



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

LA VULNERABILITAT A DESENVOLUPAR
PSICOSI VISTA DES DEL TRASTORN
ESQUIZOTÍPIC DE LA PERSONALITAT:

Estudi del continuum entre salut i
esquizofrènia.

Tesi Doctoral presentada per

Mireia Rabella Figueras

Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia

Universitat Autònoma de Barcelona

Directors:

Dr. Jordi Riba Serrano

Dra. Iluminada Corripio Collado

Barcelona, 2018

Programa de Doctorat en Farmacologia (2015-2018)
Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia

LA VULNERABILITAT A DESENVOLUPAR PSICOSI VISTA DES DEL
TRASTORN ESQUIZOTÍPIC DE LA PERSONALITAT:
ESTUDI DEL CONTINUUM ENTRE SALUT I ESQUIZOFRÈNIA.

Tesi Doctoral presentada per

Mireia Rabella Figueras,

per obtenir el grau de Doctora

Per la Universitat Autònoma de Barcelona

Directors:

Dr. Jordi Riba Serrano (Universitat Autònoma de Barcelona)

Dra. Iluminada Corripio Collado (Universitat Autònoma de Barcelona)

Tutor acadèmic:

Dr. Jordi Riba Serrano (Universitat Autònoma de Barcelona)



Dr. Jordi Riba Serrano



Dra. Iluminada Corripio Collado



Mireia Rabella Figueras

Dr. Jordi Riba Serrano
Grup de Neurofarmacologia Humana
Institut de Recerca de Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Dra. Iluminada Corripio Collado
Departament de Psiquiatria de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Declaren i confirmen que han supervisat la tesi titulada:
“La vulnerabilitat a desenvolupar psicosis vista des del Trastorn Esquizotípic de la Personalitat:
Estudi del continuum entre salut i esquizofrènia.”

Firma,



Dr. Jordi Riba Serrano



Dra. Iluminada Corripio Collado

Barcelona, 2018

Als qui sempre m'acompanyen,

*“No hi ha barrera, pany, ni forrellat
que puguis imposar a la llibertat de la meva ment”*

Virginia Woolf (1882-1941)

Agraïments

Com no hi ha cap dubte, aquesta tesi ha sigut possible gràcies a la col·laboració de moltes persones.

Eva, *¡contigo empezó todo!* La meva tutora de pràctiques! Gràcies per ajudar-me a complir aquesta etapa tan bonica de la meva vida!

Al Victor Pérez, per a donar-me les oportunitats que m'han dut fins aquí.

A la Lumi, per a les ganes de treballar i treballar i treballar, i el seu entusiasme imparable de millorar que, indubtablement, s'encomana. Al Jordi, per a la seva curiositat innata per al saber, gràcies per haver comptat amb mi.

Als companys del CIM: gràcies per acollir-me tan bé, m'hi he sentit part des del primer moment!

Juanito, tu siempre apoyándome... te he echado de menos este último año!

Als companys de Psiquiatria i del grup de recerca, i al personal administratiu: Gràcies per a fer el meu dia a dia millor.

Als "Mindundis": Saiko, Miriam, Thaïs, Albert, Matilde, Muriel, Maria Serra, Anna... Joan Trujols com a *mindundi honorífic*... El nom del nostre grup és inversament proporcional a tot el que podem arribar a fer, sou genials!

A tu Anna, no em surten paraules per a agrair-te la teva ajuda, perquè ha sigut global; m'has ajudat a veure el món diferent.

A la Maria J. Portella i a l'Enric Álvarez, per la seva predisposició a ajudar i la seva proximitat en tot moment.

A la Laia, l'Ismael i l'Albert, per posar il·lusió en un projecte que m'encanta, i posar-ho fàcil cada dia.

Als meus amics, ens veiem més o menys, estiguem més a prop o més lluny... Gràcies per ser-hi!

Als meus pares Rosa Maria i Josep i la resta de família, per animar-me i convèncer-me que puc fer el que em proposi.

I a tu, Aleix, per a trobar-te just enmig d'aquest projecte, i ajudar-me en tot moment. La teva confiança i sinceritat m'ha ensenyat moltes coses; espero seguir-ne aprenent moltes més.

ÍNDEX

Pròleg	15
Glossari d'abreviatures	17
1. INTRODUCCIÓ	19
Enfocament del tema	21
1.1. L'esquizotípia	21
1.1.1. L'Esquizotípia en l'estudi de l'etiologia de l'esquizofrènia	21
1.1.2. Evolució del constructe <i>Esquizotípia</i>	24
1.1.3. Característiques generals i dimensions del Trastorn Esquizotípic de la Personalitat (TEP)	26
1.1.4. Aproximacions teòriques: Categorical o Dimensional?	27
1.1.5. Instruments per a la mesura de l'esquizotípia	29
1.2. Marcadors biològics de vulnerabilitat a la psicosi	33
1.2.1. Neuroimatge	33
1.2.2. Electrofisiologia	34
1.2.3. Neurocognició	35
1.3. La "Error Related Negativity" o ERN i el sistema de monitorització de la conducta	36
1.3.1. ERN	36
1.3.2. Sistema de monitorització de la conducta	37
1.3.3. Alteracions de l'ERN com a marcador de vulnerabilitat a la psicosi	38
2. HIPÒTESIS	41
3. OBJECTIUS	45
4. METODOLOGIA	49
5. RESULTATS	53
5.1. Treball 1	55
5.2. Treball 2	95
6. DISCUSSIÓ	123
7. CONCLUSIONS	129
8. PLANTEJAMENTS FUTURS	133
9. RESUM	137
10. BIBLIOGRAFIA	141

PRÒLEG

Aquest treball, presentat per a obtenir el títol de Doctora per la Universitat Autònoma de Barcelona, s'ha desenvolupat durant els anys 2015-2017 com tècnica superior de recerca a la línia de Trastorns Psicòtics del Servei de Psiquiatria de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau i al Centre d'Investigació de Medicaments CIM-Sant Pau. Els estudis que es presenten han estat finançats per la Fundació la Marató de TV3, Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), fons FEDER de la UE, i el programa CERCA/ Generalitat de Catalunya.

Aquesta tesi es presenta en forma de compendi de publicacions, i està formada pels següents treballs:

Rabella, M., Grasa, E., Corripio, I., Romero, S., Mañanas, M. À., Antonijoan, R. M., Münte, T F, Pérez Solà, V., Riba, J. (2016). *Neurophysiological evidence of impaired self-monitoring in schizotypal personality disorder and its reversal by dopaminergic antagonism*. *NeuroImage: Clinical*, 11, 770-779.

Mireia Rabella, Eva Grasa, Joan Trujols, Ignasi Gich, Rafael Torrubia, Iluminada Corripio, Víctor Pérez, Jordi Riba. “*Validación de una versión española del Cuestionario de Personalidad Esquizotípica (SPQ): Características Psicométricas y estructura factorial en una muestra de estudiantes universitarios sanos*”. *Actas Esp Psiquiatr*. In Press.

Finalment, els resultats obtinguts durant aquests anys han sigut presentats en els següents congressos internacionals:

Rabella, M., Grasa, E., Corripio, I., Romero, S., Mañanas, M. À., Antonijoan, R. M., Münte, T F, Pérez Solà, V., Riba, J. (2016). *Neurophysiological evidence of impaired self-monitoring in schizotypal personality disorder and its reversal by dopaminergic antagonism*. **European College of Neuropsychopharmacology, Amsterdam, 2015.**

GLOSSARI

- ACC:** *Anterior Cingulate Cortex* (Còrtex cingulat anterior)
- AGFI:** *Adjusted Goodness-of-Fit Index*
- AIC:** *Akaike Information Criterion*
- BMS:** *Behavioral Monitoring System* (Sistema de Monitorització de la conducta)
- CFA:** *Confirmatory Factorial Analysis* (Anàlisi factorial confirmatori)
- CFI:** *Comparative Fit Index*
- COMT:** *Catecol-O-metiltransferase* (Catecol-O-metiltransferasa)
- CRN:** *Correct-Related-Negativity*
- DA:** Dopamina
- DLPFC:** *Dorsolateral prefrontal cortex* (Còrtex prefrontal dorsolateral)
- DSM:** *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders* (Manual Diagnòstic i Estadístic de Trastorns Mentals)
- EEG:** Electroencefalograma
- ERN:** *Error-Related-Negativity*
- ESQUIZO-Q:** Cuestionario Oviedo para la evaluación de la esquizotipia
- fMRI:** *Functional Magnetic Resonance Imaging* (Ressonància magnètica funcional)
- GFI:** *Goodness-of-Fit Index*
- Glu:** Glutamat
- MIS:** *Magical Ideation Scale* (escala d'ideació Màgica)
- MRI:** *Magnetic-Resonance Imaging* (Ressonància magnètica estructural)
- NFI:** *Normed Fit Index*
- NMDA:** *N-methyl-D-aspartate* (N-metil-D-aspartat)
- O-LIFE:** *Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences* (Inventari Oxford-Liverpool de sentiments i experiències)
- PAS:** *Perceptual Aberration Scale* (Escala de percepció aberrant)
- PDI:** *Peter's Delusions Inventory* (Inventari de deliris de Peters)
- PET:** *Positron Emission Tomography* (Tomografia per emissió de positrons)
- PEV:** Potencial evocat
- PFC:** *Prefrontal Cortex* (Còrtex prefrontal)
- PhA:** *Physical Anhedonia Scale* (Escala d'anhedònia física)
- pMFC:** *Posterior Medial Frontal cortex* (Còrtex frontal medial posterior)
- RMSEA:** *Root Mean Square Error of Approximation*
- RSAS:** *Revised Social Anhedonia Scale* (Escala d'anhedònia social revisada)
- SA:** *Social Anhedonia Scale* (Escala d'anhedònia social)
- SCID-II:** *Structured Clinical Interview for DSM Personality Disorders* (Entrevista clínica estructurada pels trastorns de personalitat del DSM)

