI, atenció i memòria verbal (Niendam et al 2003; Erlenmeyer-Kimling 2000). Algunes d'elles observen fins i tot un decrement en les seves puntuacions en aquells nens que desenvoluparan la malaltia durant la vida adulta. El fet de que aquests dèficits s'hagin trobat en pacients amb primers episodis, en pacients crònics i en familiars de primer grau de pacients amb esquizofrènia ha fet que s'hagin proposat com a endofenotips de la malaltia. Altres funcions, com ara la memòria visual, la memòria de treball, les funcions executives o la velocitat de processament han estat notablement menys estudiades. I tot i que la major part dels autors estan d'acord en trobar dificultats al rendiment dels nens d'alt risc en aquestes àrees el fet que hi hagi pocs estudis al respecte fa que no s'hagi arribat a un acord tant robust com en el QI, l'atenció o la memòria verbal.

8.2 Objectius:

Els objectius d'aquest estudi van ser dos:

1) L'estudi clínic i neuropsicològic d'una mostra de familiars de primer grau (fills i germans) de pacients diagnosticats d'esquizofrènia en comparació amb una mostra de controls sans.

2) Avaluar si hi ha diferències entre els fills i els germans dels pacients pel que fa a les seves característiques clíniques i neuropsicològiques versus un grup de controls sans.

8.3 Metodologia

Per la primera investigació es va reclutar una mostra de 26 nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia entre fills i germans de pacients i una mostra de 20 controls sans fills de pares sense antecedents de trastorn psicòtic entre els familiars de primer i segon grau. En la segona investigació es va ampliar el reclutament arribant a 30 fills i 26 germans de pacients amb esquizofrènia. El grup control es va ampliar també fins a arribar als 33 subjectes. Tots ells tenien entre 7 i 16 anys. Tots dos grups estaven aparellats per estatus socioeconòmic, sexe i edat.

Els criteris d'exclusió eren comuns per tots els grups als dos treballs:

- 1) Tenir un QI inferior a 70, amb una disminució del funcionament
- 2) Tenir un trastorn del desenvolupament
- 3) Tenir un trastorn neurològic o història de dany traumàtic amb pèrdua de consciència.
- 4) Problemes de comprensió de la parla.

Les avaluacions realitzades tal com s'ha dit anteriorment, van ser de dos tipus, clíniques i cognitives.

a) Avaluació clínica:

La valoració clínica va estar formada per les següents proves:

- Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia. Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) (Kaufman et al., 1997). Es va utilitzar per la valoració del diagnòstic DSM-IV

- Estatus socioeconòmic. Va ser valorat utilitzant l'escala de Hollingshead i Redlich (1958).

- Conners' Parent Rating Scales (CPRS-48) (Conners, 1989). Aquesta escala es va utilitzar per la valoració de la simptomatologia psicopatològica. Concretament: problemes de conducta, problemes d'aprenentatge, psicossomàtica, hiperactivitat, ansietat i índex d'hiperactivitat.

- The Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) (Goodman, 2001). Aquest és un qüestionari dissenyat per a avaluar cinc àrees: hiperactivitat, problemes de conducta, problemes amb els seus companys, el comportament prosocial i problemes emocionals.

- The Premòrbid Adjustment Scale (PAS) (Cannon-Spoor et al, 1982) avalua la sociabilitat, les relacions amb els companys, el rendiment escolar, l'adaptació a l'escola i el funcionament social i sexual

- Semi-structured Interview for Prodromal Syndromes (SIPS), i Scale of Prodromal Syndromes (Miller et al., 2002) avaluació dels símptomes prodròmics a través de quatre subescales: símptomes positius, símptomes negatius, de desorganització i generals (Miller et al, 2002).

b) Avaluació neuropsicològica:

A continuació de les capacitats cognitives va constar de les següents proves.

- Quocient d'intel·ligència: es va avaluar mitjançant la versió espanyola de l'Escala d'Intel·ligència de Wechsler per a nens-quarta edició (WISC-IV) (Wechsler, 2003)

- La memòria de treball es va valorar amb l'índex de MT del WISC-IV.

- La memòria verbal lògica i l'aprenentatge van ser valorats utilitzant TOMAL (Reynolds and Bigler, 2001). Per la valoració de la memòria verbal lògica es va utilitzar el subtest de memòria d'històries i per l'avaluació de l'aprenentatge verbal es va utilitzar el de memòria de paraules.

- Les funcions executives van ser valorades amb el Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Heaton et al, 1997.) i el Stroop (Golden, 1978).

El segon estudi inclou l'anàlisi de dues funcions cognitives més:

- La memòria visual que es va avaluar mitjançant el subtest de reproducció visual de la Wechsler Memory Scale-R (Wechsler 1997).

- L'organització perceptiva que es va avaluar amb la prova de la Figura Complexa de Rey.

8.4 Resultats

Treball 1: Relationship between clinical and neuropsychological characteristics in child and adolescent first degree relatives of subjects with schizophrenia

En el primer treball es posa de manifest que els familiars de primer grau de pacients amb esquizofrènia mostren una taxa de psicopatologia del 42,3%. Entre els diagnòstics més freqüents trobem el TDAH amb un 34,6% i els trastorns d'angoixa amb un 3,8%. Les escales clíniques van mostrar que els nens i adolescents d'alt risc obtenien puntuacions més elevades en les subescales de problemes de conducta i índex

d'hiperactivitat del CPRS-48. A més a més, també els resultats van mostrar un pitjor ajust premòrbid en aquests nens que en els controls, observant-se més dificultats de rendiment escolar i una puntuació global de la PAS més elevada.

Des del punt de vista cognitiu, els nens i adolescents d'alt risc van mostrar rendiments més baixos als índexs de comprensió verbal, raonament perceptiu, memòria de treball i ICG del WISC-IV. També es van trobar diferències significatives entre tots dos grups a nivell de memòria verbal lògica tant immediata com demorada, observant-se més dificultats en els familiars de primer grau que en els controls. Els resultats sobre la memòria verbal lògica demorada es van mantenir, inclús covariant per l'ICG.

Tenint en compte la psicopatologia observada, es van tornar a repetir les anàlisis estadístiques dividint el grup d'alt risc entre aquells subjectes que van ser diagnosticats de TDAH i els que no. D'aquesta manera les comparacions en variables clíniques i neuropsicològiques es van realitzar entre tres grups: nens d'alt risc amb TDAH (HR-ADD), nens d'alt risc sense TDAH (HR-NADD) i controls (C). La nova comparació va mostrar diferències significatives entre els dos grups d'alt risc en variables clíniques, però no en les variables neuropsicològiques. Els HR-ADD van mostrar més simptomatologia prodròmica, més dificultats de rendiment escolar, més problemes de conducta, més dificultats d'aprenentatge, un índex d'hiperactivitat més elevat i més problemes emocionals que els HR-NADD i els controls. Així, es podien observar tres perfils clínics, un de major gravetat que era el dels HR-ADD, un perfil intermedi que seria el dels HR-NADD i el perfil sense patologia que correspondria als controls.

Des del punt de vista cognitiu, no es van trobar diferències significatives entre els dos grups d'alt risc. Malgrat tot, com havia passat amb l'anàlisi anterior, els resultats de tots dos grups d'alt risc sempre eren menors que els dels controls en comprensió

verbal, raonament perceptiu, memòria de treball, ICG i memòria lògica immediata i demorada, tot i que les diferències entre els grups d'alt risc i els controls en memòria lògica van desaparèixer quan es va covariar pel ICG.

Treball 2: Comparison between young siblings and offspring of subjects with schizophrenia: Clinical and neuropsychological characteristics.

La segona investigació mostra les diferències clíniques i cognitives existents entre dos grups diferents de familiars de primer grau de pacients amb esquizofrènia (fills i germans de pacients) i els controls. Així es van observar taxes elevades de psicopatologia en tots dos grups d'adolescents d'alt risc, tant als fills (60%) com als germans (50%). En tots dos grups d'alt risc les patologies més prevalents van ser els trastorns disruptius (TDAH i oposicionista desafiant) i els trastorns d'angoixa. Les escales clíniques van mostrar que tots dos grups d'alt risc tenien més simptomatologia prodròmica, pitjor ajust premòrbid, més problemes d'aprenentatge i de conducta que els controls. Concretament, les comparacions entre els grups van indicar que els fills de pacients tenien més símptomes prodròmics (positius, desorganitzats, generals i totals), pitjor ajust premòrbid, més problemes d'aprenentatge, un índex d'hiperactivitat més elevat i més problemes de conducta que els controls.

Els germans dels pacients van mostrar més símptomes prodròmics (subescala desorganització i totals), pitjor rendiment escolar, un índex d'hiperactivitat més alt i més problemes de conducta que els controls.

La comparació entre els dos grups d'alt risc, fills i germans va mostrar que els fills puntuen més alt a la subescala de símptomes prodròmics generals que els germans.

Des del punt de vista cognitiu, la comparació entre els fills de pacients amb esquizofrènia i els controls va mostrar que els primers tenien més dificultats als índexs de comprensió verbal, raonament perceptiu, memòria de treball i ICG del WISC-IV. També es van observar dificultats a les proves de memòria lògica, memòria visual immediata i figura de Rey (tant còpia com memòria).

Els germans només van mostrar dificultats respecte els controls en: comprensió verbal, memòria de treball i ICG del WISC-IV i a memòria lògica i el record de la figura de Rey.

La comparació entre els fills i els germans dels pacients va mostrar diferències significatives entre els grups, obtenint pitjors puntuacions els fills que els germans.

La major part d'aquests resultats es va mantenir estable quan es van tornar a repetir les anàlisis covariant pel TDAH.

8.5 Discussió

8.5.1. Diagnòstic psiquiàtric.

Els resultats de tots dos estudis mostren elevades taxes de psicopatologia de l'Eix I en nens i adolescents d'alt risc, observant-se una taxa del 42.3%. Aquesta prevalença duplica la dels estudis de psicopatologia en població general tant amb mostres europees com espanyoles (Costello et al, 2003; Ford et al 2003; Canals et al 1997). Els trastorns més prevalents a tots dos estudis van ser els de tipus externalitzant, amb el TDAH com el més observat seguit dels trastorns d'angoixa. Aquests resultats donen suport a estudis previs realitzats amb mostres de fills de pacients que mostren l'elevada prevalença d'aquests diagnòstics així com taxes similars a les observades al nostre estudi

(Keshavan et al, 2008; Maziade et al, 2008; Hans et al 2004; Ross i Compagnon, 2001). Que nosaltres sapiguem, no hi han hagut altres estudis sobre diagnòstics DSM-IV en nens i adolescents germans de pacients. Malgrat vam observar una taxa de psicopatologia més elevada en els HRo que en els HRs, contràriament a una de les nostres hipòtesis, les diferències observades entre fills i germans pel que fa als diagnòstics no van ser estadísticament significatives. És probable que aquest resultat sigui degut a la mida de la mostra i seran per tant necessaris nous estudis amb mostres més amples que confirmin o rebatin aquest resultat.

8.5.2. Característiques clíniques.

Tots dos estudis posen de manifest que els nens i adolescents d'alt risc per esquizofrènia tenen més simptomatologia que els controls sans. Tal i com ja havia posat de manifest la literatura prèvia (per una revisió completa consultar Niemi et al, 2003) els nens d'alt risc han mostrat més problemes de conducta i un pitjor ajust premòrbid que els controls sans. Una de les coses que més crida l'atenció d'aquest estudi és que els nens HR van mostrar més simptomatologia prodròmica que els controls. No hi cap estudi realitzat amb la SOPS que analitzi aquest fet però altres investigacions postulen que aquest tipus de simptomatologia prèvia podria ajudar a identificar les persones d'alt risc que després desenvoluparan la malaltia (Keshavan et al, 2008; Owens i Johnstone, 2006).

Quan es va investigar el paper que jugava el diagnòstic de TDAH sobre la simptomatologia es va poder observar que aquest diagnòstic té una important influència sobre els símptomes que es detecten als nens HR. Així, els HR-ADD van mostrar més símptomes prodròmics, problemes de conducta i pitjor l'ajust premòrbid que els HR-NADD i els controls. L'elevació de la simptomatologia prodròmica podria ser deguda al

fet que les dificultats d'atenció i d'inhibició de la conducta queden valorades a les subescales de la negativa i desorganitzada de la SOPS en termes de la competència social i problemes d'atenció. Tot i que no hi ha altres estudis que investiguin aquest tema amb la SOPS, Keshavan et al. (2003), utilitzant les escales de Chapman de propensió a la psicosi va observar que els nens HR-ADD puntuaven més alt en l'aberració de la percepció i en les escales d'ideació màgica que els nens HR sense psicopatologia i els controls. Els problemes de conducta observats en aquesta mostra d'HR probablement responen al fet de que tal i com s'ha observat a altres estudis les persones amb trastorns d'externalitzants tenen més problemes de conducta i emocionals que els subjectes control (Daviss, 2008; Rommelse et al, 2009). Que nosaltres sapiguem, no hi ha estudis publicats sobre les diferències d'ajust premòrbid entre mostres HR-ADD, HR-NADD i controls.

Quan es va voler investigar si hi havia diferències a les característiques clíniques entre els fills, els germans de pacients i els controls, es va observar que els HRO obtenien puntuacions més elevades que els controls en l'escala de símptomes prodròmics, independentment de que hi hagués o no diagnòstic de TDAH. Aquests resultats donarien suport a estudis previs com el de Ott et al (2002) que malgrat no utilitzar la SOPS, va observar el mateix tipus de símptomes en persones HR que després desenvoluparien esquizofrènia. Els fills de pacients van mostrar també un pitjor ajust premòrbid, més problemes d'aprenentatge i un índex d'hiperactivitat més elevat que els HC. Aquests resultats s'havien observat prèviament a altres estudis (Keshavan et al. 2008; Carter et al 2002; Bearden et al 2000; Erlenmeyer-Kimling et al 1993) i es van mantenir estables en la major part després de controlar pel TDAH.

Els germans de pacients, també van mostrar més símptomes clínics que els HC encara que a menys àrees que els fills de pacients. Concretament, van obtenir puntuacions més elevades que els controls a la SOPS, aquests resultats no han pogut ser comparats amb cap altre estudi donat que no hi ha literatura prèvia al respecte. Respecte a altres símptomes clínics, tal i com s'havia vist amb anterioritat (Bearden et al, 2000) el SDQ va detectar més psicopatologia general en els HRs que en els HC.

Quan es van comparar els dos grups d'alt risc HRo i HRs, es van observar diferències significatives a la subescala de símptomes generals de la SOPS on s'avaluen les alteracions del son, l'estat d'ànim disfòric, les alteracions motores i les dificultats de tolerància a l'estrès que han estat vinculades per alguns autors amb els estats prodròmics (Ruhrmann et al 2010; Shioiri et al 2007;)

8.5.3 Característiques neuropsicològiques.

A l'avaluació cognitiva es van observar diferències significatives entre els nens HR i els controls a la majoria dels dominis cognitius: la intel·ligència, la memòria de treball, memòria verbal i aprenentatge. Aquests resultats ja havien estat observats prèviament a altres estudis (Biederman et al, 2006; Seidman et al, 2006; Niemi et al, 2003; Cosway et al, 2000), l'aportació del nostre estudi radica en el fet de veure la influència del TDAH, principal diagnòstic als nens HR, sobre el rendiment cognitiu. En aquest sentit es van observar diferències significatives als índexs CV, RP, MT i ICG del WISC-IV entre els grups HR-ADD i els controls i entre els HR-NADD i els controls, però no entre HR-ADD i HR NADD. Per tant, el rendiment neuropsicològic sembla ser bastant similar en els dos grups d'alt risc, observant-se dificultats cognitives en els nens HR independentment de l'existència d'un diagnòstic DSM-IV de TDAH i de les elevades puntuacions a les escales clíniques.

Pel que fa a les diferències observades entre fills de pacients, germans de pacients i controls, els HRo van obtenir puntuacions més baixes que els controls en CV, RP, MT i ICG del WISC-IV. També es van observar puntuacions més baixes a memòria lògica, la memòria visual i l'organització perceptiva. Sobre la intel·ligència hi ha forces estudis que confirmen els nostres resultats, (Maziade et al 2009; Fisc et al 2008; Oner i Munir 2005, Ott et al, 1998;), no passa igual la resta de funcions mencionades tot i que els pocs estudis que hi ha apunten en la mateixa línia que el nostre (Maziade et al., 2009)

Respecte als germans dels pacients, aquests també van mostrar puntuacions significativament més baixes que els controls en CV, MT i ICG. Altres àrees com la memòria verbal lògica també es van veure afectades en comparació amb els controls. Tal i com passava amb els estudis realitzats amb mostres HRo, hi ha diversos estudis que recolzen el fet de que les puntuacions en proves d'intel·ligència són menors en HRs que en controls (Groom et al 2008; Barrantes-Vidal et al 2007), en el tema de la memòria lògica els resultats són força més controvertits (Skelley et al 2008; Barrantes-Vidal et al 2007).

Quan vam comparar les mostres de HRo i HRs vam observar que els primers obtenien pitjors puntuacions a l'índex de MT del WISC-IV que els segons. Aquest fet no ha pogut ser contrastat donat que no hi ha literatura prèvia al respecte.

8.6 Conclusió

Els nens i adolescents d'alt risc mostren elevades taxes de psicopatologia, sobretot TDAH i trastorns d'ansietat. S'observen també més dificultats cognitives als nens d'alt risc en comparació amb els controls sans. Del primer estudi es desprèn també

que els nens d'alt risc amb TDAH semblen tenir un patró clínic més greu, però un perfil cognitiu similar als nens d'alt risc sense TDAH, el que suggereix que aquests dèficits són independents del diagnòstic clínic.

Del segon estudi es conclou que fills i germans de pacients amb esquizofrènia tenen patrons similars clínics i neuropsicològics. No obstant això aquests perfils no són totalment idèntics observant-se majors dificultats en el grup de fills de pacients en algunes àrees clíniques i neuropsicològiques.

9. BIBLIOGRAFIA

9. BIBLIOGRAFIA

1. Alaez-Fernández,M., Martínez-Árias,R., and Rodríguez-Sutil,C., 2000. Prevalencia de trastornos psicológicos en niños y adolescentes, su relación con la edad y el género. *Psicothema*. 12, 525-532.
2. Aleman,A., Kahn,R.S., and Selten,J.P., 2003. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 60, 565-571.
3. Amminger,G.P., Pape,S., Rock,D., Roberts,S.A., Ott,S.L., Squires-Wheeler,E., Kestenbaum,C., and Erlenmeyer-Kimling,L., 1999. Relationship between childhood behavioral disturbance and later schizophrenia in the New York High-Risk Project. *Am J Psychiatry*. 156, 525-530.
4. Amminger,G.P., Pape,S., Rock,D., Roberts,S.A., Squires-Wheeler,E., Kestenbaum,C., and Erlenmeyer-Kimling,L., 2000. The New York High-Risk Project: comorbidity for axis I disorders is preceded by childhood behavioral disturbance. *J Nerv Ment Dis*. 188, 751-756.
5. Andreasen,N.C., Flashman,L., Flaum,M., Arndt,S., Swayze,V., O'Leary,D.S., Ehrhardt,J.C., and Yuh,W.T., 1994. Regional brain abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging. *JAMA*. 272, 1763-1769.
6. Andreasen,N.C., Nopoulos,P., Magnotta,V., Pierson,R., Ziebell,S., and Ho,B.C., 2011. Progressive Brain Change in Schizophrenia: A Prospective Longitudinal Study of First-Episode Schizophrenia. *Biol Psychiatry*.
7. Archer,T., 2010. Neurodegeneration in schizophrenia. *Expert Rev Neurother*. 10, 1131-1141.

8. Argyropoulos,S.V., Landau,S., Kalidindi,S., Touloupoulou,T., Castle,D.J., Murray,R.M., and Picchioni,M.M., 2008. Twins discordant for schizophrenia: psychopathology of the non-schizophrenic co-twins. *Acta Psychiatr Scand.* 118, 214-219.
9. Arnold,S.E. and Trojanowski,J.Q., 1996. Recent advances in defining the neuropathology of schizophrenia. *Acta Neuropathol.* 92, 217-231.
10. Asociación Española de Psicología Clínica y Psicopatología. Informe sobre la salud mental de niños y adolescentes. 2008. Internet Communication
11. Banich M.T., 2004. *Cognitive Neuroscience and Neuropsychology. Second Edition.* Houghton Mifflin, Boston.
12. Barrantes-Vidal,N., Aguilera,M., Campanera,S., Fatjo-Vilas,M., Guitart,M., Miret,S., Valero,S., and Fananas,L., 2007. Working memory in siblings of schizophrenia patients. *Schizophr Res.* 95, 70-75.
13. Bearden,C.E., Rosso,I.M., Hollister,J.M., Sanchez,L.E., Hadley,T., and Cannon,T.D., 2000. A prospective cohort study of childhood behavioral deviance and language abnormalities as predictors of adult schizophrenia. *Schizophr Bull.* 26, 395-410.
14. Beardslee,W.R., Versage,E.M., and Gladstone,T.R., 1998. Children of affectively ill parents: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 37, 1134-1141.
15. Bella,T., Goldstein,T., Axelson,D., Obreja,M., Monk,K., Hickey,M.B., Goldstein,B., Brent,D., Diler,R.S., Kupfer,D., Sakolsky,D., and Birmaher,B., 2011.