SNP: *Single-Nucleotide-Polymorfism* (polimorfisme de nucleòtid únic)

SPQ: *Schizotypal personality Questionnaire* (Qüestionari de personalitat esquizotípica)

SRMR: *Standardized Root Mean Square Residual*

STA: *Schizotypal Traits Questionnaire* (Qüestionari de trets esquizotípics)

TEP: Trastorn Esquizotípic de la Personalitat

TPSQ: *Thinking and Perceptual Style Questionnaire* (Questionari d'estil perceptiu i de pensament)

UHR: *Ultra-High Risk* (Alt Risc de Psicosi)

VEOG: *Vertical electroculogram* (Electro-oculograma vertical)

VSS: *Schizotypy Scale* (Escala d'esquizotípia)

VTA: *Ventral Tegmental Area* (Àrea tegmental ventral)

χ^2 : Khi-Quadrat

1. INTRODUCCIÓ

1.INTRODUCCIÓ

Enfocament del tema

La recerca del Trastorn Esquizotípic de la Personalitat (TEP) és important, no només per a la comprensió del propi trastorn, sinó perquè ens proveeix de dades per a una millor comprensió de l'esquizofrènia. Varis estudis han indicat que el TEP és un fenomen que pot estar genèticament relacionat amb aquesta malaltia, donat que la seva prevalença és major en els familiars de primer grau de les persones que pateixen esquizofrènia.

La recerca del TEP permet evitar les limitacions amb els que ens trobem a nivell metodològic en l'estudi de l'esquizofrènia. Els símptomes psicòtics poden emascarar i confondre els dèficits cognitius subjacents a l'espectre psicòtic, i poden dificultar la comprensió i el compliment dels protocols experimentals. A més, els efectes de la medicació antipsicòtica i la institucionalització dels pacients esdevenen factors de confusió addicionals en la interpretació dels resultats de la recerca amb individus amb esquizofrènia. És per això que la recerca en TEP ha anat esdevenint més important, ja que permet l'estudi de marcadors biològics i cognitius propis de l'espectre psicòtic, sense les limitacions associades a la simptomatologia clínica més greu pròpia de l'esquizofrènia, ni les derivades dels tractaments emprats en aquesta malaltia.

La recerca realitzada des dels anys 1980 ha proporcionat dades que recolzen aquesta visió. Així, l'estudi de l'esquizotípic ha aconseguit identificar marcadors biològics per a l'esquizofrènia a través de la observació dels dèficits neuropsicològics, electrofisiològics, de neuroimatge, i dels patrons de resposta als fàrmacs. Aquests marcadors han demostrat la seva validesa per tot l'espectre de la psicosi al trobar-se afectats de forma anàlega en el TEP i en l'esquizofrènia pròpiament dita.

1.1. L' ESQUIZOTÍPIA

1.1.1. L'esquizotípic en l'estudi de l'etiologia de l'esquizofrènia

L'esquizofrènia es considera una malaltia del neurodesenvolupament, en la qual, a diferència d'altres síndromes com el de Down o l'autisme, les seves manifestacions clíniques no apareixen fins a molts anys després del naixement. Precisament perquè el deteriorament clínic s'inicia abans de l'emergència dels símptomes psicòtics, diverses estratègies per a modificar el curs de l'esquizofrènia s'han centrat en la identificació dels factors de risc, símptomes prodròmics i trets de personalitat associats, que permetin instaurar una intervenció precoç.

Tant el TEP com l'esquizofrènia comparteixen bases neuropatològiques, de manera que en determinats pacients el TEP constitueix la fase prodròmica de l'esquizofrènia. Tot i així, són síndromes clarament separades, i aquesta independència parcial ens suggereix que algunes característiques d'aquestes bases neuropatològiques presenten diferències. Tot i l'alta evidència de relació entre ambdós trastorns, les persones amb TEP no tenen per què desenvolupar posteriorment una esquizofrènia. Per tant, l'esquizofrènia no suposa una conseqüència inevitable del TEP, i la qüestió de si és un precursor inevitable de l'esquizofrènia és molt difícil d'estudiar. Si és ben cert que un nombre substancial de pacients manifesten anormalitats conductuals premòrbides, i les característiques encaixen amb els símptomes que defineixen el TEP.

A mida que ha avançat l'estudi de l'epidemiologia de l'esquizofrènia, han aparegut nous conceptes que permeten comprendre la naturalesa de les fronteres entre l'espai comprès entre la variació de la personalitat i la psicosi. L'etiologia de la malaltia, doncs, segueix sent poc clara. La visió més acceptada actualment considera que la malaltia apareix com a resultat final de la interacció de múltiples factors independents que exerceixen diferent influència sobre la persona. Aquests factors són de caire genètic, biològic, i psicosocial

Factors genètics

Respecte als factors genètics, al voltant de 8300 polimorfismes confereixen risc de desenvolupar psicosi. Això porta al debat sobre la dimensionalitat i taxonomia de l'espectre psicòtic on es trobarien l'esquizofrènia i el TEP.

EL polimorfisme de nucleòtid únic (SNP) més estudiat en l'esquizotípic és el rs 4680 (COMT val¹⁵⁸met), que té influència en la neurotransmissió dopaminèrgica i està consistentment associat amb els trets esquizotípics (Barrantes-Vidal et al., 2015). S'han detectat canvis en els patrons d'expressió de varis gens relacionats amb la disfunció dopaminèrgica en l'esquizofrènia, com per exemple el DRD2, el SLC6A3, i el MAOA, que correlacionen amb alts nivells d'esquizotípic positiva (Grant et al., 2014). Tot i que 4 de les 10 variants genètiques amb major associació amb l'esquizofrènia medien la neurotransmissió dopaminèrgica (Howes & Kapur, 2009) també existeixen altres variants que tenen a veure amb altres mecanismes. Varis estudis han reportat polimorfismes com a factors de risc de desenvolupar esquizofrènia relacionats amb la neurotransmissió glutamatèrgica, com ara els NR1, NR2, NR3A, una variant del gen p250GAP, i el gen DLG1 del locus 3q29. (Matsuno et al., 2015; Ohi et al., 2012; Uezato et al., 2017). Per últim, també s'han detectat variants en els gens relacionats amb els canals de calci (CACNA1C), la síntesi de tirosina (ERBB4), neuroregulina (NRG1), fosfoditerasa (PDE4B), serina (PRSS16), proteïna G (RGS4), i del zinc (ZNF804A)(Walter et al., 2016).

L'heretabilitat explica el 50% de la variabilitat esquizotípica (Barrantes-Vidal et al., 2015). L'altre 50% és explicat per factors ambientals, que poden ser dividits en neurobiològics i psicosocials.

Factors neurobiològics

A nivell neurobiològic, existeix una àmplia evidència de l'existència d'alteracions funcionals en el sistema de neurotransmissió dopaminèrgica en l'etiologia de l'esquizofrènia. Un exemple n'és que, en població sana, els agonistes dopaminèrgics poden induir simptomatologia psicòtica, com s'havia vist en un estudi amb usuaris de metamfetamina amb l'administració d'un agonista dopaminèrgic anàleg a la cocaïna (Sekine et al., 2001).

D'altra banda, els pacients amb esquizofrènia milloren amb l'administració d'antagonistes dopaminèrgics, i en canvi mostren un empitjorament de símptomes amb l'administració d'agonistes dopaminèrgics (O. D. Howes & Kapur, 2009). Aquestes dades relacionarien la hiperactivitat DA amb símptomes psicòtics aguts, però varis estudis realitzats amb traçadors SPECT/PET també mostren una major activitat dopaminèrgica al llarg del continuum salut-psicosi, com per exemple, en població amb risc a desenvolupar psicosi.

L'estudi de la relació entre la transmissió dopaminèrgica i les diferències individuals dels trets esquizotípics ajuda a la comprensió de la desregulació dopaminèrgica en l'espectre dels trastorns psicòtics, a la vegada que ens aporta evidència de la continuïtat patològica dins l'espectre psicòtic. En varis estudis s'ha observat la correlació entre majors nivells de DA i trets esquizotípics, ja sigui en població TEP (Abi-Dargham et al., 2004; Woodward et al., 2011),

familiars de primer grau de pacients amb esquizofrènia (Huttunen et al., 2008), i en persones *Ultra-High Risk* (Egerton et al., 2013).

Howes et al. (2009) van descriure que pacients amb simptomatologia psicòtica prodròmica mostraven una major recaptació de la 18F-dopa, amb nivells intermitjos entre els dels pacients amb esquizofrènia i els controls sans. Aquest augment d'absorció correlacionava positivament amb simptomatologia prodròmica i els dèficits neuropsicològics. Tres anys més tard, en un estudi de seguiment (Howes et al., 2011) es va relacionar l'augment de la síntesis de DA estriatal amb la posterior transició a la psicosi i una major severitat de símptomes.

Sekine et al. (2001) van avaluar la densitat de receptors de DA en usuaris de metamfetamina, a través de l'administració de *2-β-carbomethoxy-3β-(4-[11C]fluorophenyl) tropane ([11C]WIN-35,428)*, un anàleg de la cocaïna amb gran especificitat pels transportadors de la DA. Els resultats van mostrar una correlació significativa entre la simptomatologia psicòtica positiva i la duració del consum de la metamfetamina, com també una correlació inversa entre aquesta simptomatologia i la duració dels mesos d'abstinència de la substància. És a dir, l'efecte psicotitzant de la droga d'abús es reduïa al disminuir-ne el consum, i com més temps d'abstinència passava, encara s'esvaïa més l'efecte.

El fet de que els símptomes psicòtics desapareixin i/o disminueixin després de la retirada del fàrmac, o passat un temps des de la presa de la droga d'abús, ens dona indicis tant de la base dopaminèrgica dels símptomes psicòtics, com també de la reversibilitat d'aquests.

El risc de desenvolupar psicosi també s'ha relacionat amb amb el sistema de neurotransmissió glutamatèrgic (Glu). S'han observat altes concentracions de Glu en àrees còrtico-límbiques, i elevacions de Glu i Glutamina prefrontal en el cas de persones *naïves* amb un alt risc de desenvolupar psicosi (Modinos et al., 2017). En l'actualitat, però, tot i haver-se proposat la implicació del sistema glutamatèrgic, la major part de medicacions anti-psicòtiques actuen bloquejant la neurotransmissió dopaminèrgica. És més, la relació més ben establerta en la investigació entre esquizofrènia i DA, és possible, entre d'altres motius, gràcies a l'alta afinitat dels antipsicòtics típics pels receptors dopaminèrgics D2.

Factors biològics externs

Com esmenten els models del neurodesenvolupament, les infeccions virals durant l'embaràs, uns nivells elevats d'hormones de l'estrès, una edat parental avançada, i el consum de cànnabis, són alguns dels factors biològics externs que es consideren implicats en el desenvolupament de l'esquizofrènia (Barrantes-Vidal et al., 2015).

Un exemple de com events negatius durant un període crític del neurodesenvolupament pot incrementar el risc de desenvolupar trets esquizotípics n'és la major freqüència de trets esquizotípics en adults fills de mares exposades a l'epidèmia de grip H3N2 l'any 1969 (Machón et al., 2002). D'altra banda, varis estudis relacionen les complicacions obstètriques i un baix pes al naixement tant amb trets esquizotípics en la infantesa en cas de pacients adults amb esquizofrènia, com també en persones amb risc de desenvolupar-la (Barrantes-Vidal et al., 2015).

Factors psicosocials

La literatura assenyalava que les persones que s'han desenvolupat en un entorn urbà, i aquelles que pertanyen a grups minoritaris, com poden ser els immigrants, tenen major

probabilitat de desenvolupar experiències pseudo-psicòtiques al llarg de la vida (Howes & Kapur, 2009). La història d'adversitats durant la infantesa, concretament les experiències traumàtiques, la negligència o els maltractaments, així com també l'assetjament o el bullying, suposen els factors que estarien exercint més influència en l'etiologia de l'esquizotípic. (Barrantes-Vidal et al., 2015). En general, l'evidència suggereix que haver viscut experiències que impliquin una intenció de fer mal, tenen més pes en el desenvolupament posterior de trets esquizotípics que no pas aquelles igualment negatives però de naturalesa no-intencionada, com pot ser la mort d'algun familiar (Van Nierop et al., 2014). Experiments amb ratolins han mostrat que el rebuig social té com a conseqüència una hiperactivitat de la via mesolímbica dopaminèrgica i una sensibilització conductual. Diversos estudis de neuroquímica cerebral han demostrat el mateix fenomen en pacients amb esquizofrènia naïves (aquells qui mai han pres medicació antipsicòtica). En els humans, l'experimentació de rebuig social de forma crònica podria contribuir a la sensibilització de la via mesolímbica dopaminèrgica i a incrementar el risc de desenvolupar psicosis (Selten & Cantor-Graae, 2007).

Per últim, es postula la influència de factors epigenètics que podrien modular l'expressió de diversos gens en resposta a estímuls ambientals. Mitjançant l'activació o la inhibició de la transcripció dels gens al llarg del desenvolupament, l'entorn podria influir sobre la manifestació final de la malaltia (Barrantes-Vidal et al., 2015).

1.1.2. Evolució del constructe *Esquizotípic*

El constructe d'esquizotípic ha anat evolucionant al llarg dels anys, tant de nomenclatura com de descripció. La història de l'esquizotípic comença amb la història de l'esquizofrènia.

Eugen Bleuler va ampliar el constructe de *dementia praecox* de Kraepelin i va introduir el concepte d'esquizofrènia latent (Bleuler, 1950). Es tractava d'una esquizofrènia menys severa, sense presentació psicòtica. L'autor la considerava l'expressió de símptomes esquizofrènics dins de la normalitat, i l'explicava des d'una perspectiva dimensional. El fet que tant l'esquizofrènia latent com l'esquizofrènia pròpiament dita es poguessin observar dins d'una mateixa família, aportava evidència que aquests dos trastorns compartien una etiologia comuna. Aquesta observació va obrir pas a altres autors, que van descriure i designar conjunts de símptomes en els familiars dels malalts que eren qualitativament semblants als que mostraven els pacients, però d'una intensitat més atenuada, i sense la presència de psicosis. El concepte d'*esquizotípic*, però, va ser encunyat per S. Rado (1953) com l'acrònim de "fenotip esquizofrènic" (*schizophrenic phenotype*), per fer referència a les formes no psicòtiques detectades en els familiars de pacients amb esquizofrènia, i per tant, atribuïbles a causes genètiques. És a dir, per indicar una possible predisposició hereditària a l'esquizofrènia. Aquesta deficiència hereditària es caracteritzaria, principalment, per una incapacitat per experimentar plaer, alteracions de la consciència propioceptiva, dèficits motivacionals i per dificultats per a dirigir la conducta.

Tot i que Rado va establir el terme *esquizotípic*, va ser Meehl qui en va fer una descripció, va establir-ne la base teòrica i va desenvolupar un programa d'investigació que va marcar el principi de l'etapa moderna de l'estudi del TEP. Meehl re-elaborà el terme *esquizotípic* per a descriure la predisposició genètica a l'esquizofrènia. Proposà un model teòric especulatiu en que denominà *esquizotàxia* a un defecte neuronal del sistema nerviós central que presentarien els familiars de les persones amb esquizofrènia. Així, tots els individus esquizotàxics desenvoluparien una personalitat esquizotípica (seguint la proposta de Rado), que, juntament amb factors psicosocials, podria conduir a una esquizofrènia. El treball de Meehl va obrir pas a l'estudi de l'esquizotípic des d'una vessant genètica, i aquest fet va suposar una nova etapa en la recerca sobre el tema (Meehl, 1962, 1989).

L'any 1963 començaren els *Danish-American adoption studies of schizophrenia*. Aquests estudis van ser dissenyats per a separar l'efecte del material genètic de l'efecte ambiental en la gènesi de la malaltia, i consistien en avaluar totes les adopcions realitzades a Dinamarca entre els anys 1924 i 1947 (n=14427) per a identificar-ne la prevalència. L'estudi va permetre la demostració del pes de la càrrega genètica en la malaltia, i la identificació de la presència d'un trastorn no-psicòtic similar a l'esquizofrènia en els familiars dels pacients.