Psychosocial functioning in offspring of parents with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 133, 204-211.

16. Biederman,J., Monuteaux,M.C., Mick,E., Spencer,T., Wilens,T.E., Silva,J.M., Snyder,L.E., and Faraone,S.V., 2006. Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. *Psychol Med.* 36, 167-179.

17. Bilder,R.M., Wu,H., Bogerts,B., Degreeef,G., Ashtari,M., Alvir,J.M., Snyder,P.J., and Lieberman,J.A., 1994. Absence of regional hemispheric volume asymmetries in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 151, 1437-1447.

18. Bofill,I., Fernández M.A., Villegas M.A., García F, and Hijano,F., 2010. Psiquiatría infantil: patología prevalente en Atención Primaria, abordaje y tratamiento. *Revista pediatría atención primaria.* 12, s93-s106.

19. Bogerts,B., Ashtari,M., Degreeef,G., Alvir,J.M., Bilder,R.M., and Lieberman,J.A., 1990. Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res.* 35, 1-13.

20. Bogren,M., Mattisson,C., Tambs,K., Horstmann,V., Munk-Jorgensen,P., and Nettelbladt,P., 2010. Predictors of psychosis: a 50-year follow-up of the Lundby population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 260, 113-125.

21. Canals,J., Domenech,E., Carbajo,G., and Blade,J., 1997. Prevalence of DSM-III-R and ICD-10 psychiatric disorders in a Spanish population of 18-year-olds. *Acta Psychiatr Scand.* 96, 287-294.

22. Canino,G., Shrout,P.E., Rubio-Stipec,M., Bird,H.R., Bravo,M., Ramirez,R., Chavez,L., Alegria,M., Bauermeister,J.J., Hohmann,A., Ribera,J., Garcia,P., and

Martinez-Taboas,A., 2004. The DSM-IV rates of child and adolescent disorders in Puerto Rico: prevalence, correlates, service use, and the effects of impairment. *Arch Gen Psychiatry*. 61, 85-93.

23. Cannon-Spoor,H.E., Potkin,S.G., and Wyatt,R.J., 1982. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull*. 8, 470-484.

24. Cannon,M., Jones,P.B., and Murray,R.M., 2002. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry*. 159, 1080-1092.

25. Cannon,T.D., Kaprio,J., Lonnqvist,J., Huttunen,M., and Koskenvuo,M., 1998. The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modeling study. *Arch Gen Psychiatry*. 55, 67-74.

26. Cannon,T.D., Bearden,C.E., Hollister,J.M., Rosso,I.M., Sanchez,L.E., and Hadley,T., 2000. Childhood cognitive functioning in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophr Bull*. 26, 379-393.

27. Cannon,T.D., Cadenhead,K., Cornblatt,B., Woods,S.W., Addington,J., Walker,E., Seidman,L.J., Perkins,D., Tsuang,M., McGlashan,T., and Heinssen,R., 2008. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry*. 65, 28-37.

28. Cardno,A.G., Marshall,E.J., Coid,B., Macdonald,A.M., Ribchester,T.R., Davies,N.J., Venturi,P., Jones,L.A., Lewis,S.W., Sham,P.C., Gottesman,I.I., Farmer,A.E., McGuffin,P., Reveley,A.M., and Murray,R.M., 1999. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry*. 56, 162-168.

29. Carrasco,A., Catala,M., and Gómez-Beneyto,M., 1995. Study of the prevalence of the attention deficit hyperactivity disorder in ten-year-old children living in the Valencia metropolitan area. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cien Afines.* 23, 184-188.
30. Carter,J.W., Schulsinger,F., Parnas,J., Cannon,T., and Mednick,S.A., 2002. A multivariate prediction model of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 28, 649-682.
31. Cattell R.B, 1943. The measurement of adult intelligence. *Psychological Bulletin.* 40, 153-193.
32. Chang,K.D., Steiner,H., and Ketter,T.A., 2000. Psychiatric phenomenology of child and adolescent bipolar offspring. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 39, 453-460.
33. Chapman,L.J., Chapman,J.P., Kwapil,T.R., Eckblad,M., and Zinser,M.C., 1994. Putatively psychosis-prone subjects 10 years later. *J Abnorm Psychol.* 103, 171-183.
34. Chen,L.S., Rice,T.K., Thompson,P.A., Barch,D.M., and Csernansky,J.G., 2009. Familial aggregation of clinical and neurocognitive features in sibling pairs with and without schizophrenia. *Schizophr Res.* 111, 159-166.
35. Chen,W.J., Liu,S.K., Chang,C.J., Lien,Y.J., Chang,Y.H., and Hwu,H.G., 1998. Sustained attention deficit and schizotypal personality features in nonpsychotic relatives of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 155, 1214-1220.
36. Chen,W.J. and Faraone,S.V., 2000. Sustained attention deficits as markers of genetic susceptibility to schizophrenia. *Am J Med Genet.* 97, 52-57.
37. Cohen R.A, 1993. *The neuropsychology of attention.* Plenum Press, New York.

38. Conners,C.K., 1989. Conners' Rating Scales. Multi-Health Systems, Toronto, Ontario.
39. Cornblatt,B., Obuchowski,M., Roberts,S., Pollack,S., and Erlenmeyer-Kimling,L., 1999. Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Dev Psychopathol.* 11, 487-508.
40. Cornblatt,B.A., Risch,N.J., Faris,G., Friedman,D., and Erlenmeyer-Kimling,L., 1988. The Continuous Performance Test, identical pairs version (CPT-IP): I. New findings about sustained attention in normal families. *Psychiatry Res.* 26, 223-238.
41. Cornblatt,B.A. and Malhotra,A.K., 2001. Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *Am J Med Genet.* 105, 11-15.
42. Costello,E.J., Mustillo,S., Erkanli,A., Keeler,G., and Angold,A., 2003. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Arch Gen Psychiatry.* 60, 837-844.
43. Costello,E.J., Copeland,W., and Angold,A., 2011. Trends in psychopathology across the adolescent years: What changes when children become adolescents, and when adolescents become adults? *J Child Psychol Psychiatry.* 52, 1015-1025.
44. Cosway,R., Byrne,M., Clafferty,R., Hodges,A., Grant,E., Abukmeil,S.S., Lawrie,S.M., Miller,P., and Johnstone,E.C., 2000. Neuropsychological change in young people at high risk for schizophrenia: results from the first two neuropsychological assessments of the Edinburgh High Risk Study. *Psychol Med.* 30, 1111-1121.

45. Cosway,R., Byrne,M., Clafferty,R., Hodges,A., Grant,E., Morris,J., Abukmeil,S.S., Lawrie,S.M., Miller,P., Owens,D.G., and Johnstone,E.C., 2002. Sustained attention in young people at high risk for schizophrenia. *Psychol Med.* 32, 277-286.
46. Davalos,D.B., Compagnon,N., Heinlein,S., and Ross,R.G., 2004. Neuropsychological deficits in children associated with increased familial risk for schizophrenia. *Schizophr Res.* 67, 123-130.
47. Daviss,W.B., 2008. A review of co-morbid depression in pediatric ADHD: etiology, phenomenology, and treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 18, 565-571.
48. De la Peña, F. Ulloa R. Higuera F. Ortiz S. Arechavaleta B. Foullux C. Nogales I. Marquez M. Cruz E. Martinez P. Hernandez L. Domínguez E. Interrater reliability of the Spanish version of the K-SADS-PL. *Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, Annual Meeting. Scientific Proceedings, NR Poster.* vol. A35, p. 96. 2002. San Francisco, CA, 2002.
49. de la Serna,E., Baeza,I., Toro,J., Andres,S., Puig,O., Sanchez-Guistau,V., Romero,S., Bernardo,M., and Castro-Fornieles,J., 2010. Relationship between clinical and neuropsychological characteristics in child and adolescent first degree relatives of subjects with schizophrenia. *Schizophr Res.* 116, 159-167.
50. Dean,K., Bramon,E., and Murray,R.M., 2003. The causes of schizophrenia: neurodevelopment and other risk factors. *J Psychiatr Pract.* 9, 442-454.
51. Degreef,G., Ashtari,M., Bogerts,B., Bilder,R.M., Jody,D.N., Alvir,J.M., and Lieberman,J.A., 1992. Volumes of ventricular system subdivisions measured from magnetic resonance images in first-episode schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry.* 49, 531-537.

52. Delawalla,Z., Barch,D.M., Fisher Eastep,J.L., Thomason,E.S., Hanewinkel,M.J., Thompson,P.A., and Csernansky,J.G., 2006. Factors mediating cognitive deficits and psychopathology among siblings of individuals with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 32, 525-537.
53. DeLisi,L.E., Hoff,A.L., Schwartz,J.E., Shields,G.W., Halthore,S.N., Gupta,S.M., Henn,F.A., and Anand,A.K., 1991. Brain morphology in first-episode schizophrenic-like psychotic patients: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry.* 29, 159-175.
54. DeLisi,L.E., Sakuma,M., Tew,W., Kushner,M., Hoff,A.L., and Grimson,R., 1997. Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 74, 129-140.
55. Dworkin,R.H., Cornblatt,B.A., Friedmann,R., Kaplansky,L.M., Lewis,J.A., Rinaldi,A., Shilliday,C., and Erlenmeyer-Kimling,L., 1993. Childhood precursors of affective vs. social deficits in adolescents at risk for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 19, 563-577.
56. Dworkin,R.H., Lewis,J.A., Cornblatt,B.A., and Erlenmeyer-Kimling,L., 1994. Social competence deficits in adolescents at risk for schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* 182, 103-108.
57. Egan,M.F., Goldberg,T.E., Gscheidle,T., Weirich,M., Bigelow,L.B., and Weinberger,D.R., 2000. Relative risk of attention deficits in siblings of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 157, 1309-1316.

58. Egan, M.F., Goldberg, T.E., Gscheidle, T., Weirich, M., Rawlings, R., Hyde, T.M., Bigelow, L., and Weinberger, D.R., 2001. Relative risk for cognitive impairments in siblings of patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 50, 98-107.

59. Erlenmeyer-Kimling, L., Cornblatt, B., and Golden R. Early indicators of vulnerability to schizophrenia in children at high genetic risk. In Guze, S.B., Earls, F.J.; and Barrett, J.E., eds. *Childhood Psychopathology and Development*. 247-263. 1983. New York, Raven Press.

60. Erlenmeyer-Kimling, L., Cornblatt, B.A., Rock, D., Roberts, S., Bell, M., and West, A., 1993. The New York High-Risk Project: anhedonia, attentional deviance, and psychopathology. *Schizophr Bull*. 19, 141-153.

61. Erlenmeyer-Kimling, L., Rock, D., Roberts, S.A., Janal, M., Kestenbaum, C., Cornblatt, B., Adamo, U.H., and Gottesman, I.I., 2000. Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York High-Risk Project. *Am J Psychiatry*. 157, 1416-1422.

62. Erlenmeyer-Kimling, L., 2001. Early neurobehavioral deficits as phenotypic indicators of the schizophrenia genotype and predictors of later psychosis. *Am J Med Genet*. 105, 23-24.

63. Finkel, D., Pedersen, N.L., McGue, M., and McClearn, G.E., 1995. Heritability of cognitive abilities in adult twins: comparison of Minnesota and Swedish data. *Behav Genet*. 25, 421-431.

64. Finkelstein, J.R., Cannon, T.D., Gur, R.E., Gur, R.C., and Moberg, P., 1997. Attentional dysfunctions in neuroleptic-naive and neuroleptic-withdrawn schizophrenic patients and their siblings. *J Abnorm Psychol*. 106, 203-212.

65. Fis,N.P., Cetin,F.C., Erturk,M., Erdogan,E., Dedeoglu,C., and Yazgan,Y., 2008. Executive dysfunction in Turkish children at high risk for schizophrenia. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 17, 424-431.
66. Fischer,M., Barkley,R.A., Smallish,L., and Fletcher,K., 2002. Young adult follow-up of hyperactive children: self-reported psychiatric disorders, comorbidity, and the role of childhood conduct problems and teen CD. *J Abnorm Child Psychol.* 30, 463-475.
67. Fish,B., 1987. Infant predictors of the longitudinal course of schizophrenic development. *Schizophr Bull.* 13, 395-409.
68. Fish,B. and Kendler,K.S., 2005. Abnormal infant neurodevelopment predicts schizophrenia spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 15, 348-361.
69. Flanagan D.P and Kaufman A.S. *Essentials of WISC-IV Assessment.* 2008. Madrid, TEA Ediciones.
70. Ford,T., Goodman,R., and Meltzer,H., 2003. The British Child and Adolescent Mental Health Survey 1999: the prevalence of DSM-IV disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 42, 1203-1211.
71. Freedman,L.R., Rock,D., Roberts,S.A., Cornblatt,B.A., and Erlenmeyer-Kimling,L., 1998. The New York High-Risk Project: attention, anhedonia and social outcome. *Schizophr Res.* 30, 1-9.
72. Galton F, 1869. *Hereditary genius: an inquiry into his laws and consequences.* McMillan, Londres.
73. Gau,S.S., Chong,M.Y., Chen,T.H., and Cheng,A.T., 2005. A 3-year panel study of mental disorders among adolescents in Taiwan. *Am J Psychiatry.* 162, 1344-1350.

74. Gau,S.S. and Shang,C.Y., 2010. Executive functions as endophenotypes in ADHD: evidence from the Cambridge Neuropsychological Test Battery (CANTAB). *J Child Psychol Psychiatry*. 51, 838-849.
75. Geddes,J.R. and Lawrie,S.M., 1995. Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 167, 786-793.
76. Geddes,J.R., Verdoux,H., Takei,N., Lawrie,S.M., Bovet,P., Eagles,J.M., Heun,R., McCreadie,R.G., McNeil,T.F., O'Callaghan,E., Stober,G., Willinger,U., and Murray,R.M., 1999. Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophr Bull*. 25, 413-423.
77. Glatt,S.J., Stone,W.S., Faraone,S.V., Seidman,L.J., and Tsuang,M.T., 2006. Psychopathology, personality traits and social development of young first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 189, 337-345.
78. Golden CJ. Stroop color and word test. Stoelting Co . 1978. Wood Dale (IL).
79. Gomez-Beneyto,M., Bonet,A., Catala,M.A., Puche,E., and Vila,V., 1994. Prevalence of mental disorders among children in Valencia, Spain. *Acta Psychiatr Scand*. 89, 352-357.
80. Goodman,R., 2001. Psychometric properties of the strengths and difficulties questionnaire. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 40, 1337-1345.
81. Gottesman,I.I., 1994. Schizophrenia epigenesis: past, present, and future. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 384, 26-33.

82. Gottesman, I.I., Laursen, T.M., Bertelsen, A., and Mortensen, P.B., 2010. Severe mental disorders in offspring with 2 psychiatrically ill parents. *Arch Gen Psychiatry*. 67, 252-257.
83. Groom, M.J., Jackson, G.M., Calton, T.G., Andrews, H.K., Bates, A.T., Liddle, P.F., and Hollis, C., 2008. Cognitive deficits in early-onset schizophrenia spectrum patients and their non-psychotic siblings: a comparison with ADHD. *Schizophr Res*. 99, 85-95.
84. Gunlicks, M.L. and Weissman, M.M., 2008. Change in child psychopathology with improvement in parental depression: a systematic review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 47, 379-389.
85. Gur, R.E., Calkins, M.E., Gur, R.C., Horan, W.P., Nuechterlein, K.H., Seidman, L.J., and Stone, W.S., 2007. The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophr Bull*. 33, 49-68.
86. Hans, S.L., Marcus, J., Nuechterlein, K.H., Asarnow, R.F., Styr, B., and Auerbach, J.G., 1999. Neurobehavioral deficits at adolescence in children at risk for schizophrenia: The Jerusalem Infant Development Study. *Arch Gen Psychiatry*. 56, 741-748.
87. Hans, S.L., Auerbach, J.G., Styr, B., and Marcus, J., 2004. Offspring of parents with schizophrenia: mental disorders during childhood and adolescence. *Schizophr Bull*. 30, 303-315.
88. Harrison, P.J., 1997. Schizophrenia: a disorder of neurodevelopment? *Curr Opin Neurobiol*. 7, 285-289.
89. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay G, and Curtiss G. Wisconsin Card Sorting Test (WCST). 1997. Madrid., TEA Ediciones.

90. Heston,L.L., 1966. Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers. *Br J Psychiatry*. 112, 819-825.
91. Hill,C.R. and Hughes,J.N., 2007. An Examination of the Convergent and Discriminant Validity of the Strengths and Difficulties Questionnaire. *Sch Psychol Q*. 22, 380-406.
92. Hollingshead, A. B and Redlich, F. C. *Social Class and Mental Illness*. 1958. Wiley, New York.
93. Hughes,C., Kumari,V., Das,M., Zachariah,E., Ettinger,U., Sumich,A., and Sharma,T., 2005. Cognitive functioning in siblings discordant for schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 111, 185-192.
94. Jablensky,A., Sartorius,N., Ernberg,G., Anker,M., Korten,A., Cooper,J.E., Day,R., and Bertelsen,A., 1992. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl*. 20, 1-97.
95. Jeppesen,P., Petersen,L., Thorup,A., Abel,M.B., Ohlenschlaeger,J., Christensen,T.O., Krarup,G., Jorgensen,P., and Nordentoft,M., 2008. The association between pre-morbid adjustment, duration of untreated psychosis and outcome in first-episode psychosis. *Psychol Med*. 38, 1157-1166.
96. Johnstone,E.C., Abukmeil,S.S., Byrne,M., Clafferty,R., Grant,E., Hodges,A., Lawrie,S.M., and Owens,D.G., 2000. Edinburgh high risk study--findings after four years: demographic, attainment and psychopathological issues. *Schizophr Res*. 46, 1-15.

97. Johnstone,E.C., Cosway,R., and Lawrie,S.M., 2002. Distinguishing characteristics of subjects with good and poor early outcome in the Edinburgh High-Risk Study. *Br J Psychiatry Suppl.* 43, s26-s29.
98. Johnstone,E.C., Ebmeier,K.P., Miller,P., Owens,D.G., and Lawrie,S.M., 2005. Predicting schizophrenia: findings from the Edinburgh High-Risk Study. *Br J Psychiatry.* 186, 18-25.
99. Jones,P., Rodgers,B., Murray,R., and Marmot,M., 1994. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet.* 344, 1398-1402.
100. Kaufman,J., Birmaher,B., Brent,D., Rao,U., Flynn,C., Moreci,P., Williamson,D., and Ryan,N., 1997. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 36, 980-988.
101. Kempton,M.J., Stahl,D., Williams,S.C., and DeLisi,L.E., 2010. Progressive lateral ventricular enlargement in schizophrenia: a meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Schizophr Res.* 120, 54-62.
102. Keshavan,M., Montrose,D.M., Rajarethinam,R., Diwadkar,V., Prasad,K., and Sweeney,J.A., 2008. Psychopathology among offspring of parents with schizophrenia: relationship to premorbid impairments. *Schizophr Res.* 103, 114-120.
103. Keshavan,M.S., Sujata,M., Mehra,A., Montrose,D.M., and Sweeney,J.A., 2003. Psychosis proneness and ADHD in young relatives of schizophrenia patients. *Schizophr Res.* 59, 85-92.

104. Keshavan,M.S., Diwadkar,V.A., Montrose,D.M., Rajarethinam,R., and Sweeney,J.A., 2005. Premorbid indicators and risk for schizophrenia: a selective review and update. *Schizophr Res.* 79, 45-57.

105. Kety,S.S., Rosenthal,D., Wender,P., and Schulsinger,F., 1968. The types and prevalence of mental illness in the biological and adptive families of adpted schizophrenics. Pergamon, Oxford, pp. 345-362.

106. Kitamura,H., Shioiri,T., Itoh,M., Sato,Y., Shichiri,K., and Someya,T., 2007. Does operational diagnosis of schizophrenia significantly impact intellectual deficits in psychotic disorders? *J Intellect Disabil Res.* 51, 812-820.

107. Klemm,S., Schmidt,B., Knappe,S., and Blanz,B., 2006. Impaired working speed and executive functions as frontal lobe dysfunctions in young first-degree relatives of schizophrenic patients. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 15, 400-408.

108. Knappe,S., Beesdo,K., Fehm,L., Hofler,M., Lieb,R., and Wittchen,H.U., 2009. Do parental psychopathology and unfavorable family environment predict the persistence of social phobia? *J Anxiety Disord.* 23, 986-994.

109. Krabbendam,L. and van Os,J., 2005. Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence--conditional on genetic risk. *Schizophr Bull.* 31, 795-799.

110. Kremen,W.S., Buka,S.L., Seidman,L.J., Goldstein,J.M., Koren,D., and Tsuang,M.T., 1998. IQ decline during childhood and adult psychotic symptoms in a community sample: a 19-year longitudinal study. *Am J Psychiatry.* 155, 672-677.

111. Lane,A., Kinsella,A., Murphy,P., Byrne,M., Keenan,J., Colgan,K., Cassidy,B., Sheppard,N., Horgan,R., Waddington,J.L., Larkin,C., and O'Callaghan,E., 1997. The

anthropometric assessment of dysmorphic features in schizophrenia as an index of its developmental origins. *Psychol Med.* 27, 1155-1164.