	Familiars Esquizofrènia	Familiars Controls Sans
Esquizofrènia Crònica	5.6%	0.9%
Esquizofrènia latent	14.8%	0.9%

Taula 1. Resultats de la investigació Danish-American studies of schizophrenia (Kety & cols, 1968, 1975, 1994. Extret de Raine, 1995)

Aquells resultats recolzaven empíricament la descripció feta per Bleuler d'una malaltia similar a l'esquizofrènia, però més comuna i menys severa, present en els familiars de pacients amb esquizofrènia, *l'esquizofrènia latent*. En el marc de l'estudi es van realitzar nombrosos anàlisis per avaluar la presència de perfils de personalitat paranoide, esquizoide, i esquizotípica entre els familiars de pacients amb esquizofrènia. Els resultats indicaven una major incidència i/o relació genètica de personalitat esquizotípica amb l'esquizofrènia, comparat amb els altres tipus de personalitat no-psicòtica dins de l'espectre psicòtic (Raine et al., 1995) . Un exemple en són les dades del *Danish-American Study*, que van mostrar com la personalitat esquizoide no discriminava entre els familiars de pacients i els familiars de controls sans.

Més tard, en l'estudi *Roscommon family*, Kendler (Kendler & Diehl, 1993) van hipotetitzar que si el TEP representava una forma atenuada d'esquizofrènia, la incidència de TEP hauria de ser major en pares de malalts que no pas en germans i fills, i així va ser. Observaren una major incidència de TEP en pares de pacients malalts (13.9%) que en germans i fills (6.8%), suggerint efectes d'adequació en la transmissió de l'esquizofrènia i el TEP. Varis estudis, entre ells un estudi norueg de bessons (Torgersen, 1984), indicaven que els factors genètics són importants per a la transmissió del TEP, i que els aspectes heretables amb més càrrega del TEP són principalment la dimensió paranoide (idees de referència) i esquizoide (ansietat social), però no tant les distorsions perceptives o psicòtiques. En aquest estudi, l'autor també indicava que els criteris diagnòstics del TEP més comuns en familiars de pacients amb esquizofrènia són: el llenguatge excèntric, l'afecte inapropiat, la conducta excèntrica, i una excessiva ansietat social.

Les observacions dels autors suggereixen que el tret més heretable del constructe esquizotípic seria un mal funcionament a nivell social. Aquesta conclusió es veuria recolzada pels estudis amb bessons, ja que els familiars de malalts d'esquizofrènia referien de forma significativa més aïllament social que els familiars de controls sans (Brunke et al., 1991).

1.1.3. Característiques generals i dimensions del Trastorn Esquizotípic de la Personalitat (TEP)

La prevalença del TEP en la població general és de 3,9% segons el *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*, amb una lleugera major incidència en homes (4,2%) que en dones (3,7%) (Pulay et al., 2009). La seva característica essencial és un patró general de

dèficits socials i interpersonals marcats per un malestar agut i una capacitat reduïda per a les relacions íntimes, així com la presència de distorsions cognitives o perceptives i excentricitats en el comportament. Els individus amb TEP solen tenir idees de referència (els incidents casuals s'interpreten incorrectament com si tinguessin un significat inusual i particular específicament per aquesta persona). Poden ser supersticiosos o estar preocupats pels fenòmens paranormals que estan fora de les normes de la seva subcultura, o sentir que tenen poders especials per a percebre els esdeveniments abans que succeeixin, o per a llegir els pensaments dels demés. Poden creure que tenen un control màgic sobre els demés, que es pot posar en marxa d'una forma directa (per exemple, creure que la seva parella treu el gos a passejar com a resultat directe del pensament que va tenir una hora abans sobre treure al gos) o indirecta, mitjançant el compliment de rituals màgics (per exemple, caminar més enllà d'un objecte específic en tres ocasions per evitar un fet perjudicial). També poden aparèixer alteracions perceptives, com per exemple, sentir que altres persones estan presents o sentir una veu murmurant el seu nom. El seu discurs pot comptar amb unes expressions inusuals o idiosincràtiques.

Les persones amb aquest trastorn solen ser suspicaces i poden mostrar ideació paranoide. En general tenen carències en les habilitats interpersonals necessàries per a tenir èxit en les relacions, i per tant, a vegades semblen interactuar amb altres d'una manera inapropiada. Sovint són considerats com a estranys o excèntrics pels seus gestos inusuals, per una manera descuidada de vestir que no acaba d'encaixar i per la seva falta d'atenció a les convencions socials habituals. Experimenten la intimitat interpersonal com problemàtica i es senten incòmodes en relació amb altres persones. Tot i que poden expressar descontentament sobre la seva falta de relacions, el seu comportament suggereix una disminució del desig dels contactes íntims. Com a resultat d'això, pel general no tenen amics propers o confidents que no siguin un parent de primer grau. Es troben ansiosos en les situacions socials, particularment aquelles que involucren persones desconegudes. Interactuen amb altres persones quan han de fer-ho, però prefereixen mantenir-se apartats perquè senten que són diferents i simplement no encaixen. La seva ansietat social no disminueix amb facilitat, inclús quan passen més temps en un entorn i es familiaritzen amb les altres persones; ja que aquesta ansietat sol estar més associada a suspicàcia respecte a les motivacions dels demés.

Aquests trets esquizotípics es poden agrupar en dimensions utilitzant models factorials, i aquesta estratègia ens ajuda a definir el nombre i tipus de factors que en constitueixen el substrat fenomenològic. Així, es proposa l'esquizotípia com un concepte multidimensional. Al llarg dels anys s'ha debatut àmpliament quina és la seva estructura, tractant de determinar-ne la naturalesa i el nombre de dimensions psicopatològiques sobre les que es construeix. L'objectiu principal de la recerca d'aquest aspecte és una millor comprensió, delimitació i abordatge del l'esquizotípia per a una bona detecció i prevenció de l'esquizofrènia.

S'han hipotetitzat diversos models, a la taula 2 se'n poden veure els més rellevants:

Model	Factors	Creences estranyes i/o Pensament màgic	Idees de referència	Experiències perceptives inusuals	Ideació paranoide i/o suspicàcia	Ansietat social excessiva	Falta d'amistats íntimes	Afecte restringit	Conducta estranya o excèntrica	Llenguatge estrany
1 factor	General	X	X	X	X	X	X	X	X	X
2 factors Kendler et al. (1991)	Positiu	X	X	X	X	X				X
	Negatiu				X	X	X	X	X	
3 factors <i>Paranoide</i> Bergman et al. (1996)	Cognitiu-Perceptual	X		X						
	Negatiu						X	X	X	X
	Paranoide		X		X	X				
3 factors <i>Excèntric</i> Battaglia et al. (1997)	Positiu	X	X	X	X					
	Negatiu					X	X			
	Excèntricitat							X	X	X
3 factors <i>Desorganitzat</i> Raine et al. (1994)	Positiu	X	X	X	X					
	Interpersonal	X			X	X	X	X		
	Desorganitzat								X	X
4 factors <i>Paranoide</i> Stefanis et al. (2004)	Cognitiu-Perceptual	X		X						
	Negatiu				X	X	X	X		
	Desorganitzat								X	X
	Paranoide		X		X	X				

Taula 2. Models factorialis de l'esquizotípic

1.1.4. Aproximacions teòriques: Categorical o Dimensional?

Categorical

Els models mèdics han considerat tradicionalment els símptomes de l'esquizofrènia i el TEP com a entitats categorials, és a dir, basats en la presència o absència d'una sèrie de criteris diagnòstics. Un exemple d'aquesta aproximació n'és el Manual Diagnòstic i Estadístic (DSM), que actualment ja ha publicat la seva 5^a edició. Segons aquesta aproximació, els criteris diagnòstics per al TEP són els següents:

Criteris diagnòstics Trastorn de la Personalitat Esquizotípica 301.22 (F21) segons el DSM 5:

- A. Patró dominant de deficiències socials i interpersonals que es manifesta per un malestar agut i poca capacitat per les relacions estretes, així com per distorsions cognitives o perceptives i comportament excèntric, que comença en les primeres etapes de l'edat adulta i està present en diversos contextos, y que se manifesta por cinc (o mes) dels següents fets:
 1. Idees de referència (amb exclusió de deliris de referència).
 2. Creences estranyes o pensament màgic que influeix en el comportament i que no concorda amb les normes subculturals (per exemple, supersticions, creença en la clarividència, la telepatia o un sisè sentit; en nens i adolescents, fantasies o preocupacions extravagants).

3. Experiències perceptives inhabituals, incloses il·lusions corporals.
 4. Pensaments i discurs estranys (per exemple, vague, circumstancial, metafòric, súper elaborat o estereotipat).
 5. Suspició o idees paranoïdes.
 6. Afecte inapropiat o limitat.
 7. Comportament o aspecte estrany, excèntric o peculiar.
 8. No té amics íntims ni confidents a part dels seus familiars de primer grau.
 9. Ansietat social excessiva que no disminueix amb la familiaritat i tendeix a associar-se a pors paranoïdes més que a judicis negatius sobre si mateix.
- B. No es produeix exclusivament en el curs de l'esquizofrènia, un trastorn bipolar o un trastorn depressiu amb característiques psicòtiques, altre trastorn psicòtic o un trastorn de l'espectre autista.

Nota: Si els criteris es compleixen abans de l'inici de l'esquizofrènia, s'afegirà "previ", és a dir, trastorn de la personalitat esquizotípica (previ).

Quasi-dimensional i dimensional

Tot i la tendència a considerar l'espectre de l'esquizofrènia com a categorial, existeixen models més recents que estableixen diferents tipus de relacions entre personalitat esquizotípica i esquizofrènia.

El model *quasi-dimensional* concep l'esquizotípia com una organització de la personalitat específica que mostra una petita part de la població general (aproximadament un 10%). Pot ser atribuït a la teoria de Meehl, i postula l'existència d'una vulnerabilitat genètica de predisposició a l'esquizofrènia que recorda al concepte d'*esquizotàxia*. Segons l'autor, l'*esquizotàxia* és necessària però no suficient per al desenvolupament de l'esquizofrènia, ja que aquesta interacciona a la vegada amb altres factors ambientals per a determinar el grau de risc que patirà cada individu de desenvolupar un trastorn psicòtic (Meehl, 1962). Tal i com es veu en la figura 1, el model *quasi-dimensional* correspon a la part superior de la imatge, on el desenvolupament de la malaltia parteix de la disposició genètica i ambiental. La forma atenuada dels símptomes correspondria al TEP, i per últim, la màxima expressió, a l'esquizofrènia.

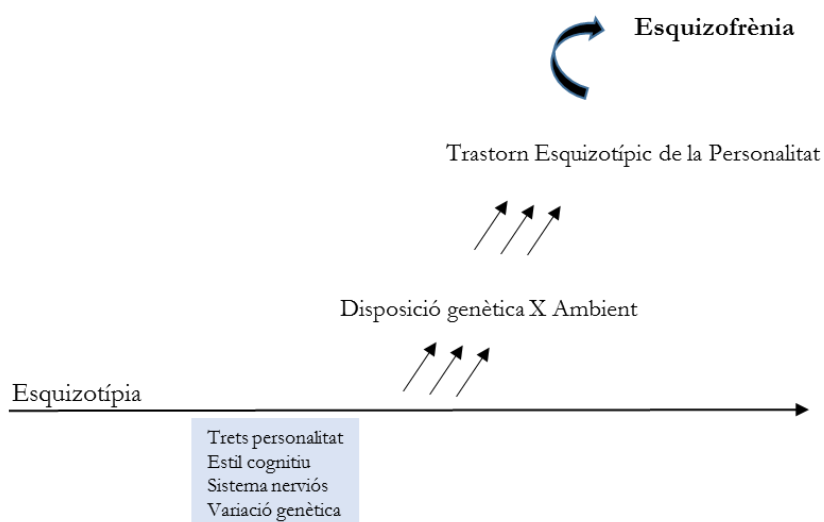


Figura 1. Enfocament dimensional de l'esquizotípia i l'Esquizofrènia (Basat en Raine i cols., 1995).

En canvi, el model *dimensional* postula que l'esquizotípia representa variacions naturals del sistema nerviós, les quals en el seu extrem, manifesten una vulnerabilitat a la malaltia mental. Segons aquest model, l'esquizotípia és una estructura latent que es troba en un continuïum en la població general, que presenta aquests símptomes de forma atenuada sense l'existència de la malaltia, i que aquests trets es distribueixen en un rang que va des de baixa esquizotípia i salut psicològica, fins a l'alta esquizotípia, i la potencial psicosi (Mason O, Claridge G, 1995). Tot i així, no tots els individus amb alts nivells d'esquizotípia tenen per què ser disfuncionals. Tot i que els trets esquizotípics representin una vulnerabilitat a desenvolupar esquizofrènia, no és un factor suficient per a desenvolupar-la. Es considera que té una etiologia multifactorial, on interaccionen diversos factors de risc, tant genètics com ambientals.

El treball que es presenta en aquesta tesi s'emmarca dins el model dimensional de la psicosi, i en considerar que el TEP suposa un punt intermig dins l'espectre psicòtic, en que els trets esquizotípics es distribueixen en diferent mesura al llarg del continuïum. Com ja hem esmentat, ens permet estudiar la malaltia a través del seu endofenotip, sense l'existència de factors confussors com ara els efectes de la medicació, la cronicitat de la malaltia, o fins i tot l'institucionalització d'aquest tipus de pacients.

Tot i que les diferents aproximacions donin explicacions diferents per a l'esquizotípia, les característiques del TEP són les mateixes. El que sí canvia, depenent de l'aproximació des de la qual s'observi, és la manera d'avaluar aquesta esquizotípia, és a dir, quins instruments utilitzem.

1.1.5. Instruments per a la mesura de l'esquizotípia

La importància per a la prevenció i la intervenció precoç en persones amb risc de desenvolupar esquizofrènia i els seus trastorns relacionats han impulsat el desenvolupament i la validació d'una àmplia varietat d'instruments de mesura. Se n'han desenvolupat des de diversos punts de vista, ja siguin categorials, dimensionals o quasi-dimensionals, i aquests instruments pretenen identificar a aquelles persones amb un major risc de desenvolupar un trastorn de l'espectre psicòtic (Fonseca-Pedrero et al., 2016). Aquesta àrea d'estudi s'ha anomenat *Paradigma d'alt risc psicomètric*, i la creació d'aquest tipus d'eines s'articula envers a quatre supòsits:

- 1) Existència de la condició de risc o vulnerabilitat latent a la psicosi
- 2) Aquesta condició és avaluable i medible
- 3) Els símptomes psicòtics atenuats, els símptomes bàsics, les experiències psicòtiques i els trets esquizotípics són indicadors d'aquesta vulnerabilitat.
- 4) Aquestes experiències, símptomes i trets permeten predir el risc de desenvolupar un quadre clínic psicòtic.

Alguns dels instruments més importants utilitzats per a mesurar la vulnerabilitat a desenvolupar psicosi, són els que s'esmenten a continuació:

Instrument	Sigles	Nº ítems	Format de resposta	Autor
<i>Revised Pshysical Anhedonia Scale</i>	RPhA	65	V/F	Chapman et al., 1976
<i>Perceptual Aberration Scale</i>	PAS	35	V/F	Chapman et al., 1978
<i>Revised Social Anhedonia Scale</i>	RSAS	40	V/F	Eckblad et al., 1982
<i>Magical Ideation Scale</i>	MIS	30	V/F	Eckblad i Chapman, 1983
<i>Schizotypal Personality Questionnaire</i>	SPQ	74	Sí/No	Raine, 1991
<i>Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences</i>	O-LIFE	159	Sí/No	Mason et al., 1995
<i>Peters et al Delusions Inventory-21</i>	PDI-21	21	Sí/No i Likert 5	Peters et al., 2001
<i>Community Assessment Psychic Experiences-42</i>	CAPE-42	42	Likert 4	Stefanis et al., 2002
<i>Cuestionario Oviedo para la evaluación de la Esquizotípia</i>	ESQUIZO-Q	51	Likert 5	Fonseca –Pedrero et al., 2010
<i>Multidimensional Schizotypy Scale</i>	MMS	77	V/F	Kwapil et al., 2017

Taula 3. Instruments utilitzats per a la mesura de trets esquizotípics.

Escales de vulnerabilitat a la psicosi de la universitat de Wisconsin

Loren i Jean Chapman van iniciar un programa d'investigació a mitjans dels anys setanta a la Universitat de Wisconsin amb l'objectiu de crear unes escales vàlides y fiables que reflectissin els trets i símptomes esquizotípics assenyalats per Meehl per a identificar a persones amb un risc elevat de desenvolupar esquizofrènia. Aquestes escales conceben les experiències psicòtiques com un continu fenomenològic presents en la població general, pel que podem dir que mantenen una perspectiva dimensional. (Chapman LJ, Chapman JP, 1995)

Es fonamenten en el model de Meehl (1962), i són:

- a) La *Revised Pshysical Anhedonia Scale* (Chapman, Chapman, & Raulin, 1976) inclou 61 ítems (per exemple, “No entenc per què la gent gaudeix mirant les estrelles per la nit”) que avaluen la dificultat de sentir plaer físic i estètic a través dels sentits.
- b) La *Perceptual Aberration Scale* (Chapman, Chapman, & Raulin, 1978) consta de 35 ítems (per exemple, “He tingut la sensació momentània de que el meu cos s’havia deformat”) i valora distorsions de la imatge corporal i perceptives de tipus psicòtic.
- c) La *Revised Social Anhedonia Scale* (M. L. Eckblad, Chapman, Chapman, & Mishlove, 1982) es compon de 40 ítems (per exemple, “Prefereixo els hobbies i les activitats que no impliquen altres persones”) que medeixen el comportament asocial i la indiferència envers a les relacions interpersonals.