112. Lemos ,S., 2003. La psicopatologia de la infància y la adolescència: consideraciones básicas para su estudio. *Papeles del psicólogo.* 24, 19-28.

113. Lemos,S., Vallina,O., Fernandez,P., Ortega,J.A., Garcia,P., Gutierrez,A., Bobes,J., Garcia,A., and Miller,T., 2006. Predictive validity of the Scale of Prodromal Symptoms (SOPS). *Actas Esp Psiquiatr.* 34, 216-223.

114. Lencz,T., Smith,C.W., Auther,A., Correll,C.U., and Cornblatt,B., 2004. Nonspecific and attenuated negative symptoms in patients at clinical high-risk for schizophrenia. *Schizophr Res.* 68, 37-48.

115. Levitt,J.J., Bobrow,L., Lucia,D., and Srinivasan,P., 2010. A selective review of volumetric and morphometric imaging in schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci.* 4, 243-281.

116. Lezak,M., 1995. *Neuropsychological Assessment.* 3rd Edition. Oxford University Press, New York.

117. Lieb,R., Isensee,B., Hofler,M., Pfister,H., and Wittchen,H.U., 2002. Parental major depression and the risk of depression and other mental disorders in offspring: a prospective-longitudinal community study. *Arch Gen Psychiatry.* 59, 365-374.

118. Lieberman,J.A., 1999. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry.* 46, 729-739.

119. Loge,D.V., Staton,R.D., and Beatty,W.W., 1990. Performance of children with ADHD on tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 29, 540-545.

120. Maccabe,J.H., Koupil,I., and Leon,D.A., 2009. Lifetime reproductive output over two generations in patients with psychosis and their unaffected siblings: the Uppsala 1915-1929 Birth Cohort Multigenerational Study. *Psychol Med.* 1-10.

121. Mannuzza,S., Klein,R.G., Bessler,A., Malloy,P., and LaPadula,M., 1998. Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. *Am J Psychiatry.* 155, 493-498.

122. Marshall,M., Lewis,S., Lockwood,A., Drake,R., Jones,P., and Croudace,T., 2005. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry.* 62, 975-983.

123. Mayoral,M., Zabala,A., Robles,O., Bombin,I., Andres,P., Parellada,M., Moreno,D., Graell,M., Medina,O., and Arango,C., 2008. Neuropsychological functioning in adolescents with first episode psychosis: a two-year follow-up study. *Eur Psychiatry.* 23, 375-383.

124. Maziade,M., Gingras,N., Rouleau,N., Poulin,S., Jomphe,V., Paradis,M.E., Merette,C., and Roy,M.A., 2008. Clinical diagnoses in young offspring from eastern Quebec multigenerational families densely affected by schizophrenia or bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 117, 118-126.

125. Maziade,M., Rouleau,N., Gingras,N., Boutin,P., Paradis,M.E., Jomphe,V., Boutin,J., Letourneau,K., Gilbert,E., Lefebvre,A.A., Dore,M.C., Marino,C., Battaglia,M., Merette,C., and Roy,M.A., 2009. Shared neurocognitive dysfunctions in

young offspring at extreme risk for schizophrenia or bipolar disorder in eastern quebec multigenerational families. *Schizophr Bull.* 35, 919-930.

126. Maziade,M., Rouleau,N., Merette,C., Cellard,C., Battaglia,M., Marino,C., Jomphe,V., Gilbert,E., Achim,A., Bouchard,R.H., Paccalet,T., Paradis,M.E., and Roy,M.A., 2010. Verbal and Visual Memory Impairments Among Young Offspring and Healthy Adult Relatives of Patients With Schizophrenia and Bipolar Disorder: Selective Generational Patterns Indicate Different Developmental Trajectories. *Schizophr Bull.*

127. McGrath,J., Saha,S., Welham,J., El Saadi,O., MacCauley,C., and Chant,D., 2004. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med.* 2, 13.

128. McGue,M., Gottesman,I.I., and Rao,D.C., 1983. The transmission of schizophrenia under a multifactorial threshold model. *Am J Hum Genet.* 35, 1161-1178.

129. Meduri,M., Bramanti,P., Ielitto,G., Favaloro,A., Milardi,D., Cutroneo,G., Muscatello,M.R., Bruno,A., Mico,U., Pandolfo,G., La Torre,D., Vaccarino,G., and Anastasi,G., 2010. Morphometrical and morphological analysis of lateral ventricles in schizophrenia patients versus healthy controls. *Psychiatry Res.* 183, 52-58.

130. Miller,T.J., McGlashan,T.H., Rosen,J.L., Somjee,L., Markovich,P.J., Stein,K., and Woods,S.W., 2002. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am J Psychiatry.* 159, 863-865.

131. Moreno,D., Moreno-Iniguez,M., Vigil,D., Castro-Fornieles,J., Ortuno,F., Gonzalez-Pinto,A., Parellada,M., Baeza,I., Otero,S., Graell,M., Aldama,A., and

Arango,C., 2009. Obstetric complications as a risk factor for first psychotic episodes in childhood and adolescence. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 18, 180-184.

132. Morgan,K.D., Dazzan,P., Orr,K.G., Hutchinson,G., Chitnis,X., Suckling,J., Lythgoe,D., Pollock,S.J., Rossell,S., Shapleske,J., Fearon,P., Morgan,C., David,A., McGuire,P.K., Jones,P.B., Leff,J., and Murray,R.M., 2007. Grey matter abnormalities in first-episode schizophrenia and affective psychosis. *Br J Psychiatry Suppl*. 51, s111-s116.

133. Muratori,F., Salvadori,F., D'Arcangelo,G., Viglione,V., and Picchi,L., 2005. Childhood psychopathological antecedents in early onset schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 20, 309-314.

134. Murray,R.M. and Lewis,S.W., 1987. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 295, 681-682.

135. Myles-Worsley,M., Ord,L.M., Ngiralmu,H., Weaver,S., Blailles,F., and Faraone,S.V., 2007. The Palau Early Psychosis Study: neurocognitive functioning in high-risk adolescents. *Schizophr Res*. 89, 299-307.

136. Nam,H.J., Kim,N., Park,T., Oh,S., Jeon,H.O., Yoon,S.C., Lee,Y.S., Lee,W.K., Ha,K., Kim,J.H., and Hong,K.S., 2009. Cognitive profiles of healthy siblings of schizophrenia patients: application of the cognitive domains of the MATRICS consensus battery. *World J Biol Psychiatry*. 10, 452-460.

137. Niemi,L.T., Suvisaari,J.M., Tuulio-Henriksson,A., and Lonnqvist,J.K., 2003. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophr Res*. 60, 239-258.

138. Niendam, T.A., Bearden, C.E., Rosso, I.M., Sanchez, L.E., Hadley, T., Nuechterlein, K.H., and Cannon, T.D., 2003. A prospective study of childhood neurocognitive functioning in schizophrenic patients and their siblings. *Am J Psychiatry*. 160, 2060-2062.
139. Nyman, A., Taskinen, T., Gronroos, M., Haataja, L., Lahdetie, J., and Korhonen, T., 2010. Elements of working memory as predictors of goal-setting skills in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Learn Disabil*. 43, 553-562.
140. O'Connor, M., Harris, J.M., McIntosh, A.M., Owens, D.G., Lawrie, S.M., and Johnstone, E.C., 2009. Specific cognitive deficits in a group at genetic high risk of schizophrenia. *Psychol Med*. 39, 1649-1655.
141. Oie, M., Sunde, K., and Rund, B.R., 1999. Contrasts in memory functions between adolescents with schizophrenia or ADHD. *Neuropsychologia*. 37, 1351-1358.
142. Olin, S.S., John, R.S., and Mednick, S.A., 1995. Assessing the predictive value of teacher reports in a high risk sample for schizophrenia: a ROC analysis. *Schizophr Res*. 16, 53-66.
143. Oner, O. and Munir, K., 2005. Attentional and neurocognitive characteristics of high-risk offspring of parents with schizophrenia compared with DSM-IV attention deficit hyperactivity disorder children. *Schizophr Res*. 76, 293-299.
144. Ott, S.L., Spinelli, S., Rock, D., Roberts, S., Amminger, G.P., and Erlenmeyer-Kimling, L., 1998. The New York High-Risk Project: social and general intelligence in children at risk for schizophrenia. *Schizophr Res*. 31, 1-11.

145. Ott,S.L., Roberts,S., Rock,D., Allen,J., and Erlenmeyer-Kimling,L., 2002. Positive and negative thought disorder and psychopathology in childhood among subjects with adulthood schizophrenia. *Schizophr Res.* 58, 231-239.
146. Owens,D.G. and Johnstone,E.C., 2006. Precursors and prodromata of schizophrenia: findings from the Edinburgh High Risk Study and their literature context. *Psychol Med.* 36, 1501-1514.
147. Ozan,E., Deveci,E., Oral,M., Karahan,U., Oral,E., Aydin,N., and Kirpinar,I., 2010. Neurocognitive functioning in a group of offspring genetically at high-risk for schizophrenia in Eastern Turkey. *Brain Res Bull.* 82, 218-223.
148. Pantelis,C., Yucel,M., Bora,E., Fornito,A., Testa,R., Brewer,W.J., Velakoulis,D., and Wood,S.J., 2009. Neurobiological markers of illness onset in psychosis and schizophrenia: The search for a moving target. *Neuropsychol Rev.* 19, 385-398.
149. Parasuraman,R., 1984. Sustained Attention in Detection and Discrimination. *Varieties of Attention.* Academic Press, New York, pp. 243-272.
150. Perkins,D., Lieberman,J., Gu,H., Tohen,M., McEvoy,J., Green,A., Zipursky,R., Strakowski,S., Sharma,T., Kahn,R., Gur,R., and Tollefson,G., 2004. Predictors of antipsychotic treatment response in patients with first-episode schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders. *Br J Psychiatry.* 185, 18-24.
151. Posner M.I. and Petersen S.E., 1990. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci.* 13, 25-42.

152. Rapoport, J.L., Addington, A.M., Frangou, S., and Psych, M.R., 2005. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry*. 10, 434-449.

153. Reichenberg, A., Weiser, M., Caspi, A., Knobler, H.Y., Lubin, G., Harvey, P.D., Rabinowitz, J., and Davidson, M., 2006. Premorbid intellectual functioning and risk of schizophrenia and spectrum disorders. *J Clin Exp Neuropsychol*. 28, 193-207.

154. Reig, S., Parellada, M., Castro-Fornieles, J., Janssen, J., Moreno, D., Baeza, I., Bargallo, N., Gonzalez-Pinto, A., Graell, M., Ortuno, F., Otero, S., Arango, C., and Desco, M., 2010. Multicenter Study of Brain Volume Abnormalities in Children and Adolescent-Onset Psychosis. *Schizophr Bull*.

155. Reveley, A.M., Reveley, M.A., Clifford, C.A., and Murray, R.M., 1982. Cerebral ventricular size in twins discordant for schizophrenia. *Lancet*. 1, 540-541.

156. Rey, A., 1964. *L'examen clinique en psychologie*. Presses Universitaires de France, Paris.

157. Reynolds C.R and Bigler E.D. TOMAL: test de memoria y aprendizaje. 2001. Madrid, TEA Ediciones.

158. Risch, N., 1990. Linkage strategies for genetically complex traits. I. Multilocus models. *Am J Hum Genet*. 46, 222-228.

159. Rodriguez L, López J.A., Garrido, A.M., Sacristán M.T, Martínez, F., and Ruiz, F., 2009. Estudio psicométrico-clínico de prevalencia y comorbilidad del trastorno por déficit de atención con hiperactividad en Castilla y León (España). *Revista pediatría atención primaria*. 11, 251-270.

160. Rommelse, N.N., Altink, M.E., Fliers, E.A., Martin, N.C., Buschgens, C.J., Hartman, C.A., Buitelaar, J.K., Faraone, S.V., Sergeant, J.A., and Oosterlaan, J., 2009. Comorbid Problems in ADHD: Degree of Association, Shared Endophenotypes, and Formation of Distinct Subtypes. Implications for a Future DSM. *J Abnorm Child Psychol.*
161. Ross, R.G. and Compagnon, N., 2001. Diagnosis and treatment of psychiatric disorders in children with a schizophrenic parent. *Schizophr Res.* 50, 121-129.
162. Ruff, R.M., Evans, R.W., and Light, R.H., 1986. Automatic detection vs controlled search: a paper-and-pencil approach. *Percept Mot Skills.* 62, 407-416.
163. Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., Salokangas, R.K., Heinimaa, M., Linszen, D., Dingemans, P., Birchwood, M., Patterson, P., Juckel, G., Heinz, A., Morrison, A., Lewis, S., von Reventlow, H.G., and Klosterkötter, J., 2010. Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European prediction of psychosis study. *Arch Gen Psychiatry.* 67, 241-251.
164. Saha, S., Chant, D., Welham, J., and McGrath, J., 2005. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med.* 2, e141.
165. Sartorius, N., Jablensky, A., Korten, A., Ernberg, G., Anker, M., Cooper, J.E., and Day, R., 1986. Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO Collaborative Study on determinants of outcome of severe mental disorders. *Psychol Med.* 16, 909-928.
166. Schimmelmann, B.G., Huber, C.G., Lambert, M., Cotton, S., McGorry, P.D., and Conus, P., 2008. Impact of duration of untreated psychosis on pre-treatment, baseline,

and outcome characteristics in an epidemiological first-episode psychosis cohort. *J Psychiatr Res.* 42, 982-990.

167. Schlaepfer, T.E., Harris, G.J., Tien, A.Y., Peng, L.W., Lee, S., Federman, E.B., Chase, G.A., Barta, P.E., and Pearlson, G.D., 1994. Decreased regional cortical gray matter volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 151, 842-848.

168. Schubert, E.W. and McNeil, T.F., 2005. Neuropsychological impairment and its neurological correlates in adult offspring with heightened risk for schizophrenia and affective psychosis. *Am J Psychiatry.* 162, 758-766.

169. Schubert, E.W. and McNeil, T.F., 2007. Neurobehavioral deficits in young adult offspring with heightened risk for psychosis who developed schizophrenia-spectrum disorder. *Schizophr Res.* 94, 107-113.

170. Seidman, L.J., Giuliano, A.J., Smith, C.W., Stone, W.S., Glatt, S.J., Meyer, E., Faraone, S.V., Tsuang, M.T., and Cornblatt, B., 2006. Neuropsychological functioning in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia and affective psychoses: results from the Harvard and Hillside Adolescent High Risk Studies. *Schizophr Bull.* 32, 507-524.

171. Shapiro, D.I., Marenco, S., Spoor, E.H., Egan, M.F., Weinberger, D.R., and Gold, J.M., 2009. The Premorbid Adjustment Scale as a measure of developmental compromise in patients with schizophrenia and their healthy siblings. *Schizophr Res.* 112, 136-142.

172. Shenton, M.E., Kikinis, R., Jolesz, F.A., Pollak, S.D., LeMay, M., Wible, C.G., Hokama, H., Martin, J., Metcalf, D., Coleman, M., and ., 1992. Abnormalities of the left

temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *N Engl J Med.* 327, 604-612.

173. Shioiri,T., Shinada,K., Kuwabara,H., and Someya,T., 2007. Early prodromal symptoms and diagnoses before first psychotic episode in 219 inpatients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 61, 348-354.

174. Silberman,E.K., Nagler,S., Ayalon,M., Shotten,J.H., and Merom,H., 1985. Clinical-subjective evaluation of high-risk children: integration and discussion. *Schizophr Bull.* 11, 121-128.

175. Sitskoorn,M.M., Aleman,A., Ebisch,S.J., Appels,M.C., and Kahn,R.S., 2004. Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 71, 285-295.

176. Skelley,S.L., Goldberg,T.E., Egan,M.F., Weinberger,D.R., and Gold,J.M., 2008. Verbal and visual memory: characterizing the clinical and intermediate phenotype in schizophrenia. *Schizophr Res.* 105, 78-85.

177. Smith,C.W., Park,S., and Cornblatt,B., 2006. Spatial working memory deficits in adolescents at clinical high risk for schizophrenia. *Schizophr Res.* 81, 211-215.

178. Sohlber M.M and Mateer C.A, 1989. Introduction to cognitive rehabilitation. Guilford Press, New York.

179. Spearman Ch, 1927. The abilities of man. McMillan, New York.

180. Strauss,E., Sherman E, and Spreen,O., 2006. A compendium of neuropsychological test. Third edition. Oxford University Press, New York.

181. Suddath,R.L., Christison,G.W., Torrey,E.F., Casanova,M.F., and Weinberger,D.R., 1990. Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N Engl J Med.* 322, 789-794.

182. Sullivan,P.F., Kendler,K.S., and Neale,M.C., 2003. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry.* 60, 1187-1192.

183. Szeszko,P.R., Gunning-Dixon,F., Ashtari,M., Snyder,P.J., Lieberman,J.A., and Bilder,R.M., 2003. Reversed cerebellar asymmetry in men with first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 53, 450-459.

184. Tan,H.Y. and Ang,Y.G., 2001. First-episode psychosis in the military: a comparative study of prodromal symptoms. *Aust N Z J Psychiatry.* 35, 512-519.

185. Tandon,R., Keshavan,M.S., and Nasrallah,H.A., 2008. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res.* 102, 1-18.

186. Taylor,E., 2009. Developing ADHD. *J Child Psychol Psychiatry.* 50, 126-132.

187. Thurstone L.L, 1938. Primary mental abilities. Monographs.

188. Ulloa, R. E. Ortiz S. Higuera F. Nogales I. Fresan A. Apiquian R. Cortes J. Arechavaleta B. Foullieux C. Martinez P. Hernandez L. Dominguez E. de la Peña F. Interrater reliability of the Spanish version of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime version (K-SADS-PL). *Actas Esp.Psiquiatr.* 34, 36-40. 2006.

189. van Os,J., Rutten,B.P., and Poulton,R., 2008. Gene-environment interactions in

schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophr Bull.* 34, 1066-1082.

190. Waddington, J.L., 1993. Neurodynamics of abnormalities in cerebral metabolism and structure in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 19, 55-69.

191. Wechsler, D., 1997. Wechsler Memory Scale—(WMS-III) administration and scoring manual Third. The Psychological Corporation, San Antonio.

192. Wechsler, D. Wechsler Intelligence Scale for Children-IV (WISC-IV). TEA Ediciones . 2003. Madrid.

193. Weinberger, D.R., 1995. From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet.* 346, 552-557.

194. Welham, J., Isohanni, M., Jones, P., and McGrath, J., 2009. The antecedents of schizophrenia: a review of birth cohort studies. *Schizophr Bull.* 35, 603-623.

195. Wolf, L.E., Cornblatt, B.A., Roberts, S.A., Shapiro, B.M., and Erlenmeyer-Kimling, L., 2002. Wisconsin Card Sorting deficits in the offspring of schizophrenics in the New York High-Risk Project. *Schizophr Res.* 57, 173.

196. Woods, B.T., Ward, K.E., and Johnson, E.H., 2005. Meta-analysis of the time-course of brain volume reduction in schizophrenia: implications for pathogenesis and early treatment. *Schizophr Res.* 73, 221-228.

197. Wright, I.C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P.W., David, A.S., Murray, R.M., and Bullmore, E.T., 2000. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 157, 16-25.

198. Wynne,L.C., Tienari,P., Nieminen,P., Sorri,A., Lahti,I., Moring,J., Naarala,M., Laksy,K., Wahlberg,K.E., and Miettunen,J., 2006. I. Genotype-environment interaction in the schizophrenia spectrum: genetic liability and global family ratings in the Finnish Adoption Study. *Fam Process.* 45, 419-434.

199. Yung,A., 2008. Prognostic factors for progression to psychosis in high risk youth. *Evid Based Ment Health.* 11, 72.

200. Yung,A.R. and McGorry,P.D., 1996. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *Aust N Z J Psychiatry.* 30, 587-599.

201. Yung,A.R. and McGorry,P.D., 1996. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull.* 22, 353-370.

202. Yung,A.R., Nelson,B., Stanford,C., Simmons,M.B., Cosgrave,E.M., Killackey,E., Phillips,L.J., Bechdolf,A., Buckby,J., and McGorry,P.D., 2008. Validation of "prodromal" criteria to detect individuals at ultra high risk of psychosis: 2 year follow-up. *Schizophr Res.* 105, 10-17.

203. Zipursky,R.B., Marsh,L., Lim,K.O., DeMent,S., Shear,P.K., Sullivan,E.V., Murphy,G.M., Csernansky,J.G., and Pfefferbaum,A., 1994. Volumetric MRI assessment of temporal lobe structures in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 35, 501-516.