- d) Per últim, la *Magical Ideation Scale* (M. Eckblad & Chapman, 1983) medeix pensaments màgics, supersticiosos i de falsa causalitat a través de 30 ítems (per exemple, “Crec que si vulgués, podria aprendre a llegir la ment”).

Aquestes escales han estat validades amb població espanyola (Eduardo Fonseca-Pedrero, Paino, et al., 2009; Ros-Morente et al., 2010). Les quatre mostren uns nivells de consistència interna majors de 0,92, i l'anàlisi factorial indica una estructura de dos factors (esquizotípic positiva i negativa). També es disposa d'una versió abreviada de 15 ítems, amb un nivell de consistència interna que oscil·la entre 0,86 i 0,93.

Schizotypal Personality Questionnaire: SPQ (Raine, 1991)

Raine va desenvolupar el Qüestionari de Personalitat Esquizotípica específicament per a mesurar el TEP mitjançant el DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987). El qüestionari consisteix en 9 sub-escales que corresponen als nou criteris diagnòstics del TEP segons el DSM-III-R, i concep l'esquizotípic com un constructe de vulnerabilitat genètica a la psicosi, però, tot i estar basat en els criteris del DSM-III-R, representa la visió quasi-dimensional de l'esquizotípic. Permet diferenciar persones amb diferents graus d'esquizotípic, i també discrimina el 10% de puntuacions superiors com a probables complidors de criteris per a TEP. Consta de 74 ítems que ofereixen una puntuació per a cadascuna de les 9 sub-escales que té: idees de referència, ansietat social excessiva, pensaments estranys o pensament màgic, experiències perceptives inusuals, conducta excèntrica o estranya, falta d'amics íntims, llenguatge estrany, afecte restringit, i suspicàcia. Aquestes 9 sub-escales s'agrupen en 3 factors principals que l'autor va descriure en el seu model, que són: 1) Cognitiu-Perceptiu, 2) Interpersonal, i 3) Desorganitzat. Raine va obtenir molts d'aquests ítems de qüestionaris i entrevistes ja publicats, però també en va afegir de nous basats en exemples de trets esquizotípics del manual DSM-III-R.

Se n'ha validat una versió breu, l'SPQ-Brief Form (Fonseca-Pedrero et al., 2009). Aquesta versió ha resultat ser útil com a eina d'screening per a la detecció de trets esquizotípics en adolescents, però tot i així, a diferència del SPQ complet, el SPQ-B no és capaç d'aportar bons índexs de fiabilitat i validesa dels nou criteris del TEP, pel que el mateix autor recomana l'administració de la versió llarga en cas d'avaluar els trets esquizotípics individuals, i en cas de disposar del temps suficient per a administrar-lo (Raine & Benishay, 1995).

Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences: O-LIFE (Mason, Claridge, & Jackson, 1995)

L'escala O-LIFE es va crear per a la detecció de trets esquizotípics en la població sana. Per la seva concepció de l'esquizotípic com a tret de personalitat sana, l'escala representa un instrument de mesura de l'esquizotípic des de la visió dimensional. Tot i que relaciona als trets esquizotípics amb una major vulnerabilitat a la psicosi, no la relaciona forçosament amb una predisposició genètica a la malaltia. Està basada en el model de 4 factors de Mason i Claridge (1996), i conté 159 ítems que s'agrupen en 4 sub-escales (corresponents als 4 factors segons el model), que són: 1) **Experiències inusuals** (30 ítems), que fa referència als símptomes positius com experiències perceptives i cognitives aberrants, pensament màgic i creences estranyes (per exemple, “Ha sentit algun cop que tenia poders especials, quasi màgics?”), 2) **Desorganització Cognitiva** (24 ítems), que avalua dèficits cognitius, principalment atencionals i de concentració, dificultat en la presa de decisions, ansietat social i labilitat emocional (per exemple: “Té dificultats per controlar els seus pensaments?”), 3) **Anhedònia Introversa** (27 ítems), que es relaciona amb les característiques negatives i descriu el poc plaer per a la intimitat física i social (per exemple, “Prefereix veure la televisió abans que sortir amb altres persones?”). Per últim, la 4) **Disconformitat Impulsiva** (23 ítems) fa referència a la desinhibició, el baix control d'impulsos, conductes

agressives, temeràries i abusives, així com l'inconformisme (per exemple: “*A vegades sent l'impuls de fer alguna cosa perjudicial?*”).

L'O-LIFE s'ha adaptat i validat en població espanyola (Alvarez-López, 2005), i es disposa d'una versió abreujada denominada O-LIFE breu (Mason et al., 2005), formada per un total de 43 ítems. En la versió espanyola la consistència interna de les puntuacions oscil·la entre 0,78 i 0,87. L'anàlisi factorial demostra una estructura de quatre factors de l'esquizotípic (experiències inusuals, desorganització cognitiva, anhedònia introvertida i diconformitat impulsiva) (Fonseca-Pedrero et al., 2015).

Peters et al Delusions Inventory : PDI (Peters et al., 2001)

L'Inventari d'idees delirants de Peters fou dissenyat per a valorar idees i simptomatologia delirant en població general i clínica. Consta de 21 ítems en format de resposta dicotòmica sí/no, i cadascun dels ítems consta de tres formes de resposta que medeixen el grau de convicció, preocupació i estrès que genera l'experiència, amb una escala de likert de cinc categories. Els coeficients de consistència interna són superiors al 0,91, i l'anàlisi factorial suggereix una estructura unifactorial, que s'associa amb ansietat estat i tret, i afecte negatiu.

Escala per a l'avaluació comunitària de les experiències psíquiques-42 (CAPE-42) (Stefanis et al., 2002)

Autoinforme desenvolupat a partir del PDI-21 que permet avaluar les experiències psicòtiques en les seves facetes afectives com en les no-afectives. La CAPE-42 està formada per 42 ítems que avaluen les dimensions positiva (20 ítems), negativa (14 ítems), i la depressiva (8 ítems) dels símptomes psicòtics. Cada pregunta es respon en un format de resposta tipus Likert de quatre punts, que oscil·la des de quasi mai (1) fins a quasi sempre (4). En el cas de que el participant esculli les opcions de resposta “algunes vegades”, “sovint”, o “quasi sempre”, ha d'indicar el grau de malestar que li produeix l'experiència en una escala tipus Likert de quatre punts. L'escala ha sigut utilitzada en adolescents espanyols, així com universitaris i pacients amb psicosi, i els valors de consistència interna per a les tres dimensions de la CAPE-42 oscil·len entre 0,78 i 0,89 en la mostra d'estudiants, i entre 0,84 i 0,93 en la mostra de pacients.

Cuestionario Oviedo para la evaluación de la esquizotípia: ESQUIZO-Q (Fonseca-Pedrero et al., 2010)

És un autoinforme desenvolupat per a l'avaluació de trets esquizotípics en població adolescent, basat en els criteris diagnòstics del DSM-IV-TR (APA, 2000) i en el model d'esquizotàxia de Meehl. L'ESQUIZO-Q consta de 51 preguntes repartides en 10 escales: idees de referència, pensament màgic, experiències perceptives estranyes, pensament i llenguatge estranys, ideació paranoide, anhedonia física, anhedonia social, comportament estrany, falta d'amics íntims i ansietat social excessiva. Aquestes subescales s'agrupen en tres dimensions generals de segon ordre: distorsió de la realitat (Positiva), dimensió negativa i desorganització interpersonal. Els nivells de consistència interna de les 10 subescales oscil·len entre 0,62 i 0,90, i els de les dimensions de segon ordre oscil·len entre 0,67 i 0,88.

Multidimensional Schizotypy Scale: MSS (Kwapil et al., 2017)

L'Escala Multidimensional d'Esquizotípia és una mesura tipus autoinforme que consta de 77 ítems, amb un format de resposta dicotòmic (cert/fals) distribuïts en tres escales: positiva (26 ítems), negativa (26 ítems), i desorganitzada (25 ítems). Es basa en els models conceptuals

actuals i recull les dimensions positiva, negativa i desorganitzada de l'esquizotípia. Ha estat construïda a partir de mostres de població d'EEUU, i les propietats psicomètriques mostren que la fiabilitat de les subescales és superior a 0,89. Actualment s'està realitzant l'adaptació i validació amb població espanyola.

1.2. MARCADORS BIOLÒGICS DE VULNERABILITAT A LA PSICOSI

1.2.1. Neuroimatge

Els estudis de neuroimatge han mostrat la presència d'una sèrie d'alteracions estructurals, funcionals i neuroquímiques en l'esquizotípia. Aquestes alteracions estarien a mig camí entre les trobades en pacients amb esquizofrènia, i la seva absència en controls sans, recolçant així la hipòtesi dimensional del continuïum entre psicosi i normalitat.