10. ANNEX



Contents lists available at ScienceDirect

Schizophrenia Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/schres



Relationship between clinical and neuropsychological characteristics in child and adolescent first degree relatives of subjects with schizophrenia

Elena de la Serna^{a,b,*}, Inmaculada Baeza^{a,b,c}, Josep Toro^b, Susana Andrés^{a,b}, Olga Puig^b,
Vanessa Sánchez-Guistau^b, Soledad Romero^b,
Miguel Bernardo^{a,c,d,e,f}, Josefina Castro-Fornieles^{a,b,e,f}

^a Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Spain

^b Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology, Institut Clínic de Neurociències, Hospital Clínic Universitari, Barcelona, Spain

^c Programa Esquizofrenia Clínic, Spain

^d Department of Psychiatry, Institut Clínic de Neurociències, Hospital Clínic Universitari, Barcelona, Spain

^e Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer, IDIBAPS, Barcelona, Spain

^f Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, Health Sciences Division, University of Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 8 June 2009

Received in revised form 21 August 2009

Accepted 1 September 2009

Available online 27 September 2009

Keywords:

High risk

Children

Adolescent

Neuropsychology

Schizophrenia

ABSTRACT

Introduction: Studies have shown higher rates of psychopathology and cognitive difficulties among relatives of schizophrenia patients than among the general population. This study aimed to analyze the relationship between clinical and neuropsychological characteristics in children and adolescents at high genetic risk for schizophrenia.

Methods: Participants were 26 children and adolescent first-degree relatives of subjects diagnosed with schizophrenia (high-risk [HR] group) and 20 controls whose parents and siblings did not meet DSM-IV criteria for any psychotic disorder. These two groups were matched by age, sex and socio-economic status and clinical and neuropsychological assessments were completed by all participants.

Results: Among HR children 42.3% were diagnosed with one or more DSM-IV axis I psychiatric disorders. The most common diagnoses were attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) (34.6%) and generalized anxiety disorder (3.8%); There were significant differences between HR children and controls with respect to prodromal symptoms, behavioral problems and premorbid adjustment, as well as on the majority of intelligence subscales, working memory and logical memory.

When differences between HR with ADD (HR-ADD), HR without ADD (HR-NADD) and controls were analyzed, significantly higher scores on clinical scales of prodromal symptoms, behavioral problems and premorbid adjustment were found in HR-ADD than in HR-NADD or controls. There were no significant differences in cognitive domains between HR-ADD and HR-NADD, but there were between HR-ADD and controls and between HR-NADD and controls on the Verbal Comprehension Index, Perceptual Reasoning Index, Working Memory Index and GAI.

Conclusions: Compared to controls, HR children showed more clinical symptoms and cognitive abnormalities. HR children with ADD had worse clinical symptoms than did HR without ADD, although there were no differences in terms of cognitive abnormalities. Both HR groups seem to have similar deficits in neuropsychological performance.

© 2009 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Over the past twenty years, considerable efforts have been made to identify the genetic basis of schizophrenia, the estimated heritability being as high as 80% (Cannon et al., 1998).

* Corresponding author. Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology, Hospital Clínic Universitari de Barcelona, C/Villarroel, 170, Barcelona 08036, Spain. Tel./fax: +34 93 2279974.

E-mail address: eserna@clinic.ub.es (E. de la Serna).

Specifically, studies have shown that the risk of schizophrenia increases with the degree of genetic relationship and the number of affected family members. For example, in monozygotic twins the risk for schizophrenia is about 44%, decreasing to 10% in dizygotic twins and other first-degree relatives, to 4% in second-degree relatives and to 1% in third-degree relatives and the general population (Gottesman, 1994; Risch, 1990; Ross and Compagnon, 2001).

Most studies also support the hypothesis that schizophrenia is a neurodevelopmental disorder (Fish and Kendler, 2005; Rapoport et al., 2005; Weinberger, 1995). This model postulates that schizophrenia is the result of abnormal neurodevelopment, and therefore early signs of the disorder may originate during the prenatal period and continue during infancy and into adolescence (Keshavan et al., 2008). Among these alterations some studies have shown a high rate of psychopathology and cognitive difficulties in relatives of schizophrenia patients, and these are regarded as a manifestation of genetic loading (Davalos et al., 2004; Keshavan et al., 2008; Maziade et al., 2008; Niemi et al., 2003). This genetic loading may interact with environmental factors (van Os et al., 2008), particularly those occurring in the prenatal period such as obstetric complications (Moreno et al., 2009) but also with others such as urbanicity (Krabbendam and van Os, 2005; van Os et al., 2005) or problematic family relationships (Wynne et al., 2006), all of which are related to a high risk of adult schizophrenia. Given these factors, first-degree relatives of subjects with schizophrenia represent a genetic high-risk population that is ideal for studying the early clinical and cognitive alterations before the onset of psychotic symptoms.

Previous studies using clinical scales (such as K-SADS, Social Adjustment Inventory for Children and Adolescents, the Parent's report on behavioral problems in childhood or different clinical interviews) have reported extensive symptomatology in HR children and adolescents, including high rates of behavioral problems (Amminger et al., 2000), difficulties in social and school adjustment (Dworkin et al., 1994; Johnstone et al., 2000; Niemi et al., 2003), communication difficulties (Bearden et al., 2000), and problems with peers (Glatt et al., 2006). More specifically, studies based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders have shown high rates (54–60%) of axis I disorders in HR children (Keshavan et al., 2008; Maziade et al., 2008), compared to the 10–22% found in general population-based studies; elevated rates of comorbidity (30%) have also been reported (Amminger et al., 2000; Ross and Compagnon, 2001). The most frequent diagnoses assessed with the clinical interview K-SADS were attention deficit/hyperactivity disorder, (ADHD) (10–40%), any anxiety disorder (13–39%) and affective disorders, including depression and bipolar disorder (10–17%) (Hans et al., 2004; Keshavan et al., 2003; Maziade et al., 2008; Ross and Compagnon, 2001).

Regarding neurocognitive functioning, studies in the HR population have shown worse neuropsychological performance compared to controls, following a pattern similar to the deficits observed in schizophrenia but with a less severe profile. Specifically, children at high risk for schizophrenia perform worse on intelligence tests than do children of non-schizophrenic parents (Ott et al., 1998). In fact, one long-term study using a group of different intelligence tests (instructions test, verbal analogies, mathematical knowledge and non

verbal analogies) observed that more than 28% of those who went on to develop schizophrenia were one standard deviation or more below the mean of the general population (Reichenberg et al., 2006).

Most studies have shown deficits in verbal memory and learning in HR children (Cosway et al., 2000; Erlenmeyer-Kimling et al., 2000; Johnstone et al., 2002; Schubert and McNeil, 2007), as well as poor performance in working memory, including spatial working memory (Niendam et al., 2003; Smith et al., 2006). Several studies have also demonstrated attentional deficits in child and adolescent first-degree relatives of patients with schizophrenia (Erlenmeyer-Kimling et al., 1993; Keshavan et al., 2005). Erlenmeyer-Kimling proposed the Attention Deviance Index (ADI), which comprises a version of the Continuous Performance Test (Beck et al., 1956), an Attention Span Task (Erlenmeyer-Kimling et al., 1983) and the Digit Span subtest from the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) (Wechsler, 1949). The sensitivity of the index in identifying subjects who later developed schizophrenia was 58% (Erlenmeyer-Kimling et al., 2000; Erlenmeyer-Kimling, 2001).

High-risk children also have more difficulties in areas such as sequencing, categorization and mental flexibility than do normal controls (Fis et al., 2008; Schubert and McNeil, 2007; Seidman et al., 2006).

To our knowledge, only one study has analyzed the influence of diagnosis on cognitive variables (Fis et al., 2008; Oner and Munir, 2005). The authors compared three groups: children with ADHD, children at high-risk for schizophrenia, and a healthy control group. When the sample was stratified into HR children with and without ADHD, they found that the first group only showed greater impairment in performance IQ.

Overall, the findings to date are inconclusive. While some studies have reported a significant percentage of lifetime axis I diagnoses in children at high risk for schizophrenia, others have shown broad symptomatology or various difficulties in certain cognitive domains. The present study aimed to describe the clinical and neuropsychological characteristics of children and adolescents at high risk for schizophrenia compared to healthy controls, and to investigate the influence of diagnosis on clinical symptoms and cognitive assessment.

2. Methods

2.1. Subjects

Subjects were 26 HR children who were first-degree relatives of patients diagnosed with schizophrenia according to DSM-IV criteria (11 offspring and 15 siblings of patients), along with 20 control children and adolescents whose parents and siblings did not meet DSM-IV criteria for any psychotic disorder, and who were matched by age, sex and socio-economic status to patients. Exclusion criteria for both groups were: a) IQ below 70 with impaired functioning; b) pervasive developmental disorder; and c) neurological disorders, including history of head trauma with loss of consciousness. Both groups were assessed by a trained clinical psychologist.

The study was approved by the Ethics Committee of the institution. All participants and their parents or legal guardians provided written informed consent.

2.2. Clinical assessment

Clinical assessment consisted of:

- Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Present and Lifetime version (K-SADS-PL). This interview has been considered a reliable and valid instrument to assess present and lifetime diagnosis (Kaufman et al., 1997). It has been used in other HR studies (Keshavan et al., 2008; Maziade et al., 2008; Hans et al., 2004) and it has a validated Spanish adaptation (De la Peña, 2002; Ulloa, 2006). Parents and children from both the HR group and control group were interviewed separately with this semi-structured interview, which was administered by a psychologist trained in its use and in the clinical assessment of children and adolescents.
- Socio-economic status of the sample was estimated with the Hollingshead Redlich scale (De la Peña, 2002; Hollingshead and Redlich, 1958; Ulloa, 2006), which was administered by the clinician to parents.
- Psychopathological symptomatology was evaluated using the Conners' Parent Rating Scales (CPRS-48) (Conners, 2000), this scale is often used to assess children's behavior in subjects from 3 to 17 years, and it also has a validated Spanish version. Parents responded to 48 items (each scored between 0 = the behavior evaluated never happens and 3 = the behavior evaluated always happens), which are divided into six subscales: conduct problems, learning problems, psychosomatic behavior, hyperactivity problems, anxiety, and hyperactivity index. The results are given in T scores, with an average of 50 and a standard deviation of 20.
- The Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ), (Goodman, 2001). This is a questionnaire with good convergent validity (Hill and Hughes, 2007) designed to assess five areas: hyperactivity, behavioral problems, problems with peers, prosocial behavior and emotional problems. Parents respond to 25 questions about their children's behavior using a three-point Likert scale, where 0 means the absence of problems.
- The Premorbid Adjustment Scale, PAS (Cannon-Spoor et al., 1982) which assesses the functioning achieved in certain developmental goals at different life stages. Sociability and withdrawal, peer relationships, scholastic performance, adaptation to school and social-sexual functioning were the areas assessed with this scale which has often been used in other studies with HR populations (Shapiro et al., 2009).
- Prodromal schizophrenic symptoms were evaluated with the Semi-structured Interview for Prodromal Syndromes (SIPS) and scored on the Scale of Prodromal Symptoms (SOPS). The SOPS is a 19-item scale designed to assess the severity of prodromal symptoms via four subscales: positive, negative, disorganized and general symptoms (Miller et al., 2002). Each item is rated on a scale of zero (not present) to six (extreme or psychotic intensity). Items scored from 3 to 5 are considered prodromal. The studies have shown a reliability of 0.88 and an excellent positive predictive value, so SIPS/SOPS is defined as a good instrument to identify persons at high risk of psychosis (Lemos et al., 2006).

2.3. Neuropsychological assessment

A cognitive battery was designed to assess the following cognitive domains: Intelligence, working memory, logical memory, verbal learning and memory, and executive functioning.

- Intelligence quotient (IQ) was assessed using the Spanish version of the Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition (WISC-IV) (Wechsler, 2003), which evaluates IQ in children of school age. The WISC-IV has four indexes: the Verbal Comprehension Index (VCI), which is a measure of verbal concept formation; the Perceptual Reasoning Index (PRI), which is a measure of non-verbal and fluid reasoning; the Working Memory Index (WMI), which assesses the ability to memorize new information, and manipulate it to produce some result or reasoning process; and the Processing Speed Index (PSI), which assesses the ability to process visual information quickly. The General Ability Index (GAI) derived from the VCI and PRI was used as an index of intelligence level, because previous literature has suggested that the WMI and PSI could be impaired in HR children (Myles-Worsley et al., 2007; O'Connor et al., 2009). The General Ability Index was therefore used as a more valid measure of fluid intelligence than full scale IQ (Flanagan and Kaufman, 2008).
- Working memory was evaluated with the WMI of the WISC-IV, using the scores obtained on Digits and Letter-Number Sequencing. The first task has two parts: the first is Digits-forward, where the subject must repeat a series of numbers in the same order as read by the examiner; the second is Digits-backward, which requires the subject to say in reverse order the digits that have been read by the examiner. In the letter-number sequencing task the examiner reads a list of letters and numbers and asks the subject to say first the numbers, from lowest to highest, and then the letters, in alphabetical order.
- Verbal memory and learning were evaluated using the TOMAL (Reynolds and Bigler, 2001). This is a battery designed to assess memory within the age range of 5 to 19 years. Two subtests of this battery were used: Selective Recall of Words, which provides a learning curve with an immediate and delayed memory score; and Story Recall, which provides an assessment of logical memory and requires the subject to listen to three different stories and to explain them to the examiner immediately (immediate recall) and twenty minutes later (delayed recall).
- Executive functions were assessed by number of categories, number of mistakes, number of perseverative errors and number of perseverations on the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Heaton et al., 1997), as well as via the interference part of the Stroop test (Golden, 1978). The WCST is a measure of executive function that requires planning strategies and cognitive flexibility in order to change the use of learned strategies. The interference part of the Stroop test measures the subject's ability to inhibit a predominant automatic response.

2.4. Statistical analysis

Categorical socio-demographic variables were analyzed using the chi-square test. To test the normality of the sample

distribution the Kolmogorov–Smirnov test was applied, together with the Levene test to assess the equality of variances. These two conditions were achieved in relation to neuropsychological variables, which were compared in the groups via MANOVA with the Bonferroni post-hoc test. Bonferroni correction for multiple comparisons was applied to avoid the presence of false positives. As the clinical variables did not satisfy these conditions, they were analyzed using a non-parametric test (Mann–Whitney *U* test). When the HR group was divided into two groups according to psychopathology, the comparison between the two HR groups and controls was analyzed via a new MANOVA analysis with Bonferroni correction for multiple comparisons. Clinical variables were again analyzed with non-parametric tests (Kruskal–Wallis and Mann–Whitney *U*). All analyzes were performed using the statistical package SPSS 15.0.

3. Results

3.1. Socio-demographic characteristics of the sample

Table 1 shows the gender, age and socio-economic status of HR children and controls. No significant differences in age, sex or socio-economic status were found between these two groups.

3.2. Psychiatric diagnosis in HR individuals

Eleven of 26 HR individuals (42.3%) were diagnosed with one or more DSM-IV axis I psychiatric disorders, these diagnoses were confirmed with the K-SADS-PL interview. Nine HR subjects (34.6%) had a current diagnosis of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD), one (3.8%) was diagnosed with generalised anxiety disorder and one was classified as a case of anorexia nervosa (not currently undernourished). Comorbidity (one conduct disorder and one anxiety disorder) was present in 7.7% of subjects with a current disorder. None of the HR children were undergoing pharmacological treatment. None of the control subjects had been diagnosed with any psychiatric disorder.

3.3. Differences between HR children with ADD, HR children without ADD and controls

In order to analyze whether the difference between HR subjects and controls was due entirely to a diagnosis of ADD, the sample of HR subjects was divided into two groups: HR children with ADD (HR-ADD) and HR children without ADD (HR-NADD). The clinical and neuropsychological results are shown in Tables 2 and 3.

Table 1
Socio-demographic variables in high-risk (HR) children and controls.

	HR N=26 (Mean+SD)	Controls N=20 (Mean+SD)	χ^2/t	p-value
Gender: male	16 (61.53%)	12 (60%)	0.011	0.916
Age	11.65 + 3.12	11.75 + 3.19	0.011	0.919
Socio-economic status	2.3 + 1.1	2.6 + 0.99	0.812	0.372

3.3.1. Clinical variables

Significant differences were found between the three groups on the SOPS. Specifically, the HR-ADD group obtained the highest scores, controls the lowest scores, and the HR-NADD group intermediate scores on the following subscales: negative, disorganized and total.

Scores on the CPRS-48 and SDQ also revealed significant differences between the three groups. Specifically, HR-ADD children scored worse than HR-NADD children and controls on the following subscales: conduct problems, learning problems, hyperactivity index and emotional problems. However, no significant differences were found between HR-NADD children and controls in any of the other variables analyzed.

Finally, the HR-ADD group obtained worse scores on the subscales of scholastic performance and total score of the premorbid adjustment scale. Regarding the total score, differences were found between HR-ADD children and controls, but not between the HR-NADD and control groups.

3.3.2. Neuropsychological variables

Cognitive assessment with the WISC-IV scales showed significant differences between controls and both subgroups of HR children (HR-ADD and HR-NADD). Although the p value for PSI was 0.030, which was not statistically significant when Bonferroni correction for multiple comparisons was applied, significant differences were observed on the Verbal Comprehension Index, Perceptual Reasoning Index, Working Memory Index and GAI.

In contrast, no such differences were found between HR-ADD and HR-NADD children. Results of WISC-IV are shown in Fig. 1.

Similar results were obtained by the different groups on the verbal memory test, while in logical memory the HR-ADD and HR-NADD subgroups performed worse than controls on both immediate and delayed recall. These differences were not found between HR-ADD and HR-NADD children, and no significant differences were found between the three groups on the verbal learning tests.

Taking into account the differences between groups in the GAI, a new MANOVA analysis was performed with GAI as a covariate. No significant differences were found between the groups in logical memory and learning tests.

Regarding, executive functions, neither the WCST nor the Stroop test revealed any differences between the groups.

3.4. Differences between whole HR sample and controls

In order to analyze the differences between the whole HR group and the control group, a new analysis was performed.

3.4.1. Clinical variables

As compared with controls, HR subjects scored higher on the negative ($U=135.0$; $p=0.001$), disorganized ($U=82.0$; $p<0.001$) and total subscales ($U=75.0$; $p<0.001$) of the SOPS.

HR subjects also scored higher on the behavioral problem subscale ($U=106.0$; $p=0.002$) and hyperactivity index ($U=119.0$; $p=0.007$) of the CPRS-48. No other differences were found on the remaining CPRS-48 subscales, or on the SDQ.

Finally, as compared with controls, HR subjects showed worse scholastic performance ($U=55.00$; $p<0.001$) and a lower global score ($U=108.0$; $p=0.002$) on (PAS).

Table 2
Clinical results in high-risk children with ADD (HR-ADD), high-risk children without ADD (HR-NADD) and controls.

Scale	Subscale	HR-ADD (Mean ± SD)	HR-NADD (Mean ± SD)	Controls (Mean ± SD)	K-W chi square	p-value	
SOPS	Positive	0.09 ± 0.3	0 ± 0	0 ± 0	3.18	0.204	
	Negative	0.9 ± 0.53	0.4 ± 0.5	0.1 ± 0.3	16.01	<0.001	HR-ADD > HR-NADD** = C
	Disorganised	2.36 ± 0.5	0.73 ± 0.76	0.1 ± 0.3	30.91	<0.001	HR-ADD > HR-NADD** > C*
	General	0.36 ± 0.67	0.06 ± 0.25	0 ± 0	6.72	0.035	
	Total	3.72 ± 0.78	1.2 ± 1.14	0.25 ± 0.44	29.68	<0.001	HR-ADD > HR-NADD** > C*
PAS	Sociability	1.33 ± 1.5	0.73 ± 0.96	0.80 ± 0.95	1.12	0.570	
	Peer relationships	1.22 ± 1.20	0.73 ± 1.03	0.70 ± 0.86	1.42	0.491	
	School performance	3.88 ± 1.83	3.2 ± 0.86	1.5 ± 0.88	21.21	<0.001	C > HR-ADD** = HR-NADD
	School adaptation	0.44 ± 1.03	0.26 ± 0.71	0.2 ± 0.61	0.77	0.681	
CPRS-48	Total	14.44 ± 11.53	8.66 ± 4.79	5.15 ± 3.64	11.41	0.003	HR-NADD = C > HR-ADD*
	Conduct problems	64.55 ± 14.18	51.64 ± 7.43	46.05 ± 7.38	12.61	0.002	HR-ADD > HR-NADD* = C
	Learning problems	77.55 ± 20.20	52.78 ± 8.16	50.50 ± 10.71	11.16	0.004	HR-ADD > HR-NADD* = C
	Psychosomatic	63.88 ± 30.82	60.42 ± 19.81	48.30 ± 9.41	5.28	0.071	
	Hyperactivity	60.88 ± 14.55	51 ± 10.19	47.95 ± 9.01	5.32	0.07	
SDQ	Anxiety	58.88 ± 11.91	51.28 ± 7.81	49.75 ± 7.27	4.36	0.113	
	Hyperactivity index	74.88 ± 16.21	50.57 ± 8.48	47.35 ± 7.77	15.47	<0.001	HR-ADD > HR-NADD** = C
	Hyperactivity	5.11 ± 2.84	2.83 ± 2.85	2.47 ± 2.16	6.28	0.043	
	Behavioural problems	6.44 ± 2.45	6.58 ± 2.31	7.42 ± 2.34	7.41	0.025	
	Problems with peers	3 ± 2.06	2.33 ± 2.83	1.68 ± 2.08	3.17	0.205	
	Prosocial behaviour	2.77 ± 1.78	0.66 ± 0.77	1.21 ± 1.35	1.43	0.488	
	Emotional problems	3.33 ± 1.41	2.25 ± 1.81	1.57 ± 1.26	8.39	0.015	HR-ADD > HR-NADD* = C

*p < 0.05 (Mann–Whitney U). Bonferroni correction for multiple comparisons applied.