Alteracions estructurals

Pel que fa a la ressonància magnètica estructural (MRI), s'han observat reduccions en la densitat de matèria gris en la ínsula, el còrtex prefrontal dorsolateral, el cerebel, i la circumvolució temporal mitja posterior en persones amb puntuacions elevades d'esquizotípia, en comparació amb controls sans (Wang et al., 2015). També existirien anomalies en els feixos de matèria blanca de la regió frontotemporal en mostres de pacients amb TEP, sent menors les alteracions en controls sans i majors en pacients amb esquizofrènia. Més concretament, el volum de la circumvolució temporal mitja prediria el diagnòstic de TEP i estaria relacionat amb un pitjor rendiment d'aquests pacients en proves de funció executiva. En canvi, el volum del còrtex prefrontal dorsolateral (DLPFC) prediria la severitat dels símptomes, establint-se una relació inversa entre ambdós. A major volum, menor severitat de símptomes, de forma que el volum del DLPFC constituïria un factor protector (Hazlett et al., 2014). En resum, al llarg de l'espectre psicòtic, s'associa una major severitat de símptomes psicòtics a majors alteracions en la matèria blanca i gris (Lener et al., 2015).

Alteracions funcionals

Pel que respecta a la ressonància magnètica funcional (fMRI), les puntuacions elevades en esquizotípia s'han relacionat amb una menor connectivitat entre la ínsula esquerra i el putamen esquerre; i d'altra banda, també es relacionen amb increments de connectivitat entre el cerebel esquerre i el còrtex frontal medial dret (Wang et al., 2015^b).

La Default Mode Network, la xarxa cerebral formada per una sèrie de regions que s'activen conjuntament quan els individus no estan realitzant una tasca cognitiva, es trobaria alterada en el cas dels TEP, de forma anàlega a l'esquizofrènia. En un estudi de Zhang et al. (2014), els TEP van mostrar una menor connectivitat funcional per defecte en comparació amb els controls sans en: el lòbuls frontals medials, el cerebel posterior, la circumvolució temporal dreta transversa, i la circumvolució temporal mitja esquerra. Els TEP també mostraven zones amb una major connectivitat funcional per defecte, com ara la circumvolució temporal superior bilateral, regions sub-lobars, còrtex cingulat posterior bilateral, circumvolució temporal mitja esquerra, i el còrtex cingulat posterior bilateral (Zhang et al., 2014).

Estudis recents mostren també com durant la realització de tasques de memòria de treball es produeix la desactivació d'una xarxa formada per la ínsula, una zona relacionada amb la regulació emocional (Wylie & Tregellas, 2010), la circumvolució temporal superior esquerra, implicada en processos de cognició social (Beauchamp, 2015), i la circumvolució frontal mitja, relacionada amb funcions executives (Talati & Hirsch, 2005) en TEP. Així doncs, la connectivitat funcional es trobaria alterada, sobretot, en zones implicades en processos de regulació cognitiva i emocional. Els autors postulen que aquests canvis es deuen a la necessitat de reclutar un nombre més gran de recursos per aconseguir un rendiment conductual i cognitiu normal (Vu et al., 2013).

Alteracions neuroquímiques

Diversos estudis realitzats amb Tomografia per Emissió de Positrons (PET) també han mostrat alteracions en la neurotransmissió dopaminèrgica en l'espectre de la psicosi. Les avaluacions s'han realitzat en individus amb manifestacions psicòtiques prodròmiques, pacients amb TEP, persones amb risc de transició a la psicosi, i en familiars de pacients amb esquizofrènia. Els resultats principals mostren uns valors de captació de 18F-Dopa i de síntesi de DA que estarien a mig camí entre els nivells observats en els controls sans i en l'esquizofrènia (Abi-Dargham et al., 2004; Howes et al., 2011; Howes et al., 2009; Huttunen et al., 2008). En conclusió, les persones amb trets esquizotípics elevats presenten alteracions neurobiològiques observables mitjançant tècniques de neuroimatge. Aquestes alteracions s'observen tan a nivell estructural com funcional i neuroquímic, i reforçarien la idea de l'existència d'un continuïum entre la salut i l'esquizofrènia.

1.2.2. Electrofisiologia

De la mateixa manera que existeix evidència d'alteracions neurocognitives i de neuroimatge en el TEP i en grups amb risc de transició a la psicosi, també existeixen variacions en els patrons electrofisiològics. La recerca s'ha centrat, sobretot, en els potencials evocats, i més concretament, en la N400 (de Loye et al., 2013; Prévost et al., 2010; Wang et al., 2013), la P300 (Del Re et al., 2015; Fusar-Poli et al., 2011; Kim et al., 2015; Salisbury et al., 1999) i l'Error-Related-Negativity (ERN) com a potencials marcadors neurofisiològics de vulnerabilitat a la psicosi

Els potencials evocats es basen en l'enregistrament de l'activitat elèctrica cerebral associada amb esdeveniments concrets. Aquests poden anar des de la presentació d'estímul externs, com per exemple flaixos, paraules, cares, sons, etc, fins a processos cognitius interns com són la presa de decisions o la "monitorització" de la pròpia conducta. A diferència de l'electroencefalograma continu, producte de les fluctuacions espontànies de l'activitat elèctrica cerebral, els potencials evocats representen els canvis transitoris de potencial elèctric que es produeixen al voltant de l'esdeveniment objecte d'estudi. Aquests canvis es poden mesurar a través de tècniques de sincronització entre l'esdeveniment i el potencial que aquest produeix. Finalment, els canvis de potencial es representen en forma de defleccions positives i negatives en gràfics cartesianes que mostren a l'eix horitzontal la variable temps en milisegons (ms) i al vertical el valor d'amplitud de la deflecció en microvolts (μV).

La literatura descriu atenuacions en els valors d'amplitud dels potencials evocats en població amb risc de desenvolupar esquizofrènia (veure taula 4):

Estudis	Potencial	Descripció	Funcions cognitives
Kopp et al., (2002)	↓N150	Ona negativa que apareix als 150ms després de la presentació d'un estímul visual.	Processament de la informació visual
Wang et al., (2013) Prévost et al., (2010) De loye et al., (2013)	↓N400	Ona negativa als 400ms post-presentació de llenguatge incoherent.	Processament semàntic del llenguatge
Fusar-Poli et al.,(2011) Kim et al., (2015) Salisbury et al.,(1996) Del Re et al., (2015)	↓P300	Deflecció positiva que apareix als 300ms de la presentació d'un estímul nou d'entre un ventall d'altres que són comuns.	Gestió de recursos atencional i categorització d'estímuls
Kim et al., (2015) Perez et al., (2012) De Foti et al., (2012)	↓ERN	Deflecció negativa amb aparició als primers 100ms després de respostes errònies.	Monitorització de la conducta

Taula 4. Estudis que relacionen atenuacions en amplitud de potencials evocats en població amb vulnerabilitat a desenvolupar psicosi.

Les atenuacions observades s'han interpretat com a evidència de dèficits funcionals en l'execució de les tasques objecte d'estudi i per tant com a correlats d'alteracions neurobiològiques subjacents. Així, l'atenuació de l'ona N150 indica un pitjor processament de la informació visual en el cas de persones amb trets esquizotípics, en comparació amb controls sans. En el cas del potencial N400, aquesta atenuació indica alteracions en el processament semàntic, representant el llenguatge estrany, fenomen estretament relacionat amb l'esquizotípic. També s'ha informat àmpliament de l'atenuació de l'ona P300 en aquesta població d'estudi, indicant una pitjor gestió dels recursos atencional i dèficits en la categorització dels estímuls. Aquest és un potencial estretament lligat al fenomen de la *aberrant salience*, i representa la incapacitat de diferenciar i seleccionar, a partir del total d'estímuls que arriben als nostres sentints des de l'exterior, aquella informació que és rellevant i la que no ho és. S'ha proposat que aquesta incapacitat constituïria un mecanisme fisiopatològic que contribueix al desenvolupament de la ideació delirant, i que estaria present tant en població amb trets esquizotípics, com també en malalts d'esquizofrènia. També s'han associat al desenvolupament dels deliris i les al·lucinacions auditives les disminucions del potencial ERN representant la monitorització de la conducta, és a dir, la capacitat de diferenciar processos mentals d'ocurrència interna o externa, i guiar la conducta de forma adequada.

1.2.3. Neurocognició

Els dèficits cognitius en l'esquizofrènia són molt manifestos i han estat àmpliament estudiats. Representen un aspecte central i de gran importància en la malaltia, ja que en pronosticaran la recuperació funcional (Milev et al., 2005), i també l'adherència al tractament (Burton, 2005).

En la línia del model dimensional, els individus amb alts trets d'esquizotípic mostren dèficits cognitius anàlegs als que es troben en l'esquizofrènia. Altes puntuacions en esquizotípic correlacionen amb dèficits en atenció i memòria, aprenentatge verbal, memòria de treball, flexibilitat cognitiva, funcions executives i abstracció (Kim et al., 2011; Koychev et al., 2012; Raine et al., 1995; Rosell et al., 2014; Siever et al., 2002). Aquest patró d'alteracions suggereix que la personalitat esquizotípica i l'esquizofrènia mostren una base neuropatològica comuna que engloba un dèficit en funcions cognitives superiors (Siever et al., 2002).