**p = 0.001 (Mann–Whitney U) Bonferroni correction for multiple comparisons applied.

CPRS-48: Conners' Parent Rating Scales; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire; PAS: Premorbid Adjustment Scale; SOPS: Scale of Prodromal Symptoms (SOPS).

3.4.2. Neuropsychological variables

The WISC-IV revealed significant differences between the groups on three of its four indexes. Specifically, HR subjects had a worse Verbal Comprehension Index, Perceptual Reasoning Index and Working Memory Index as compared with controls. These differences were also observed in the General Ability Index. The results obtained by each group on the WISC-IV are shown in Table 1.

The evaluation of verbal memory revealed that HR children performed poorly on the logical memory task, for both immediate and delayed recall.

No significant differences were found on the verbal learning test. Taking into account these results, a MANOVA analysis was again performed with GAI as covariate and HR children still performed poorly on the delayed logical memory task ($F = 5.841$; $p = 0.020$) and an important trend ($F = 3.941$; $p = 0.54$) was detected in immediate recall of logical memory.

Regarding executive functions, there were no significant differences between the HR and control groups for either the interference score of the Stroop test or the WCST variables

Table 3
Cognitive results in high-risk children with ADD (HR-ADD), high-risk children without ADD (HR-NADD) and controls.

Scale	Subscale	HR-ADD (Mean ± SD)	HR-NADD (Mean ± SD)	Controls (Mean ± SD)	F	p-value	
WISC-IV	VCI	88.09 ± 13.81	94.4 ± 12.22	111.25 ± 8.22	17.68	<0.001	C > HR-NADD** = HR-ADD
	PRI	88.09 ± 14.91	96.86 ± 12.98	108.65 ± 11.6	9.02	0.001	C > HR-NADD* = HR-ADD
	WMI	86.06 ± 11	92.46 ± 11.83	109.75 ± 12.19	17.11	<0.001	C > HR-NADD** = HR-ADD
	PSI	90.09 ± 15.78	98.73 ± 12.75	103.9 ± 12.24	3.82	0.030	
	GAI	83.09 ± 14.22	93 ± 12.22	110.7 ± 10.75	19.66	<0.001	C > HR-NADD** = HR-ADD
TOMAL	Logical memory immediate recall	9.27 ± 2.10	9.8 ± 3.02	13.05 ± 2.11	11.53	<0.001	C > HR-NADD** = HR-ADD
	Logical memory delayed recall	7.81 ± 4.23	9.13 ± 3.06	13.30 ± 2.05	14.44	<0.001	C > HR-NADD** = HR-ADD
	Verbal learning immediate recall	8.09 ± 2.46	10.06 ± 3.88	10.40 ± 2.94	1.98	0.150	
	Verbal learning delayed recall	11.63 ± 2.20	10.93 ± 1.90	11.55 ± 1.14	0.74	0.483	
WCST	Categories	5.25 ± 1.16	5.73 ± 0.45	5.64 ± 0.75	1.34	0.272	
	Errors	50.37 ± 11.74	54.40 ± 11.29	54.89 ± 6.24	0.688	0.508	
	Perseverative errors	49.62 ± 13.86	54.4 ± 7.27	54.36 ± 8.15	0.87	0.427	
	Perseverations	99.12 ± 20.72	106.26 ± 10.29	105.63 ± 12.54	0.81	0.455	
Stroop	Interference	52.22 ± 2.53	54.73 ± 5.57	54.2 ± 7.33	0.51	0.606	

*p < 0.05 Bonferroni correction for multiple comparisons applied.

**p ≤ 0.001 Bonferroni correction for multiple comparisons applied.

WISC-IV: Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition; VCI: Verbal Comprehension Index; PRI: Perceptual Reasoning Index; WMI: Working Memory Index; PSI: Processing Speed Index; GAI: General Ability Index; WCST: Wisconsin Card Sorting Test.

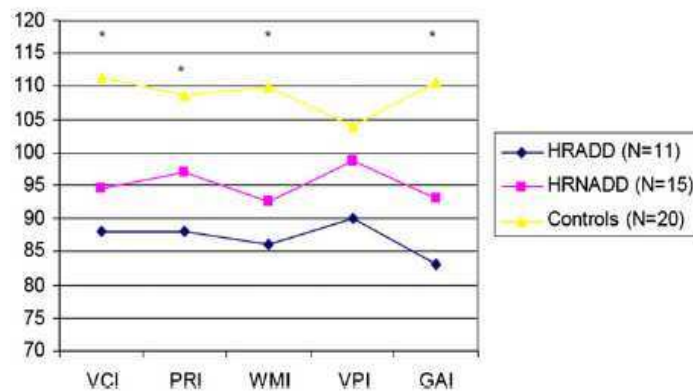


Fig. 1. WISC-IV results in the three groups: high-risk children with ADD (HR-ADD), high-risk children without ADD (HR-NADD) and controls. * Differences between HR-ADD and controls and HR-NADD and controls.

analyzed. The results of cognitive assessment are shown in Table 4.

4. Discussion

4.1. Psychiatric diagnosis in HR individuals

The results indicate that compared to control subjects, HR children and adolescents had increased rates of axis I diagnoses and higher scores on psychopathological scales. Among axis I diagnoses, the most prevalent were externalizing disorders such as ADHD. These findings support previous reports (Keshavan et al., 2008; Maziade et al., 2008; Ross and Compagnon, 2001) of psychopathology rates between 54 and 70% in child and adolescent HR samples. Interestingly, two of these (Keshavan et al., 2008; Ross and Compagnon, 2001) also found elevated rates of externalizing disorders, specifically ADHD. In the present study, HR subjects scored higher than controls on behavioral problems and premorbid adjustment. This is consistent with data from the review by Niemi et al. (2003), who concluded that the most common developmental abnormalities found in high-risk studies were poor social adjustment and behavioral problems.

4.2. Differences between HR children with ADD, HR children without ADD and controls

Our results showed clinical differences between HR-ADD, HR-NADD and controls in prodromal symptoms, behavioral scales and premorbid adjustment. Specifically, and as expected, HR-ADD children had higher scores on prodromal symptomatology than did HR-NADD subjects and controls according to the negative, disorganized and total SOPS subscales. This could be due to the fact that attentional difficulties and behavioral inhibition are captured by the negative and disorganized subscales of the SOPS in terms of social competence and attentional problems. However, no differences were found on the SOPS positive subscale. These results partially support the findings of Keshavan et al. (2003), who divided their HR sample into three subgroups: HR subjects with ADHD, HR subjects with axis-I pathology but not ADHD, and HR subjects with no pathology. The HR subjects were assessed using two of the Chapman psychosis-proneness scales (perceptual aberration and magical ideation), which have been observed to have predictive ability for future psychosis (Chapman et al., 1994). The results showed that HR children with ADHD scored higher on the perceptual aberration and magical ideation scales than did HR children with no psychopathology and healthy controls.

Table 4
Cognitive results in high-risk children (HR) and controls.

Scale	Subscale			F	p-value	
WISC-IV	VCI	92.08 ± 12.94	111.25 ± 8.22	33.380	<0.001	C>HR
	PRI	93.5 ± 14.12	108.65 ± 11.6	15.135	<0.001	C>HR
	WMI	89.76 ± 11.71	109.75 ± 12.19	31.760	<0.001	C>HR
	PSI	95.08 ± 14.48	103.9 ± 12.24	4.784	0.034	
	GAI	89.15 ± 13.62	110.7 ± 10.75	33.780	<0.001	C>HR
TOMAL	Logical memory immediate recall	9.58 ± 2.64	13.05 ± 2.11	23.138	<0.001	C>HR
	Logical memory delayed recall	8.58 ± 3.59	13.30 ± 2.05	27.563	<0.001 ⁺	C>HR
	Verbal learning immediate recall	9.23 ± 3.44	10.40 ± 2.94	1.474	0.231	
	Verbal learning delayed recall	11.23 ± 2.02	11.55 ± 1.14	0.397	0.532	
WCST	Categories	5.56 ± 0.79	5.73 ± 0.73	0.525	0.473	
	Errors	53 ± 11.35	54.89 ± 6.24	0.422	0.519	
	Perseverative errors	52.74 ± 10.01	54.37 ± 8.16	0.324	0.572	
	Perseverations	103.78 ± 14.71	105.63 ± 12.54	0.188	0.667	
Stroop	Interference	53.79 ± 4.76	54.2 ± 7.33	0.050	0.825	

Bonferroni correction for multiple comparisons applied.

⁺Still significant with GAI as covariant.

WISC-IV: Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition; VCI: Verbal Comprehension Index; PRI: Perceptual Reasoning Index; WMI: Working Memory Index; PSI: Processing Speed Index; GAI: General Ability Index; WCST: Wisconsin Card Sorting Test.

Returning to the present study, more behavioral problems were also detected among HR-ADD children compared to HR-NADD subjects and controls. This was an expected result since the sample was divided into two sub-samples based on the existence of an externalizing disorder. Previous research has shown that people with externalizing disorders have more conduct and emotional problems than do control subjects (Daviss, 2008; Rommelse et al., 2009). Our study also showed the HR-ADD subgroup to have higher scores on the PAS compared with HR-NADD children or controls. To our knowledge, there are no published studies about differences in PAS scores between HR-ADD, HR-NADD and a control sample.

With regard to neuropsychological performance, the cognitive assessment found significant differences in VCI, PRI, WM and GAI between HR-ADD and controls and between HR-NADD and controls, but not between HR-ADD and HR-NADD. Thus, neuropsychological performance seems to be quite similar in the two HR groups, and appears to be unrelated to clinical diagnosis. As mentioned earlier, Oner and Munir (2005) also analyzed cognitive domains in a HR sample with and without ADD, and only observed significant differences between the two groups in terms of performance IQ score. Our results offer additional evidence that HR children have impaired cognitive performance compared to controls, independent of the existence of a DSM-IV diagnosis of ADHD and of high clinical subscale scores.

4.3. Differences between HR groups and controls

In our study we found higher scores among HR children than controls on the negative, disorganized and total subscales of the SOPS. These findings partially support some studies (Keshavan et al., 2008; Owens and Johnstone, 2006) which have suggested that pre-illness symptomatology may help identify subgroups at enhanced high risk for psychosis. However, these results are not specific to schizophrenia and have also been observed in offspring of subjects with other psychiatric disorders such as bipolar disorder (Chang et al., 2000), or major depression (Lieb et al., 2002).

Cognitive assessment revealed significant differences between HR children and controls on the majority of cognitive domains evaluated: intelligence, working memory, verbal memory and learning. Regarding intelligence, HR children obtained lower scores than controls on three WISC-IV indexes (VCI, PRI and WMI), as well as on the General Ability Index. These results are consistent with previous studies reporting lower scores in children at high risk of schizophrenia than in controls (Biederman et al., 2006; Niemi et al., 2003; Seidman et al., 2006). In fact, the study by Ott et al. (1998), which compared children at risk for schizophrenia, children at risk for affective disorder and a normal control group, observed lower IQ scores in children at high risk for schizophrenia at age 9 compared to the other two groups. Moreover, some studies have found an association between lower IQ and risk for schizophrenia (Biederman et al., 2006; Kremen et al., 1998; Reichenberg et al., 2006).

With regard to verbal memory and learning, the present study found lower scores on logical memory tests. These results were also observed in the study by Cosway et al. (2000), who reported significant differences between HR and control groups on logical memory tests. In addition, when this author divided the sample into subjects with and without psychotic symptoms the only two cognitive domains found to

differentiate between the two groups were IQ and logical memory. Taking into account that 42.3% of our HR sample has ADHD, the results of these cognitive areas could be influenced by the clinical diagnosis. Oie et al. (1999) reported impaired scores in working memory in an ADHD sample compared to schizophrenia subjects. Only one study has been found relating to verbal memory in an ADHD sample, Loge et al. (1990), which observed significant difficulties in this cognitive area in the ADHD sample compared to controls.

4.4. Limitations and strengths

One of the main limitations of the study is the small sample size. People with schizophrenia usually have a lower reproductive rate than the general population (Maccabe et al., 2009), and this is why we used first-degree relatives (children and siblings); however, this still yielded a small group of HR subjects. Another limitation was that the clinical and cognitive assessment was not conducted in a blind fashion. Additionally, birth histories of HR and controls samples were not collected, which could have been interesting in order to detect organic deficits affecting test scores.

Among the strengths of the study it should be noted that this is the first study to investigate both clinical and neuropsychological characteristics of children and adolescents at high risk for schizophrenia compared to healthy controls, analyzing the influence of diagnosis on clinical symptoms and cognitive assessment. Moreover, there are no published studies analyzing prodromal symptoms in genetic HR samples using the SOPS, an instrument with good specificity and sensitivity for the assessment and detection of prodromal patients.

4.5. Conclusion

In conclusion, the present study shows that HR children had elevated rates of prodromal symptomatology, psychopathology and psychiatric diagnosis, especially ADHD, compared to normal controls. Moreover, the HR sample had more cognitive difficulties in IQ, working memory, and logical memory than did controls. When the HR sample was divided into two groups in order to analyze the influence of ADHD on the neuropsychological performance of subjects, the results showed some clinical differences, but not significant cognitive ones, between HR-ADD and HR-NADD. Thus HR groups seem to have a similar cognitive pattern that is common to both subgroups and independent of the clinical diagnosis.

Future research is needed to identify specific cognitive and neuropsychological markers that would predict later onset of schizophrenia and help define clinical groups at enhanced risk.

Role of funding source

This study was supported by a grant from ISCIII (Ministry of Health, Spain) and a grant from Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBER-SAM. These institutions had no further role in the study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication.

Contributions

The contributions of each author to the paper are the following: Dr. E. de la Serna designed the current study. All authors contributed to the acquisition of data. Dr. I. Baeza and Dr. E. de la Serna managed the

literature searches. Dr. E. de la Serna and Dr. J. Castro undertook the statistical analysis. Dr. E. de la Serna wrote the first draft of the manuscript. Dr. I. Baeza and Dr. J. Castro contributed to the earlier versions of the manuscript. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

Conflict of interest

Elena de la Serna, Immaculada Baeza, Josep Toro, Susana Andrés, Olga Puig, Vanessa Sanchez-Guistau and Soledad Romero affirm that we have no conflicts of interest.

Prof. M. Bernardo received consulting fees from Bristol-Myers Squibb-Otsuka, Wyeth, Janssen-Cilag.

Dr. J. Castro has had the following relationships which may represent a conflict of interest:

Consultant: Eli Lilly and Pfizer.

Travel support: Eli Lilly.

Acknowledgements

Supported in part by the Government of Catalonia, DURSI (Departament d'Universitats, Recerca i Societat de la Informació) 2009SGR111.

References

- Amminger, G.P., Pape, S., Rock, D., Roberts, S.A., Squires-Wheeler, E., Kestenbaum, C., Erlenmeyer-Kimling, L., 2000. The New York High-Risk Project: comorbidity for axis I disorders is preceded by childhood behavioral disturbance. *J. Nerv. Ment. Dis.* 188, 751–756.
- Bearden, C.E., Rosso, I.M., Hollister, J.M., Sanchez, L.E., Hadley, T., Cannon, T.D., 2000. A prospective cohort study of childhood behavioral deviance and language abnormalities as predictors of adult schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 26, 395–410.
- Beck, L.H., Bransome Jr., E.D., Mirsky, A.F., Rosvold, H.E., Sarason, I., 1956. A continuous performance test of brain damage. *J. Consult. Psychol.* 20, 343–350.
- Biederman, J., Monuteaux, M.C., Mick, E., Spencer, T., Wilens, T.E., Silva, J.M., Snyder, L.E., Faraone, S.V., 2006. Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. *Psychol. Med.* 36, 167–179.
- Cannon, T.D., Kaprio, J., Lonnqvist, J., Huttunen, M., Koskenvuo, M., 1998. The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modeling study. *Arch. Gen. Psychiatry* 55, 67–74.
- Cannon-Spoor, H.E., Potkin, S.G., Wyatt, R.J., 1982. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 8, 470–484.
- Chang, K.D., Steiner, H., Ketter, T.A., 2000. Psychiatric phenomenology of child and adolescent bipolar offspring. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psych.* 39, 453–460.
- Chapman, L.J., Chapman, J.P., Kwapil, T.R., Eckblad, M., Zinser, M.C., 1994. Putatively psychosis-prone subjects 10 years later. *J. Abnorm. Psychology* 103, 171–183.
- Conners, K., 2000. Conners' Continuous Performance Test, CPT-II. MHS.
- Cosway, R., Byrne, M., Clafferty, R., Hodges, A., Grant, E., Abukmeil, S.S., Lawrie, S.M., Miller, P., Johnstone, E.C., 2000. Neuropsychological change in young people at high risk for schizophrenia: results from the first two neuropsychological assessments of the Edinburgh High Risk Study. *Psychol. Med.* 30, 1111–1121.
- Davalos, D.B., Compagnon, N., Heinlein, S., Ross, R.G., 2004. Neuropsychological deficits in children associated with increased familial risk for schizophrenia. *Schizophr. Res.* 67, 123–130.
- Davis, W.B., 2008. A review of co-morbid depression in pediatric ADHD: etiology, phenomenology, and treatment. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 18, 565–571.
- De la Peña, F., 2002. Interrater reliability of the Spanish version of the K-SADS-PL. *Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, Annual Meeting, Scientific Proceedings, NR Poster, vol. A35. San Francisco, CA, p. 96.*
- Dworkin, R.H., Lewis, J.A., Cornblatt, B.A., Erlenmeyer-Kimling, L., 1994. Social competence deficits in adolescents at risk for schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.* 182, 103–108.
- Erlenmeyer-Kimling, L., 2001. Early neurobehavioral deficits as phenotypic indicators of the schizophrenia genotype and predictors of later psychosis. *Am. J. Med. Genet.* 105, 23–24.
- Erlenmeyer-Kimling, L., Cornblatt, B., Golden, R., 1983. Early indicators of vulnerability to schizophrenia in children at high genetic risk. In: Guze, S.B., Earls, F.J., Barrett, J.E. (Eds.), *Childhood Psychopathology and Development*. Raven Press, New York, pp. 247–263.
- Erlenmeyer-Kimling, L., Cornblatt, B.A., Rock, D., Roberts, S., Bell, M., West, A., 1993. The New York High-Risk Project: anhedonia, attentional deviance, and psychopathology. *Schizophr. Bull.* 19, 141–153.
- Erlenmeyer-Kimling, L., Rock, D., Roberts, S.A., Janal, M., Kestenbaum, C., Cornblatt, B., Adamo, U.H., Gottesman, I.I., 2000. Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York High-Risk Project. *Am. J. Psychiatry* 157, 1416–1422.
- Fis, N.P., Cetin, F.C., Erturk, M., Erdogan, E., Dedeoglu, C., Yazgan, Y., 2008. Executive dysfunction in Turkish children at high risk for schizophrenia. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 17, 424–431.
- Fish, B., Kendler, K.S., 2005. Abnormal infant neurodevelopment predicts schizophrenia spectrum disorders. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 15, 348–361.
- Flanagan, D.P., Kaufman, A.S., 2008. *Essentials of WISC-IV Assessment*. TEA Ediciones, Madrid.
- Glatt, S.J., Stone, W.S., Faraone, S.V., Seidman, L.J., Tsuang, M.T., 2006. Psychopathology, personality traits and social development of young first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 189, 337–345.
- Golden, C.J., 1978. *Stroop color and word test*. Stoelting Co, Wood Dale (IL).
- Goodman, R., 2001. Psychometric properties of the strengths and difficulties questionnaire. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 40, 1337–1345.
- Gottesman, I.I., 1994. Schizophrenia epigenesis: past, present, and future. *Acta Psychiatr. Scand., Suppl.* 384, 26–33.
- Hans, S.L., Auerbach, J.G., Styr, B., Marcus, J., 2004. Offspring of parents with schizophrenia: mental disorders during childhood and adolescence. *Schizophr. Bull.* 30, 303–315.
- Heaton, R.K., Chelune, G.J., Talley, J.L., Kay, G., Curtiss, G., 1997. *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)*. TEA Ediciones, Madrid.
- Hill, C.R., Hughes, J.N., 2007. An examination of the convergent and discriminant validity of the strengths and difficulties questionnaire. *Sch. Psychol. Q.* 22, 380–406.
- Hollingshead, A.B., Redlich, F.C., 1958. *Social Class and Mental Illness*. Wiley, New York.
- Johnstone, E.C., Abukmeil, S.S., Byrne, M., Clafferty, R., Grant, E., Hodges, A., Lawrie, S.M., Owens, D.G., 2000. Edinburgh high risk study—findings after four years: demographic, attainment and psychopathological issues. *Schizophr. Res.* 46, 1–15.
- Johnstone, E.C., Cosway, R., Lawrie, S.M., 2002. Distinguishing characteristics of subjects with good and poor early outcome in the Edinburgh High-Risk Study. *Br. J. Psychiatry, Suppl.* 43, s26–s29.
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U., Flynn, C., Moreci, P., Williamson, D., Ryan, N., 1997. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children—present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 36, 980–988.
- Keshavan, M.S., Sujata, M., Mehra, A., Montrose, D.M., Sweeney, J.A., 2003. Psychosis proneness and ADHD in young relatives of schizophrenia patients. *Schizophr. Res.* 59, 85–92.
- Keshavan, M.S., Diwadkar, V.A., Montrose, D.M., Rajarethinam, R., Sweeney, J.A., 2005. Premorbid indicators and risk for schizophrenia: a selective review and update. *Schizophr. Res.* 79, 45–57.
- Keshavan, M., Montrose, D.M., Rajarethinam, R., Diwadkar, V., Prasad, K., Sweeney, J.A., 2008. Psychopathology among offspring of parents with schizophrenia: relationship to premorbid impairments. *Schizophr. Res.* 103, 114–120.
- Krabbendam, L., van Os, J., 2005. Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence—conditional on genetic risk. *Schizophr. Bull.* 31, 795–799.
- Kremen, W.S., Buka, S.L., Seidman, L.J., Goldstein, J.M., Koren, D., Tsuang, M.T., 1998. IQ decline during childhood and adult psychotic symptoms in a community sample: a 19-year longitudinal study. *Am. J. Psychiatry* 155, 672–677.
- Lemos, S., Vallina, O., Fernandez, P., Ortega, J.A., Garcia, P., Gutierrez, A., Bobes, J., Garcia, A., Miller, T., 2006. Predictive validity of the Scale of Prodromal Symptoms (SOPS). *Actas Esp. Psiquiatr.* 34, 216–223.
- Lieb, R., Isensee, B., Hofler, M., Pfister, H., Wittchen, H.U., 2002. Parental major depression and the risk of depression and other mental disorders in offspring: a prospective-longitudinal community study. *Arch. Gen. Psychiatry* 59, 365–374.
- Loge, D.V., Staton, R.D., Beatty, W.W., 1990. Performance of children with ADHD on tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 29, 540–545.
- Maccabe, J.H., Koupid, I., Leon, D.A., 2009. Lifetime reproductive output over two generations in patients with psychosis and their unaffected siblings: the Uppsala 1915–1929 Birth Cohort Multigenerational Study. *Psychol. Med.* 1–10.
- Maziade, M., Gingras, N., Rouleau, N., Poulin, S., Jomphe, V., Paradis, M.E., Merette, C., Roy, M.A., 2008. Clinical diagnoses in young offspring from eastern Quebec multigenerational families densely affected by schizophrenia or bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 117, 118–126.
- Miller, T.J., McGlashan, T.H., Rosen, J.L., Somjee, L., Markovich, P.J., Stein, K., Woods, S.W., 2002. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the structured interview for prodromal

- syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am. J. Psychiatry* 159, 863–865.
- Moreno, D., Moreno-Iniguez, M., Vigil, D., Castro-Fornieles, J., Ortuno, F., Gonzalez-Pinto, A., Parellada, M., Baeza, I., Otero, S., Graell, M., Aldama, A., Arango, C., 2009. Obstetric complications as a risk factor for first psychotic episodes in childhood and adolescence. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 18, 180–184.
- Myles-Worsley, M., Ord, L.M., Ngiralmu, H., Weaver, S., Blailes, F., Faraone, S.V., 2007. The Palau Early Psychosis Study: neurocognitive functioning in high-risk adolescents. *Schizophr. Res.* 89, 299–307.
- Niemi, L.T., Suvisaari, J.M., Tuulio-Henriksson, A., Lonnqvist, J.K., 2003. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophr. Res.* 60, 239–258.
- Niendam, T.A., Bearden, C.E., Rosso, I.M., Sanchez, L.E., Hadley, T., Nuechterlein, K.H., Cannon, T.D., 2003. A prospective study of childhood neurocognitive functioning in schizophrenic patients and their siblings. *Am. J. Psychiatry* 160, 2060–2062.
- O'Connor, M., Harris, J.M., McIntosh, A.M., Owens, D.G., Lawrie, S.M., Johnstone, E.C., 2009. Specific cognitive deficits in a group at genetic high risk of schizophrenia. *Psychol. Med.* 1–7.
- Oie, M., Sunde, K., Rund, B.R., 1999. Contrasts in memory functions between adolescents with schizophrenia or ADHD. *Neuropsychologia* 37, 1351–1358.
- Oner, O., Munir, K., 2005. Attentional and neurocognitive characteristics of high-risk offspring of parents with schizophrenia compared with DSM-IV attention deficit hyperactivity disorder children. *Schizophr. Res.* 76, 293–299.
- Ott, S.L., Spinelli, S., Rock, D., Roberts, S., Amminger, G.P., Erlenmeyer-Kimling, L., 1998. The New York High-Risk Project: social and general intelligence in children at risk for schizophrenia. *Schizophr. Res.* 31, 1–11.
- Owens, D.G., Johnstone, E.C., 2006. Precursors and prodromata of schizophrenia: findings from the Edinburgh High Risk Study and their literature context. *Psychol. Med.* 36, 1501–1514.
- Rapoport, J.L., Addington, A.M., Frangou, S., Psych, M.R., 2005. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol. Psychiatry* 10, 434–449.
- Reichenberg, A., Weiser, M., Caspi, A., Knobler, H.Y., Lubin, G., Harvey, P.D., Rabinowitz, J., Davidson, M., 2006. Premorbid intellectual functioning and risk of schizophrenia and spectrum disorders. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 28, 193–207.
- Reynolds, C.R., Bigler, E.D., 2001. TOMAL: test de memoria y aprendizaje. TEA Ediciones, Madrid.
- Risch, N., 1990. Linkage strategies for genetically complex traits. I. Multilocus models. *Am. J. Hum. Genet.* 46, 222–228.
- Rommelse, N.N., Altink, M.E., Fiers, E.A., Martin, N.C., Buschgens, C.J., Hartman, C.A., Buitelaar, J.K., Faraone, S.V., Sergeant, J.A., Oosterlaan, J., 2009. Comorbid problems in ADHD: degree of association, shared endophenotypes, and formation of distinct subtypes. Implications for a Future DSM. *J. Abnorm. Child Psychol.* 37 (6), 793–804.
- Ross, R.G., Compagnon, N., 2001. Diagnosis and treatment of psychiatric disorders in children with a schizophrenic parent. *Schizophr. Res.* 50, 121–129.
- Schubert, E.W., McNeil, T.F., 2007. Neurobehavioral deficits in young adult offspring with heightened risk for psychosis who developed schizophrenia-spectrum disorder. *Schizophr. Res.* 94, 107–113.
- Seidman, L.J., Giuliano, A.J., Smith, C.W., Stone, W.S., Glatt, S.J., Meyer, E., Faraone, S.V., Tsuang, M.T., Cornblatt, B., 2006. Neuropsychological functioning in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia and affective psychoses: results from the Harvard and Hillside Adolescent High Risk Studies. *Schizophr. Bull.* 32, 507–524.
- Shapiro, D.I., Marenco, S., Spoor, E.H., Egan, M.F., Weinberger, D.R., Gold, J.M., 2009. The Premorbid Adjustment Scale as a measure of developmental compromise in patients with schizophrenia and their healthy siblings. *Schizophr. Res.* 112, 136–142.
- Smith, C.W., Park, S., Cornblatt, B., 2006. Spatial working memory deficits in adolescents at clinical high risk for schizophrenia. *Schizophr. Res.* 81, 211–215.
- Ulloa, R.E., 2006. Interrater reliability of the Spanish version of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL). *Actas Esp. Psiquiatr.* 34, 36–40.
- van Os, J., Krabbendam, L., Myin-Germeys, I., Delespaul, P., 2005. The schizophrenia envirome. *Curr. Opin. Psychiatry* 18, 141–145.
- van Os, J., Rutten, B.P., Poulton, R., 2008. Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophr. Bull.* 34, 1066–1082.
- Wechsler, D., 1949. The Wechsler Intelligence Scale for Children. The Psychological Corporation, New York.
- Wechsler, D., 2003. Wechsler Intelligence Scale for Children-IV (WISC-IV). TEA Ediciones, Madrid.
- Weinberger, D.R., 1995. From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet* 346, 552–557.
- Wynne, L.C., Tienari, P., Nieminen, P., Sorri, A., Lahti, I., Moring, J., Naarala, M., Laksy, K., Wahlberg, K.E., Miettunen, J., 2006. I. Genotype-environment interaction in the schizophrenia spectrum: genetic liability and global family ratings in the Finnish Adoption Study. *Fam. Proc.* 45, 419–434.



Contents lists available at ScienceDirect

Schizophrenia Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/schres

Comparison between young siblings and offspring of subjects with schizophrenia: Clinical and neuropsychological characteristics

Elena de la Serna^{a,b,*}, Inmaculada Baeza^{a,b,c,d}, Susana Andrés^{a,b}, Olga Puig^b, Vanessa Sánchez-Guistau^b, Soledad Romero^b, Miguel Bernardo^{a,c,d,e}, Dolores Moreno^{a,f}, Ana Noguera^b, Josefina Castro-Fornieles^{a,b,c,e}

^a Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Spain

^b Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology, Institut Clínic de Neurociències, Hospital Clínic Universitari, Barcelona, Spain

^c Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer, IDIBAPS, Barcelona, Spain

^d Department of Psychiatry, Institut Clínic de Neurociències, Programa Esquizofrenia Clínic, Hospital Clínic Universitari, Barcelona, Spain

^e Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, Health Sciences Division, University of Barcelona, Spain

^f Unidad de Adolescentes, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 December 2010

Received in revised form 14 June 2011

Accepted 17 June 2011

Available online xxx

Keywords:

High risk

Schizophrenia

Cognition

Diagnosis

Child and adolescents

ABSTRACT

Introduction: High rates of psychopathology and worse performance in cognitive areas have been described in high risk (HR) first degree relatives of subjects with schizophrenia. The present study aimed to examine clinical and neuropsychological characteristics in two different groups of first degree relatives of patients with schizophrenia – one of siblings (HRs), and one of offspring (HRo) – and compare them with healthy controls (HC).

Methods: Participants were 30 HRo, 26 HRs and 33 HC, all aged between 7 and 16 years. Clinical and neuropsychological assessments were completed by all participants.

Results: No significant differences were observed between HR groups in DSM-IV diagnoses. The most prevalent diagnosis in both HR samples was attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) followed by oppositional defiant disorder and generalized anxiety disorder. Both HR groups obtained worse scores than HC on prodromal symptoms, premorbid adjustment and behavioral problem scales. In cognitive areas, HRo performed worse than HC on most WISC-IV index scores, logical memory, visual memory and perceptual organization, whereas HRs only performed worse in WISC-IV indexes, logical memory and perceptual organization. Most of these differences remained stable after controlling for ADHD. The comparison between HRo and HRs showed significant differences in prodromal symptoms and working memory after controlling for ADHD.

Conclusion: Similar abnormalities in HRo and HRs were found in relation to clinical and neuropsychological variables. Subtle differences were found between HR groups with HRo showing difficulties in more clinical and neuropsychological areas than HRs and HC. This suggests that, the specific kind of family relationship should to be taken into account in future HR research.

© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Schizophrenia is a seriously debilitating disease, and has a strong heritable component. It is widely considered to be the consequence of abnormal neurodevelopment (Weinberger, 1995), which suggests that the first signs of the disease may be present from the prenatal and childhood period up to adulthood. Genetic load has been proposed as the most consistent risk factor for schizophrenia and its heritability has been estimated to be as high as 80% (Cannon et al., 1998). This risk increases with the degree of genetic relationship. Thus, while in

monozygotic twins the risk is about 44–52%, in offspring of patients with schizophrenia it is about 9–10%, and in siblings 7–8% (McGue et al., 1983; Risch, 1990; Gottesman et al., 2010). For second and third degree relatives (first cousins, nephews–nieces and grandchildren) the risk decreases to 1–2% (McGue et al., 1983; Risch, 1990) while in the general population it is 1% (Gottesman, 1994).

High risk (HR) studies typically assess offspring and siblings of patients diagnosed with schizophrenia and, particularly with children and adolescent samples, are a good way to examine first indicators of the disorder (Niemi et al., 2003). These first indicators include clinical difficulties such as higher rates of psychopathology, behavioral problems, poor social adjustment and cognitive impairments such as low IQ, attentional problems and difficulties in verbal memory which are likely the result of an integration of neurodevelopmental (Murray and Lewis, 1987) and neurodegenerative mechanisms (DeLisi et al.,

* Corresponding author at: Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology, Hospital Clínic Universitari de Barcelona, C/ Villarroel, 170, Barcelona 08036, Spain. Tel.: +34 93 2279974; fax: +34 93 2279974.

E-mail address: eserna@clinic.ub.es (E. de la Serna).

1997; Lieberman, 1999) working together (Woods et al., 2005). Some HR studies have examined offspring and siblings together as a single group (Keshavan et al., 2003; Glatt et al., 2006; Klemm et al., 2006; de la Serna et al., 2010), while others have studied offspring samples (HRo) or sibling samples (HRs) separately. Studies of psychopathology in child and adolescent HRo have shown high rates of axis I disorders (54–60%) (Keshavan et al., 2008; Maziade et al., 2008). Specifically, DSM-IV diagnosis-based studies have observed attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in 7–40% of subjects, an anxiety disorder in 3–19.5%, and affective disorders, including depression and bipolar disorder, in 3–17% (Ross and Compagnon, 2001; Hans et al., 2004; Keshavan et al., 2008; Maziade et al., 2008). Methodological differences between studies related to subjects' age or clinical assessment may account for the wide range of prevalences.

With regard to HRs, only one study has investigated clinical symptoms rather than the frequency of disorders in this population. Bearden et al. (2000), in a cohort study, prospectively assessed language and behavioral problems in a sample of individuals with schizophrenia, unaffected siblings and individuals with no psychiatric diagnosis. They found higher rates of behavioral problems and subtle language difficulties in both subjects who later developed schizophrenia and their unaffected siblings. No DSM-IV diagnosis-based studies have been carried out with sibling samples.

Regarding cognition, HRo children and adolescents seem to have global neurocognitive abnormalities. Intelligence is one of the most studied areas, and different investigators have associated HRo children with lower scores on intelligence tests than controls (Kremen et al., 1998; Ott et al., 1998; Niemi et al., 2003; Reichenberg et al., 2006). Ott et al. (1998) followed for 26 years a broad sample of HRo for schizophrenia, HRo for affective disorder and a normal control group of individuals whose parents had no mental disorder. The results showed that IQ at age 9.7 was lower in HRo for schizophrenia than in HRo for affective disorder and the control group.

Other studies have also described HRo of patients with schizophrenia performing worse on immediate and delayed recall of verbal learning (Maziade et al., 2008), working memory (Davalos et al., 2004) and executive functions (Wolf et al., 2002; Fis et al., 2008). A complete review of cognitive deficits in HR samples can be found in Sitskoorn et al. (2004).

In HRs only two studies have been carried out with children and adolescents. Niendam et al. (2003) observed that children who later developed schizophrenia and their unaffected siblings had similar patterns of deficits in spatial reasoning, verbal knowledge, perceptual and motor speed and working memory. Groom et al. (2008) assessed a sample of 30 adolescents with schizophrenia, 36 adolescent HRs and 72 healthy controls, and found that HRs showed lower scores than healthy controls on IQ, immediate verbal memory, attention and verbal fluency. Adult studies with HRs have shown difficulties in verbal memory and learning (Egan et al., 2001; Groom et al., 2008; Skelley et al., 2008), verbal fluency (Egan et al., 2001; Groom et al., 2008), and working memory (Barrantes-Vidal et al., 2007).

The present study aimed to compare the similarities and differences between HRo and HRs regarding both clinical characteristics and neuropsychological impairment in two samples of first degree relatives (HRo and HRs) and healthy controls. We hypothesized that HRo would show higher frequencies of psychopathology, more clinical symptoms and worse performance on neuropsychological tests than HRs, but that both HR groups would differ from controls in all three areas.

2. Methods

2.1. Subjects

This research is an extension of a previous study that analyzed a sample of 11 offspring and 15 siblings of patients with schizophrenia.

The methodology of that study has already been described in detail (de la Serna et al., 2010).

Clinical groups were HR children who were offspring (N = 30) or siblings (N = 26) of patients diagnosed with schizophrenia. All patients (i.e. parents and siblings) had been diagnosed with schizophrenia according to DSM-IV criteria using a clinical interview administered by an expert child or adult psychiatrist. The healthy control group (HC) consisted of 33 children and adolescents who did not meet criteria for any psychiatric disorder and whose parents and siblings did not meet DSM-IV criteria for any psychotic disorder. Parents of both HR samples were asked about the psychiatric antecedents of the family including first and second degree relatives and any high risk subject had more than one relative with a psychotic disorder. All children and adolescents were aged between 7 and 16. Exclusion criteria for all groups were: a) IQ below 70 with impaired functioning; b) pervasive developmental disorder; c) neurological disorders, including history of head trauma with loss of consciousness; and d) problems with language comprehension. The three groups had similar age and sex.

HRo and HRs were recruited through the outpatient setting of both the adult Psychiatry Department and the Child and Adolescent and Psychiatry and Psychology Department of Hospital Clinic of Barcelona. HC were recruited from different schools in the same geographical areas.

The study was approved by the Ethics Committee of the institution. All parents or legal guardians and all participants older than twelve provided written informed consent.

2.2. Clinical assessment

Clinical assessment consisted of:

- Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Present and Lifetime version (K-SADS-PL). This interview is considered a reliable and valid instrument to assess present and lifetime diagnosis (Kaufman et al., 1997) and has been used in other HR studies (Hans et al., 2004; Keshavan et al., 2008; Maziade et al., 2008). Parents and children from both HR and control groups were interviewed separately with this semi-structured interview, which was administered by a psychologist trained in its use and in the clinical assessment of children and adolescents.
- SES of the sample was estimated with the Hollingshead Redlich scale (Hollingshead and Redlich, 1958) which was administered by the clinician to parents.
- Conners' Parent Rating Scales (CPRS-48) (Conners, 1989). This scale is often used to assess children's behavior in subjects from 3 to 17 years, and it also has a validated Spanish version. Parents responded to 48 items (each scored between 0 = the behavior evaluated never happens, and 3 = the behavior evaluated always happens), which are divided into six subscales: conduct problems, learning problems, psychosomatic behavior, hyperactivity problems, anxiety, and hyperactivity index. The results are given in T scores, with an average of 50 and a standard deviation of 10. Higher scores indicate higher clinical symptoms.
- The Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ), (Goodman, 2001). This is a questionnaire with good convergent validity (Hill and Hughes, 2007), designed to assess five areas: hyperactivity, behavioral problems, problems with peers, prosocial behavior and emotional problems. Parents respond to 25 questions about their children's behavior using a three-point Likert scale, where 0 means the absence of problems. Direct scores have been used as a clinical variable.
- The Premorbid Adjustment Scale (PAS) (Cannon-Spoor et al., 1982) which assesses the functioning achieved in certain developmental goals at different life stages. Sociability and withdrawal, peer relationships, scholastic performance, adaptation to school and social-sexual functioning were the areas assessed. This scale

has also been used in other studies with HR populations (Shapiro et al., 2009). Direct scores have been used as a premorbid adjustment variable.

- Prodromal schizophrenic symptoms were evaluated with the Semi-structured Interview for Prodromal Syndromes (SIPS) and scored on the Scale of Prodromal Symptoms (SOPS). The SOPS is a 19-item scale designed to assess the severity of prodromal symptoms via four subscales: positive, negative, disorganized and general symptoms (Miller et al., 2002). Each item is rated on a scale of zero (not present) to six (extreme or psychotic intensity). Items scored from 3 to 5 are considered prodromal. These instruments have been defined as a good way to identify persons at high risk of psychosis (Lemos et al., 2006).

2.3. Neuropsychological assessment

A cognitive battery was designed to assess the following cognitive domains: Intelligence, working memory, visual memory, verbal learning, logical memory, and executive functioning. All cognitive assessments were conducted by the same psychologist (E.S.).

- Intelligence quotient (IQ) was assessed using the Spanish version of the Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition (WISC-IV) (Wechsler, 2003), which evaluates IQ in children aged between 6 and 16. The WISC-IV has four indexes: the Verbal Comprehension Index (VCI), which is a measure of verbal concept formation; the Perceptual Reasoning Index (PRI), which is a measure of non-verbal and fluid reasoning; the Working Memory Index (WMI), which assesses the ability to memorize new information, and manipulate it to produce some result or reasoning process; and the Processing Speed Index (PSI), which assesses the ability to process visual information quickly. The General Ability Index (GAI) derived from the VCI and PRI was used as an index of intelligence level because previous literature has suggested that the WMI and PSI could be impaired in HR children (Myles-Worsley et al., 2007; O'Connor et al., 2009). The General Ability Index has therefore been used as a more valid measure of fluid intelligence than full scale IQ (Flanagan and Kaufman, 2008). The mean average of each index is 100 with a standard deviation of 15.
- Working memory was evaluated with the WMI of the WISC-IV, using the scores obtained on Digits and Letter-Number Sequencing. The first task has two parts: the first is Digits-forward, where the subject must repeat a series of numbers in the same order as read by the examiner; the second is Digits-backward, which requires the subject to say in reverse order the digits that have been read by the examiner. In the letter-number sequencing task the examiner reads a list of letters and numbers and asks the subject to first say the numbers, from lowest to highest, and then the letters, in alphabetical order.
- Verbal memory and learning were evaluated using the TOMAL (Reynolds and Bigler, 2001). This is a battery designed to assess memory within the age range of 5 to 19 years. Two subtests of this battery were used: Selective Recall of Words, which is a learning task with an immediate and delayed memory score; and Story Recall, which provides an assessment of logical memory and requires the subject to listen to three different stories and to repeat them to the examiner immediately (immediate recall) and twenty minutes later (delayed recall). The mean of both subtests is 10 and the standard deviation is 3.
- Visual Memory was assessed using the Visual Reproduction subtest of the Wechsler Memory Scale R (Wechsler, 1997) which measures the number of details of five geometric figures that patients remember both immediately after seeing them and 30 min later. Direct scores have been used for statistical analysis.
- Perceptual organization was assessed with the Rey Complex Figure Test. This is a task with two parts. First, the subject must copy a

complex figure, while the examiner progressively changes the color of the pencil used in order to see how the subjects organize the figure. The second part is a complex visual memory task where the subject must recall the figure after 3 min (Rey, 1964). Direct scores have been used for the analysis.

- Executive functions were assessed using both number of categories, number of mistakes, number of perseverative errors and number of perseverations on the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Heaton et al., 1997), as well as the interference part of the Stroop test (Golden, 1978). The WCST is a measure of executive function that requires planning strategies and cognitive flexibility in order to change the use of learned strategies. The interference part of the Stroop test measures the subject's ability to inhibit a predominant automatic response. T scores were used in both tests.

2.4. Statistical analysis

Categorical socio-demographic variables were analyzed using the chi-square test. To assure the normality of the sample distribution, neuropsychological variables were examined using the Kolmogorov-Smirnov test. The Levene test was also used with the same variables to assess the equality of variances. Neuropsychological variables were compared between the groups via MANCOVA, with the variables that differed between groups (SES and age) as covariates.

Clinical variables were first compared using a non-parametric test (Kruskal-Wallis and Mann-Whitney *U* test) and then via MANCOVA which allowed us to control the effect of variables differing between groups. Because the results were extremely similar, all analyses shown in the text and tables have been performed with parametric tests. In order to control the influence of clinical diagnosis of ADHD, a new MANCOVA was performed for both clinical and neuropsychological variables with ADHD as covariate. Post-hoc analysis was performed with the Bonferroni correction for multiple comparisons applied, in order to avoid the presence of false positives. All analyses were performed using the statistical package SPSS 15.0.

3. Results

3.1. Socio-demographic characteristics of the sample

Table 1 shows gender, age and socio-economic status of HRo, HRs and HC. No significant differences in gender were found between these three groups. However, differences in age were almost significant, and significant differences in SES were found with both HR groups having lower SES than HC. As a result, clinical and neuropsychological variables were analyzed via MANCOVA with SES and age as covariates.

3.2. Psychiatric diagnosis in HR subjects

As shown in Table 2, the percentages of DSM-IV diagnoses were higher in HRo (60%) than in HRs (50%), but differences were not

Table 1
Socio-demographic characteristics of high risk offspring (HRo), high risk siblings (HRs) and healthy controls (HC).

	HRo	HRs	HC	χ^2/t	p-value ^a
	N = 30	N = 26	N = 33		
	(Mean ± SD)	(Mean ± SD)	(Mean ± SD)		
Gender: Male	17 (56.7%)	17 (65.4%)	17 (51.5%)	1.151	0.562
Age	10.47 ± 3.11	12.07 ± 2.49	11.91 ± 2.93	2.786	0.067
Socio-economic status	21.03 ± 8.13	27.42 ± 12.39	34.84 ± 13.73	10.985	<0.001 ^b

^a Bonferroni correction for multiple comparisons applied.

^b HRo = HRs < HC.

Please cite this article as: de la Serna, E., et al., Comparison between young siblings and offspring of subjects with schizophrenia: Clinical and neuropsychological characteristics, Schizophr. Res. (2011), doi:10.1016/j.schres.2011.06.015

Table 2
DSM-IV diagnostics in high risk offspring (HRo) and high risk siblings (HRs).

DSM-IV disorder	HRo	HRs	χ^2	p-value ^a
	N = 30(%)	N = 26(%)		
Attention deficit/hyperactivity disorder	N = 14 (46.7%)	N = 9 (34.6%)	0.836	0.422
Oppositional defiant disorder	N = 5 (16.7%)	N = 2 (7.7%)	1.026	0.431
Anxiety disorder	N = 3 (10%)	N = 2 (7.7%)	0.034	1.000
Anorexia nervosa	N = 1 (3.3%)	N = 0 (0%)	0.882	1.000
No psychiatric disorder	N = 12 (40%)	N = 13 (50%) ^b	0.564	0.591

Comorbidity has been taken into account in the number of diagnoses.

^a Fisher's exact test.

^b One subject diagnosed with enuresis was excluded from the analysis.

statistically significant. In both groups the most prevalent diagnoses were attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD), oppositional defiant disorder (ODD) and generalized anxiety. No significant differences were detected between HRo and HRs in any specific DSM-IV diagnosis. Comorbidity was present in 16.7% of HRo and in 3.8% of HRs, which was not statistically significant ($\chi^2 = 1.951$; $p = 0.35$).

3.3. Differences between HRo, HRs and HC in clinical scales

There were significant global differences between the three groups (HRo, HRs and HC) on the Scale of Prodromal Symptoms (SOPS) positive ($F = 4.19$, $p = 0.019$), disorganized ($F = 6.81$, $p = 0.002$), general ($F = 9.01$, $p < 0.001$) and total ($F = 8.28$, $p = 0.001$) subscales. Scores on the PAS revealed lower premorbid adjustment in HRo and HRs than in HC. Specifically, significant differences were found in scholastic performance ($F = 10.01$, $p < 0.001$) and total score ($F = 7.45$, $p = 0.001$). In CPRS-48, significant differences were detected between HRo, HRs and HC on the learning problems ($F = 4.53$, $p = 0.014$) and hyperactivity index ($F = 6.10$, $p = 0.003$) subscales. Significant differences were also found between the three groups in behavioral problems ($F = 4.91$, $p = 0.010$) and total scores ($F = 4.87$, $p = 0.010$) of the SDQ.

Table 3
Clinical variables in high risk offspring (HRo), high risk siblings (HRs) and healthy controls (HC).

Scale	Subscale	HRo (N = 30) (Mean ± SD)	HRs (N = 26) (Mean ± SD)	HC (N = 33) (Mean ± SD)	Between groups comparisons p-value ^a		
					HRo vs HC	HRs vs HC	HRo vs HRs
SOPS	Positive	0.7 ± 1.68	0.15 ± 0.61	0.06 ± 0.24	0.020^b	1.000	0.079
	Negative	0.6 ± 0.75	0.92 ± 1.26	0.43 ± 0.81	1.000	0.303	0.923
	Disorganized	1.25 ± 1.4	1.38 ± 1.29	0.28 ± 0.58	0.026	0.002	1.000
	General	1.05 ± 1.7	0.38 ± 0.75	0.03 ± 0.17	< 0.001^b	0.158	0.037^b
	Total	3.6 ± 4.15	2.92 ± 2.46	0.81 ± 1.17	0.001^b	0.008	0.880
PAS	Sociability	1.11 ± 1.21	0.96 ± 1.21	0.96 ± 0.88	0.503	1.000	1.000
	Peer relationships	1.15 ± 1.15	0.88 ± 1.14	0.78 ± 0.89	1.000	1.000	1.000
	School performance	3.26 ± 1.48	2.69 ± 1.15	1.45 ± 0.87	< 0.001^b	0.011	0.338
	School adaptation	0.5 ± 1.03	0.46 ± 0.85	0.12 ± 0.48	0.563	0.615	0.335
	Total	6.03 ± 2.55	4.80 ± 2.82	3.00 ± 1.95	0.001^b	0.055	1.000
CPRS-48	Conduct problems	53.44 ± 17.21	47.00 ± 12.77	45.93 ± 6.58	0.072	0.702	0.295
	Learning problems	65.40 ± 17.84	58.11 ± 16.97	51.59 ± 10.43	0.011	0.435	1.000
	Psychosomatic	63.04 ± 23.84	62.88 ± 22.45	52.84 ± 13.13	0.210	0.173	1.000
	Hyperactivity	52.20 ± 10.78	54.23 ± 12.93	48.0 ± 8.3	0.275	0.119	1.000
	Anxiety	51.0 ± 15.27	53.65 ± 9.19	50.96 ± 8.12	1.000	0.937	1.000
SDQ	Hyperactivity index	60.32 ± 15.35	57.50 ± 15.73	47.96 ± 8.53	0.004	0.038	1.000
	Hyperactivity	4.45 ± 3.21	4.34 ± 2.70	2.29 ± 2.17	0.209	0.052	1.000
	Prosocial behavior	7.04 ± 2.25	7.34 ± 2.08	7.51 ± 2.26	1.000	1.000	1.000
	Problems with peers	2.00 ± 1.79	2.30 ± 2.49	1.32 ± 1.78	1.000	0.529	0.866
	Emotional problems	2.54 ± 2.16	2.34 ± 2.34	1.22 ± 1.31	0.166	0.205	1.000
Behavioral problems	Behavioral problems	3.08 ± 2.46	2.69 ± 1.49	1.22 ± 1.17	0.022	0.037	1.000
	Total	12.08 ± 7.51	11.56 ± 6.27	6.09 ± 3.87	0.065	0.015	1.000

CPRS-48: Conners' Parent Rating Scales; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire; PAS: Premorbid Adjustment Scale; SOPS: Scale of Prodromal Symptoms (SOPS).

^a p-value after the application of Bonferroni correction for multiple comparisons.

^b Statistical significance remains stable after controlling for ADHD $p < 0.05$.

Table 3 shows differences in symptoms assessed with clinical scales between HRo, HRs and HC.

3.3.1. Clinical differences between HRo and HC

Specifically, HRo obtained higher scores than HC on positive, disorganized, general and total subscales of the SOPS. Premorbid adjustment was significantly lower in HRo than in HC in school performance and total score on the PAS. Regarding CPRS-48, significant differences were found between HRo and HC in learning problems and hyperactivity index. Moreover, SDQ showed higher scores in behavioral problems in HRo than HC. Taking into account the most prevalent psychiatric diagnosis, ADHD, and its influence on clinical and neuropsychological variables (Rommelse et al., 2009; Taylor, 2009; Gau and Shang, 2010; Nyman et al., 2010), a new statistical analysis was performed adding ADHD diagnosis as a covariate. The results showed that HRo children still obtained lower scores than HC on positive ($p = 0.025$), general ($p = 0.001$) and total ($p = 0.012$) subscales of the SOPS and on and school performance ($p = 0.007$) and total score ($p = 0.017$) of the PAS.

3.3.2. Clinical differences between HRs and HC

HRs showed significant differences from HC on the disorganized and total subscales of the SOPS. Regarding premorbid adjustment, and as observed in HRo, significant differences were found between HRs and HC in school performance. CPRS-48 showed higher scores on hyperactivity index in HRs than in HC. SDQ revealed significant differences between HRs and HC in the behavioral problems subscale and total score of SDQ. When controlling for ADHD, no significant differences were found between HRs and HC.

3.3.3. Clinical differences between HRo and HRs

The comparison between both HR groups showed that HRo obtained higher scores than HRs in the general subscale of the SOPS. These differences remained stable ($p = 0.034$) after controlling for ADHD. No other significant differences were found between HR groups on clinical scales.

Please cite this article as: de la Serna, E., et al., Comparison between young siblings and offspring of subjects with schizophrenia: Clinical and neuropsychological characteristics, Schizophr. Res. (2011), doi:10.1016/j.schres.2011.06.015

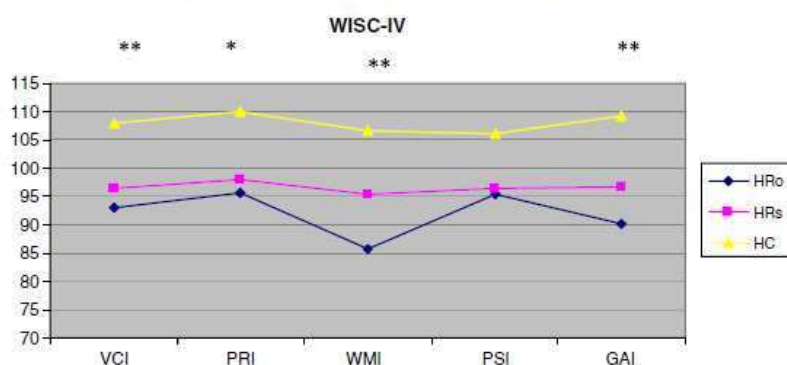


Fig. 1. Performance on WISC-IV of HRo, HRs and HC. WISC-IV: Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition; VCI: Verbal Comprehension Index; PRI: Perceptual Reasoning Index; WMI: Working Memory Index; PSI: Processing Speed Index; GAI: General Ability Index; ** global differences between the three groups $p < 0.001$, * global differences between the three groups $p < 0.05$.

3.4. Differences between HRo, HRs and controls in neuropsychological variables

Regarding cognition, WISC-IV revealed significant differences between the three groups on three of its four indexes, specifically the Verbal Comprehension Index ($F = 10.61$, $p < 0.001$), Perceptual Reasoning Index ($F = 3.97$, $p = 0.023$), Working Memory Index ($F = 15.05$, $p < 0.001$) and GAI ($F = 10.75$, $p < 0.001$). In logical memory, significant differences between the three groups were found on immediate ($F = 7.51$, $p = 0.001$) and delayed ($F = 8.04$, $p = 0.001$) recall. In visual memory, significant differences were only found on immediate recall of visual memory ($F = 6.42$, $p = 0.003$), and not on delayed recall ($F = 1.53$, $p = 0.223$). Finally, the Rey Complex Figure Test showed significant differences between HRo, HRs and HC in the copy of the figure ($F = 5.58$, $p = 0.005$) and on delayed recall ($F = 8.15$, $p = 0.001$). Regarding executive functions, no significant differences were observed between groups.

Fig. 1 and Table 4 show the results of HRo, HRs and HC in WISC-IV and other neuropsychological tests.

3.4.1. Neuropsychological differences between HRo and HC

HRo obtained lower scores than HC on the VCI, PRI, WMI and GAI of the WISC IV. On verbal memory, HRo showed significant difficulties in immediate and delayed recall of logical memory. Moreover, HRo performed more poorly than HC on immediate recall of visual memory and showed significant impairments in perceptual organization (copy and delayed recall of Rey Complex Figure). No significant differences were found between HRo and HC in executive functions. When the analysis was repeated with ADHD as covariate the results on VCI ($p = 0.002$), WMI ($p < 0.001$), GAI ($p = 0.002$), immediate ($p = 0.004$) and delayed recall of logical memory ($p = 0.023$), immediate recall of visual memory ($p = 0.022$) and delayed recall of Rey Complex Figure ($p = 0.008$) remained stable.

3.4.2. Neuropsychological differences between HRs and HC

Like HRo, HRs obtained lower scores than HC on VCI, WMI and GAI. Significant differences were also observed between HRs and HC both in immediate and delayed recall of logical memory as well as in delayed recall of complex figure. However, no significant differences were found

Table 4
Cognitive variables in HRo, HRs and HC.

Scale	Subscale	HRo (N = 30) (Mean ± SD)	HRs (N = 26) (Mean ± SD)	HC (N = 33) (Mean ± SD)	Between groups comparisons p-value ^a		
					HRo vs HC	HRs vs HC	HRo vs HRs
WISC-IV	VCI	93.03 ± 12.89	96.42 ± 14.46	108.00 ± 11.16	<0.001 ^b	0.003 ^b	0.761
	PRI	95.57 ± 14.97	97.92 ± 16.16	109.93 ± 12.03	0.023	0.181	1.000
	WMI	85.62 ± 12.24	95.46 ± 15.08	106.57 ± 11.91	<0.001 ^b	0.011	0.027 ^b
	PSI	95.28 ± 16.68	96.42 ± 12.88	106.03 ± 11.58	0.455	0.230	1.000
	GAI	90.07 ± 13.53	96.72 ± 14.88	109.16 ± 11.17	<0.001 ^b	0.009	0.303
TOMAL	Logical memory immediate recall	10.62 ± 2.06	9.76 ± 2.81	12.33 ± 2.757	0.016 ^b	0.001 ^b	1.000
	Logical memory delayed recall	9.44 ± 3.21	9.34 ± 3.28	12.21 ± 2.78	0.002 ^b	0.003 ^b	1.000
	Verbal learning immediate recall	9.10 ± 2.75	9.42 ± 3.60	10.15 ± 3.19	0.490	1.000	1.000
	Verbal learning delayed recall	11.03 ± 1.88	11.65 ± 1.71	11.54 ± 1.22	1.000	1.000	0.780
WMS-III	Visual memory Immediate recall	82.08 ± 18.73	91.57 ± 14.31	98.65 ± 8.15	0.002 ^b	0.210	0.153
	Visual memory Delayed recall	48.39 ± 25.39	57.84 ± 27.79	65.93 ± 20.85	0.261	0.891	1.000
Rey	Copy of complex figure	26.01 ± 7.55	30.59 ± 7.50	33.72 ± 3.90	0.004	0.209	0.317
	Delayed recall of complex figure	14.69 ± 7.85	17.34 ± 8.74	23.24 ± 6.50	0.002 ^b	0.003 ^b	1.000
WCST	Categories	4.95 ± 1.65	5.42 ± 0.98	5.40 ± 1.21	0.876	1.000	0.381
	Errors	48.91 ± 12.23	55.26 ± 13.79	53.00 ± 8.35	0.464	1.000	0.105
	Perseverative errors	50.66 ± 13.75	55.61 ± 11.95	52.91 ± 9.96	1.000	0.605	0.348
	Perseverations	50.12 ± 13.87	55.88 ± 12.10	52.78 ± 9.49	1.000	0.852	0.311
Stroop	Interference	53.66 ± 5.94	54.00 ± 4.91	52.12 ± 6.59	0.355	0.308	1.000

WISC-IV: Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition; VCI: Verbal Comprehension Index; PRI: Perceptual Reasoning Index; WMI: Working Memory Index; PSI: Processing Speed Index; GAI: General Ability Index; WMS-III: Wechsler Memory Scale-III; WCST: Wisconsin Card Sorting Test.

^a p-value after the application of Bonferroni correction for multiple comparisons.
^b Remains stable after controlling for ADHD, $p < 0.05$.

Please cite this article as: de la Serna, E., et al., Comparison between young siblings and offspring of subjects with schizophrenia: Clinical and neuropsychological characteristics, Schizophr. Res. (2011), doi:10.1016/j.schres.2011.06.015

in visual memory or executive functions. When a new MANOVA was conducted controlling for ADHD diagnosis, significant differences were still present in VCI ($p=0.025$). Differences between HRs and HC in immediate ($p=0.004$) and delayed recall ($p=0.023$) of logical memory and delayed recall of Rey complex figure ($p=0.012$) also remained stable.

3.4.3. Neuropsychological differences between HRo and HRs

When HRo and HRs were compared, significant differences were found in the WM index of the WISC-IV, this difference remained significant after controlling for ADHD ($p=0.027$).

4. Discussion

The main findings of the study are that both HRo and HRs subjects have a higher percentage of psychopathology, specifically ADHD, and more clinical symptoms and neuropsychological difficulties than HC. HRo and HRs have a similar pattern of clinical and cognitive difficulties, but HRo showed impairments in more clinical and neuropsychological areas than HRs. Moreover most of these differences remained stable after controlling for ADHD, the most prevalent diagnosis in both HR samples. The comparison between HRo and HRs showed significant differences in prodromal symptoms and working memory, and controlling for ADHD, diagnostic differences in prodromal symptoms were still present.

4.1. Psychiatric diagnosis in HR samples

Sixty percent of the HRo sample had some DSM-IV Axis I disorder, compared to 50% of HRs. Keshavan et al. (2008) observed similar percentages of psychopathology (60%) in a HRo sample. Contrary to our hypothesis, these differences were not statistically significant. It remains to be seen whether in future studies with larger samples this difference persists and reaches statistical significance.

In both HR groups the most prevalent diagnosis was ADHD, followed by ODD and generalized anxiety disorder. Other studies conducted with HRo (Ross and Compagnon, 2001; Hans et al., 2004; Keshavan et al., 2008) showed similar percentages of these disorders. To our knowledge, there have been no other studies about DSM-IV disorders in HRs children and adolescents.

4.2. Clinical characteristics of HRo, HRs and HC

HRo showed higher scores than HC on positive, disorganized, general and total subscales of the Scale of Prodromal Symptoms. Moreover, most of these differences remained stable after controlling for the most prevalent psychopathology, ADHD. To our knowledge no other studies with HRo children and adolescents used the SOPS. However, Ott et al. (2002) assessed positive, negative and global thought disorder with the Assessment of Thought, Language and Communication (TLC) scale, which includes some of the same variables as the positive and negative subscales of the SOPS. That study found that HRo who later developed schizophrenia in adulthood showed significant impairments in positive, negative and global thought disorder. Moreover, studies with clinical HR samples using SIPS/SOPS to assess prodromal states have associated a high risk of conversion to psychosis with some symptoms included in the positive (unusual thought content and suspicion/paranoia), disorganization (bizarre thinking) and general (sleep disturbances) subscales of SOPS (Yung and McGorry, 1996; Cannon et al., 2008; Yung, 2008; Ruhrmann et al., 2010).

In our study, HRo also had poorer premorbid adjustment than HC. Moreover, some of this difference remained stable when the analysis was repeated controlling for ADHD. These findings partially support a previous study conducted with 75 HRo adolescents and 82 matched HC which assessed premorbid adjustment with the PAS and found poorer premorbid adjustment in HRo than HC (Keshavan et al., 2008).

Clinical symptoms scales (CPRS-48 and SDQ) showed more learning problems and a higher hyperactivity index in HRo than HC. Although none of these remained stable after controlling for ADHD. Other studies conducted with HRo samples (Erlenmeyer-Kimling et al., 1993; Bearden et al., 2000; Carter et al., 2002) have shown greater attentional difficulties and disruptive school behavior, both of which are partially assessed in CPRS-48 and SDQ, and have been proposed as predictive variables of adult schizophrenia (Erlenmeyer-Kimling et al., 1993; Carter et al., 2002).

HRs only scored higher than HC on the disorganized, and total scores of the SOPS. No studies had examined prodromal symptoms in HRs. Clinical symptoms such as those detected by the SDQ were significantly higher in HRs than in HC. Bearden et al. (2000) assessed deviant behaviors and language problems in 72 individuals with schizophrenia, 63 unaffected siblings and 7941 subjects with no diagnosis and found that both variables were significantly higher in schizophrenia patients and their unaffected siblings at ages 4 and 7.

In our study, however, when the analysis was repeated controlling for ADHD, these significant differences were not found in either of the HR groups. This may be due to the fact that CPRS-48 and SDQ assess behavioral and hyperactivity difficulties that are clearly related to ADHD (Rommelse et al., 2009).

When we compared HRo to HRs, significant differences were only detected on the general subscale of the SOPS and this difference remained stable after controlling for ADHD. The general subscale of the SOPS assesses sleep disturbance, dysphoric mood, motor alterations and impaired tolerance to normal stress, some of which have been related to prodromal states (Shioiri et al., 2007; Ruhrmann et al., 2010). No other significant differences were found between the groups on clinical scales, although HRo had difficulties in more clinical areas than HRs.

4.3. Neuropsychological characteristics of HRo, HRs and HC

Regarding neuropsychological variables, HRo obtained lower scores than HC in VCI, PRI, WMI and GAI of the WISC-IV and most of these differences remained stable after controlling for ADHD. These results are consistent with other studies conducted with HRo (Ott et al., 1998; Oner and Munir, 2005; Fis et al., 2008; Maziade et al., 2009) which revealed impaired performance on intelligence assessments of HRo samples in comparison with healthy controls or HR children for other mental disorders. In respect to logical memory, HRo obtained lower scores than HC on immediate and delayed recall. Fewer studies have analyzed logical memory in HR samples and most of these analyzed HRo and HRs together (de la Serna et al., 2010). To our knowledge, no studies have investigated logical memory in HRo children and adolescents.

Lower scores were also detected in visual memory and perceptual organization in HRo compared to HC. Similar results were observed by Maziade et al. (2009) with the Rey Complex Figure. That study assessed 22 HRo of patients with schizophrenia, HRo of patients with bipolar disorder and 45 HC, and found significantly lower scores in both HR groups.

HRs also showed significantly lower scores than HC on VCI, WMI and GAI. These results support previous studies which have shown lower IQ in HRs than HC in adolescent and adult samples (Barrantes-Vidal et al., 2007; Groom et al., 2008). Most of these differences remained stable after controlling for ADHD, and were thus independent of that disorder. Moreover, significant differences were found between HRs and HC in logical memory. To our knowledge, only two studies have analyzed logical memory in HRs (Barrantes-Vidal et al., 2007; Skelley et al., 2008), both conducted with adults, and having inconclusive results. One of them showed logical memory impairments in HRs compared to healthy controls (Skelley et al., 2008), while the other (Barrantes-Vidal et al., 2007) found no significant differences between them. Additionally, studies with clinical HR

Please cite this article as: de la Serna, E., et al., Comparison between young siblings and offspring of subjects with schizophrenia: Clinical and neuropsychological characteristics, Schizophr. Res. (2011), doi:10.1016/j.schres.2011.06.015

samples have also found impairments in verbal memory (Pantelis et al., 2009).

No previous studies had compared HRo and HRs neuropsychologically. In the present one, significant differences were found between HRo and HRs on the WM index of the WISC-IV, with HRo obtaining lower scores than HRs. This difference was significant after controlling for ADHD. Difficulties in working memory have previously been described in adult and child HRo and adult HRs samples (Barrantes-Vidal et al., 2007; Chen et al., 2009; Nam et al., 2009).

4.4. Limitations and strengths

One of the main limitations of this study is the relatively small sample size for comparing percentages of psychopathology between the two HR groups. Another limitation is that the clinical and cognitive assessment was not conducted in a blind fashion.

Among the strengths it should be noted that this study aimed to compare clinical and neuropsychological characteristics in two different groups of first degree relatives of patients with schizophrenia (HRo and HRs). Moreover, no published studies have compared prodromal symptoms between HRo and HRs using the SOPS, an instrument with good specificity and sensitivity for the assessment and detection of prodromal patients.

5. Conclusion

There was a high prevalence of psychopathology in both HR samples, with ADHD being the most frequent disorder. Regarding clinical symptoms and cognition, both HR groups showed significant impairments in comparison with HC, and most differences remained stable after controlling for ADHD. Although both HR groups had similar difficulties in clinical and cognitive variables, some differences were found between them, with HRo showing more abnormalities than HRs.

These findings suggest that the degree of genetic relationship should be taken into consideration in future research into clinical symptoms and cognitive difficulties in HR subjects.

Role of funding source

This study was supported by a grant from ISCIII (Ministry of Health, Spain). This institution had no further role in the study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication.

Contributors

The contributions of each author to the paper are the following:
Dr. E. de la Serna designed the current study. All authors contributed to the acquisition of data. Dr. E. de la Serna managed the literature searches. Dr. E. de la Serna, Dr. I. Baeza and Dr. J. Castro undertook the statistical analysis. Dr. E. de la Serna wrote the first draft of the manuscript. Dr. I. Baeza and Dr. J. Castro contributed to the earlier versions of the manuscript. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

Conflict of interest

Elena de la Serna, Immaculada Baeza, Susana Andrés, Olga Puig, Vanessa Sanchez-Guistau, Ana Noguera, Dolores Moreno and Soledad Romero affirm that we have no conflicts of interest.

Prof. M. Bernardo received consulting fees from Bristol-Myers Squibb–Otsuka, Wyeth, and Janssen-Cilag.

Dr. J. Castro has had the following relationships which may represent a conflict of interest:

Consultant: Eli Lilly and Pfizer.
Travel support: Eli Lilly.

Acknowledgments

The authors of this report would like to thank the support of the Spanish Ministry of Health, Instituto de Salud Carlos III (IS PI 07/0066) and Catalonia Government, DIUE (Departament d'Innovació, Universitat i Empresa) 2009SGR1119 and 2009SGR1295.

References

- Barrantes-Vidal, N., Aguilera, M., Campanera, S., Fatjo-Vilas, M., Guitart, M., Miret, S., Valero, S., Fananas, L., 2007. Working memory in siblings of schizophrenia patients. *Schizophr. Res.* 95, 70–75.
- Bearden, C.E., Rosso, I.M., Hollister, J.M., Sanchez, L.E., Hadley, T., Cannon, T.D., 2000. A prospective cohort study of childhood behavioral deviance and language abnormalities as predictors of adult schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 26, 395–410.
- Cannon, T.D., Kaprio, J., Lonqvist, J., Huttunen, M., Koskenvuo, M., 1998. The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modeling study. *Arch. Gen. Psychiatry* 55, 67–74.
- Cannon, T.D., Cadenhead, K., Comblatt, B., Woods, S.W., Addington, J., Walker, E., Seidman, L.J., Perkins, D., Tsuang, M., McGlashan, T., Heinsen, R., 2008. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch. Gen. Psychiatry* 65, 28–37.
- Cannon-Spoor, H.E., Potkin, S.G., Wyatt, R.J., 1982. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 8, 470–484.
- Carter, J.W., Schulsinger, F., Parnas, J., Cannon, T., Mednick, S.A., 2002. A multivariate prediction model of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 28, 649–682.
- Chen, L.S., Rice, T.K., Thompson, P.A., Barch, D.M., Csernansky, J.G., 2009. Familial aggregation of clinical and neurocognitive features in sibling pairs with and without schizophrenia. *Schizophr. Res.* 111, 159–166.
- Conners, C.K., 1989. *Conners' Rating Scales*. Multi-Health Systems, Toronto, Ontario.
- Davalos, D.B., Compagnon, N., Heinlein, S., Ross, R.G., 2004. Neuropsychological deficits in children associated with increased familial risk for schizophrenia. *Schizophr. Res.* 67, 123–130.
- de la Serna, E., Baeza, I., Toro, J., Andres, S., Puig, O., Sanchez-Guistau, V., Romero, S., Bernardo, M., Castro-Fornieles, J., 2010. Relationship between clinical and neuropsychological characteristics in child and adolescent first degree relatives of subjects with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 116, 159–167.
- Delisi, L.E., Sakuma, M., Tew, W., Kushner, M., Hoff, A.L., Grimson, R., 1997. Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 74, 129–140.
- Egan, M.F., Goldberg, T.E., Gscheidle, T., Weirich, M., Rawlings, R., Hyde, T.M., Bigelow, L., Weinberger, D.R., 2001. Relative risk for cognitive impairments in siblings of patients with schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 50, 98–107.
- Erlenmeyer-Kimling, L., Cornblatt, B.A., Rock, D., Roberts, S., Bell, M., West, A., 1993. The New York High-Risk Project: anhedonia, attentional deviance, and psychopathology. *Schizophr. Bull.* 19, 141–153.
- Fis, N.P., Cetin, F.C., Erturk, M., Erdogan, E., Dedeoglu, C., Yazgan, Y., 2008. Executive dysfunction in Turkish children at high risk for schizophrenia. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 17, 424–431.
- Flanagan, D.P., Kaufman, A.S., 2008. *Essentials of WISC-IV Assessment*. TEA Ediciones, Madrid.
- Gau, S.S., Shang, C.Y., 2010. Executive functions as endophenotypes in ADHD: evidence from the Cambridge Neuropsychological Test Battery (CANTAB). *J Child Psychol Psychiatry* 51, 838–849.
- Glatt, S.J., Stone, W.S., Faraone, S.V., Seidman, L.J., Tsuang, M.T., 2006. Psychopathology, personality traits and social development of young first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 189, 337–345.
- Golden, C.J., 1978. *Stroop Color and Word Test*. Stoelting Co., Wood Dale (IL).
- Goodman, R., 2001. Psychometric properties of the strengths and difficulties questionnaire. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 40, 1337–1345.
- Gottesman, I.I., 1994. Schizophrenia epigenesis: past, present, and future. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 384, 26–33.
- Gottesman, I.I., Laursen, T.M., Bertelsen, A., Mortensen, P.B., 2010. Severe mental disorders in offspring with 2 psychiatrically ill parents. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 252–257.
- Groom, M.J., Jackson, G.M., Calton, T.G., Andrews, H.K., Bates, A.T., Liddle, P.F., Hollis, C., 2008. Cognitive deficits in early-onset schizophrenia spectrum patients and their non-psychotic siblings: a comparison with ADHD. *Schizophr. Res.* 99, 85–95.
- Hans, S.L., Auerbach, J.G., Styr, B., Marcus, J., 2004. Offspring of parents with schizophrenia: mental disorders during childhood and adolescence. *Schizophr. Bull.* 30, 303–315.
- Heaton, R.K., Chelune, G.J., Talley, J.L., Kay, G., Curtis, G., 1997. *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)*. TEA Ediciones, Madrid.
- Hill, C.R., Hughes, J.N., 2007. An examination of the convergent and discriminant validity of the strengths and difficulties questionnaire. *Sch Psychol Q* 22, 380–406.
- Hollingshead, A.B., Redlich, F.C., 1958. *Social Class and Mental Illness*. Wiley, New York.
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U., Flynn, C., Moreci, P., Williamson, D., Ryan, N., 1997. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 36, 980–988.
- Keshavan, M.S., Sujata, M., Mehra, A., Montrose, D.M., Sweeney, J.A., 2003. Psychosis proneness and ADHD in young relatives of schizophrenia patients. *Schizophr. Res.* 59, 85–92.
- Keshavan, M., Montrose, D.M., Rajarethnam, R., Diwadkar, V., Prasad, K., Sweeney, J.A., 2008. Psychopathology among offspring of parents with schizophrenia: relationship to premorbid impairments. *Schizophr. Res.* 103, 114–120.
- Klemm, S., Schmidt, B., Knappe, S., Blanz, B., 2006. Impaired working speed and executive functions as frontal lobe dysfunctions in young first-degree relatives of schizophrenic patients. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 15, 400–408.
- Kremen, W.S., Buka, S.L., Seidman, L.J., Goldstein, J.M., Koren, D., Tsuang, M.T., 1998. IQ decline during childhood and adult psychotic symptoms in a community sample: a 19-year longitudinal study. *Am. J. Psychiatry* 155, 672–677.
- Lemos, S., Vallina, O., Fernandez, P., Ortega, J.A., Garcia, P., Gutierrez, A., Bobes, J., Garcia, A., Miller, T., 2006. Predictive validity of the Scale of Prodromal Symptoms (SOPS). *Actas Esp. Psiquiatr.* 34, 216–223.

Please cite this article as: de la Serna, E., et al., Comparison between young siblings and offspring of subjects with schizophrenia: Clinical and neuropsychological characteristics, *Schizophr. Res.* (2011), doi:10.1016/j.schres.2011.06.015

- Lieberman, J.A., 1999. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol. Psychiatry* 46, 729-739.
- Maziade, M., Gingras, N., Rouleau, N., Poulin, S., Jomphe, V., Paradis, M.E., Merette, C., Roy, M.A., 2008. Clinical diagnoses in young offspring from eastern Quebec multigenerational families densely affected by schizophrenia or bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 117, 118-126.
- Maziade, M., Rouleau, N., Gingras, N., Boutin, P., Paradis, M.E., Jomphe, V., Boutin, J., Letourneau, K., Gilbert, E., Lefebvre, A.A., Dore, M.C., Marino, C., Battaglia, M., Merette, C., Roy, M.A., 2009. Shared neurocognitive dysfunctions in young offspring at extreme risk for schizophrenia or bipolar disorder in eastern quebec multigenerational families. *Schizophr. Bull.* 35, 919-930.
- McGue, M., Gottesman, I.I., Rao, D.C., 1983. The transmission of schizophrenia under a multifactorial threshold model. *Am. J. Hum. Genet.* 35, 1161-1178.
- Miller, T.J., McGlashan, T.H., Rosen, J.L., Somjee, L., Markovich, P.J., Stein, K., Woods, S.W., 2002. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am. J. Psychiatry* 159, 863-865.
- Murray, R.M., Lewis, S.W., 1987. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed)* 295, 681-682.
- Myles-Worsley, M., Ord, L.M., Ngiralmu, H., Weaver, S., Blales, F., Faraone, S.V., 2007. The Palau early psychosis study: neurocognitive functioning in high-risk adolescents. *Schizophr. Res.* 89, 299-307.
- Nam, H.J., Kim, N., Park, T., Oh, S., Jeon, H.O., Yoon, S.C., Lee, Y.S., Lee, W.K., Ha, K., Kim, J.H., Hong, K.S., 2009. Cognitive profiles of healthy siblings of schizophrenia patients: application of the cognitive domains of the MATRICS consensus battery. *World J. Biol. Psychiatry* 10, 452-460.
- Niemi, L.T., Suvisaari, J.M., Tuulio-Henriksson, A., Lonnqvist, J.K., 2003. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophr. Res.* 60, 239-258.
- Niendam, T.A., Bearden, C.E., Rosso, I.M., Sanchez, L.E., Hadley, T., Nuechterlein, K.H., Cannon, T.D., 2003. A prospective study of childhood neurocognitive functioning in schizophrenic patients and their siblings. *Am. J. Psychiatry* 160, 2060-2062.
- Nyman, A., Taskinen, T., Gronroos, M., Haataja, L., Lahdetie, J., Korhonen, T., 2010. Elements of working memory as predictors of goal-setting skills in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Learn. Disabil.* 43, 553-562.
- O'Connor, M., Harris, J.M., McIntosh, A.M., Owens, D.G., Lawrie, S.M., Johnstone, E.C., 2009. Specific cognitive deficits in a group at genetic high risk of schizophrenia. *Psychol. Med.* 1-7.
- Oner, O., Munir, K., 2005. Attentional and neurocognitive characteristics of high-risk offspring of parents with schizophrenia compared with DSM-IV attention deficit hyperactivity disorder children. *Schizophr. Res.* 76, 293-299.
- Ott, S.L., Spinelli, S., Rock, D., Roberts, S., Amminger, G.P., Erlenmeyer-Kimling, L., 1998. The New York High-Risk Project: social and general intelligence in children at risk for schizophrenia. *Schizophr. Res.* 31, 1-11.
- Ott, S.L., Roberts, S., Rock, D., Allen, J., Erlenmeyer-Kimling, L., 2002. Positive and negative thought disorder and psychopathology in childhood among subjects with adulthood schizophrenia. *Schizophr. Res.* 58, 231-239.
- Pantelis, C., Yucel, M., Bora, E., Fornito, A., Testa, R., Brewer, W.J., Velakoulis, D., Wood, S.J., 2009. Neurobiological markers of illness onset in psychosis and schizophrenia: the search for a moving target. *Neuropsychol. Rev.* 19, 385-398.
- Reichenberg, A., Weiser, M., Caspi, A., Knobler, H.Y., Lubin, G., Harvey, P.D., Rabinowitz, J., Davidson, M., 2006. Premorbid intellectual functioning and risk of schizophrenia and spectrum disorders. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 28, 193-207.
- Rey, A., 1964. *L'examen clinique en psychologie*. Presses Universitaires de France, Paris.
- Reynolds, C.R., Bigler, E.D., 2001. *TOMAL: test de memoria y aprendizaje*. TEA Ediciones, Madrid.
- Risch, N., 1990. Linkage strategies for genetically complex traits. I. Multilocus models. *Am. J. Hum. Genet.* 46, 222-228.
- Rommelse, N.N., Altink, M.E., Fliers, E.A., Martin, N.C., Buschgens, C.J., Hartman, C.A., Buitelaar, J.K., Faraone, S.V., Sergeant, J.A., Oosterlaan, J., 2009. Comorbid problems in ADHD: degree of association, shared endophenotypes, and formation of distinct subtypes. Implications for a future DSM. *J. Abnorm. Child Psychol.* 37, 793-804.
- Ross, R.G., Compagnon, N., 2001. Diagnosis and treatment of psychiatric disorders in children with a schizophrenic parent. *Schizophr. Res.* 50, 121-129.
- Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., Salokangas, R.K., Heinmaa, M., Linszen, D., Dingemans, P., Birchwood, M., Patterson, P., Juckel, G., Heinz, A., Morrison, A., Lewis, S., von Reventlow, H.G., Klosterkotter, J., 2010. Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European prediction of psychosis study. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 241-251.
- Shapiro, D.L., Marenco, S., Spoor, E.H., Egan, M.F., Weinberger, D.R., Gold, J.M., 2009. The Premorbid Adjustment Scale as a measure of developmental compromise in patients with schizophrenia and their healthy siblings. *Schizophr. Res.* 112, 136-142.
- Shiomi, T., Shinada, K., Kuwabara, H., Someya, T., 2007. Early prodromal symptoms and diagnoses before first psychotic episode in 219 inpatients with schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 61, 348-354.
- Sitskoom, M.M., Aleman, A., Ebisch, S.J., Appels, M.C., Kahn, R.S., 2004. Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Res.* 71, 285-295.
- Skelley, S.L., Goldberg, T.E., Egan, M.F., Weinberger, D.R., Gold, J.M., 2008. Verbal and visual memory: characterizing the clinical and intermediate phenotype in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 105, 78-85.
- Taylor, E., 2009. Developing ADHD. *J Child Psychol Psychiatry* 50, 126-132.
- Wechsler, D., 1997. *Wechsler Memory Scale-(WMS-III) Administration and Scoring Manual Third*. The Psychological Corporation, San Antonio.
- Wechsler, D., 2003. *Wechsler Intelligence Scale for Children-IV (WISC-IV)*. TEA Ediciones, Madrid.
- Weinberger, D.R., 1995. From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet* 346, 552-557.
- Wolf, L.E., Cornblatt, B.A., Roberts, S.A., Shapiro, B.M., Erlenmeyer-Kimling, L., 2002. Wisconsin Card Sorting deficits in the offspring of schizophrenics in the New York High-Risk Project. *Schizophr. Res.* 57, 173.
- Woods, B.T., Ward, K.E., Johnson, E.H., 2005. Meta-analysis of the time-course of brain volume reduction in schizophrenia: implications for pathogenesis and early treatment. *Schizophr. Res.* 73, 221-228.
- Yung, A., 2008. Prognostic factors for progression to psychosis in high risk youth. *Evid. Based Ment. Health* 11, 72.
- Yung, A.R., McGorry, P.D., 1996. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr. Bull.* 22, 353-370.