Com veurem més endavant, determinats marcadors de funció executiva, en concret el potencial evocat “Error Related Negativity” o ERN mostra valors anormalment baixos en l'esquizofrènia. Mentre que l'administració de fàrmacs amb activitat antagonista sobre el receptor D2 de la dopamina redueix el valor de l'ERN en voluntaris sans, s'observa l'efecte contrari en els malalts. L'administració de risperidona incrementa l'amplitud del potencial en els pacients amb esquizofrènia (Bates et al., 2004). Aquest efecte, a priori paradoxal, pot obeir el fet que la dopamina regula les funcions cognitives seguint un model d'U invertida.

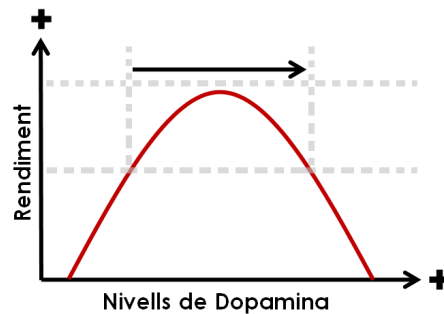


Figura 2. La relació entre el rendiment cognitiu i els nivells de dopamina segueixen una funció d'U invertida, en la qual l'excés i la falta n'empitjoren el rendiment (Cools & D'Esposito, 2011)

Segons aquest model, els efectes de l'administració de fàrmacs dopaminèrgics depenen dels nivells basals de rendiment. Mentre que en els voluntaris sans l'administració d'un antagonista D2 desplaça el rendiment cap a l'esquerra del punt òptim, empitjorant-lo, la reducció de la hiperactivació dopaminèrgica en l'esquizofrènia millora les funcions cognitives (Cools & D'Esposito, 2011).

1.3. LA “ERROR RELATED NEGATIVITY” O ERN I EL SISTEMA DE MONITORITZACIÓ DE LA CONDUCTA

1.3.1. ERN

La “Error Related Negativity” o ERN ha estat àmpliament utilitzada en l'estudi del sistema de monitorització de la conducta (BMS). La ERN es un potencial evocat que s'observa darrera la comissió d'un error durant la realització de tasques conductuals (Falkenstein, et al., 1991; Gehring et al., 1993). Aquesta ona mostra una topografia fronto-central i els seus generadors s'han localitzat al còrtex cingulat anterior (ACC) (Luu & Tucker, 2001). Es considera que la ERN és un correlat neurofisiològic del procés de detecció *intern* d'un error comès. L'interpretació més acceptada estima que el senyal d'error es genera com a conseqüència de la comparació que realitza el BMS entre les respostes emeses i les representacions internes de respostes alternatives (Holroyd & Coles, 2002). L'ERN s'originaria per la desinhibició de l'ACC causada per una reducció sobtada dels nivells de DA d'acord amb el mecanisme explicat en l'apartat anterior.

Aquest potencial evocat ha demostrat ser fiable i heretable, fet que l'ha convertit en un endofenotip àmpliament estudiat, i el seu estudi resulta rellevant en el cas de trastorns que mostren alteracions en els sistemes de neurotransmissió dopaminèrgica, com és el cas de l'esquizofrènia i el TEP.

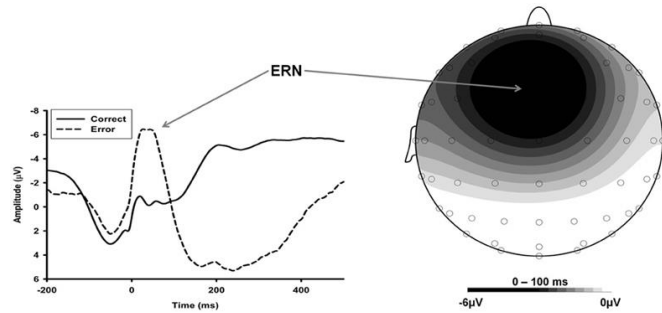


Figura 3. L'Error-Related-Negativity apareix entre els 0-100ms després d'haver comès un error, i la seva distribució topogràfica és frontocentral. (Extret de www.youthvoices.live)

D'altra banda, també trobem un component rellevant d'aparició posterior a l'ERN i que ens informa de la consciència d'haver comès l'error, l'anomenada "Error Positivity" o Pe (Falkenstein et al., 1991). El component Pe és una deflexió positiva de distribució centroparietal que apareix entre els 200-500ms després d'haver emès una resposta incorrecta. Aquest component s'ha relacionat amb l'implementació de mesures correctives un cop detectat l'error.

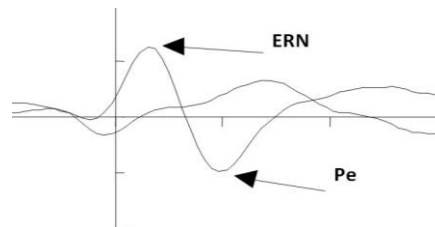


Figura 4. L'aparició de la Pe es dona després de la ERN. (Extret de Hsieh, Li, & Tsai, 2010)

Donada la relació existent entre els canvis fàscs del to dopaminèrgic i l'aparició de l'ERN (Holroyd & Coles, 2002), aquest potencial seria especialment sensible a desviacions del nivell òptim d'activitat dopaminèrgica. Recolçant aquesta visió, s'ha demostrat que l'administració d'antipsicòtics amb activitat antagonista D2 a voluntaris sans produeix disminucions en l'amplitud d'aquesta ona (de Bruijn et al., 2006; Zirnheld et al., 2004).

1.3.2. Sistema de monitorització de la conducta

Dins de les funcions executives, un aspecte poc explorat en el TEP és la presència de dèficits en la monitorització de la pròpia conducta, una funció que resulta crucial per a la distinció entre accions i pensaments generats interna o externament.

Per tal de sobreviure en un ambient que canvia constantment, resulta essencial un funcionament adequat dels mecanismes de control que s'encarreguen d'ajustar les necessitats i impulsos interns, amb les limitacions imposades per l'entorn. Si els resultats de la nostra conducta són diferents dels que el nostre BMS considera òptims, es posen en marxa una sèrie de mecanismes que detecten aquesta discrepància i inicien les accions correctives apropiades. Investigacions recents han assumit que aquest tipus d'adaptació cognitiva i conductual involucra processos d'aprenentatge que estan guiats per senyals de predicció d'errors que indicarien la discrepància entre el resultat esperat d'una acció i el obtingut, i les representacions internes de les expectatives relacionades amb un estímul extern (Horan et al., 2012; Houthoofd et al., 2013; Olvet & Hajcak, 2008).

El BMS és un aspecte important per al funcionament quotidià, ja que un mal funcionament d'aquest sistema pot suposar problemes en distingir estímuls generats per un mateix, dels generats externament. Existeix literatura que mostra que les distorsions en el BMS

serien responsables de l'atribució d'al·lucinacions auditives a fonts externes (c) i que aquestes distorsions podrien formar les bases d'altres símptomes positius com els deliris (Frith & Done, 1988).

Una àrea clau en els processos de monitorització de la pròpia conducta és la zona dorsal del còrtex cingulat anterior (ACC) situat en el lòbul frontal. L'activitat de l'ACC es veu modulada per l'acció de les neurones dopaminèrgiques localitzades a l'àrea tegmental ventral (VTA) i la substància nigra (SN) del mesencèfal. Aquestes neurones codifiquen les senyals d'error en forma de ràpides activacions i desactivacions fàsiques que modifiquen els nivells de DA a l'ACC. En cas de detecció d'un error, es produeix una reducció sobtada de l'activitat de les neurones de la VTA i la SN. Això produeix una ràpida disminució dels nivells de DA a l'ACC, cessant l'efecte inhibitori del neurotransmissor i produint finalment l'activació de l'ACC.

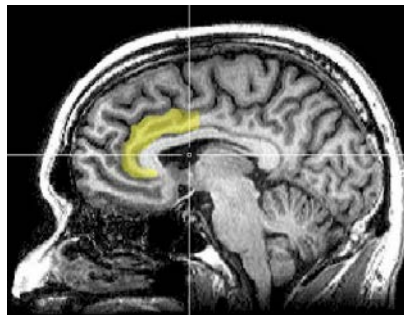


Figura 5. Localització de l'ACC en un tall sagital de Resonància Magnètica. (Extret de Geoff B. Hall., 2011)

La monitorització de la conducta s'ha relacionat tradicionalment amb la funció del còrtex prefrontal (PFC), i amb dues subdivisions d'aquest, el còrtex prefrontal dorsolateral (DLPFC) i l'ACC. L'ACC juga un paper important en el control executiu; evidencia la necessitat d'augmentar el BMS, i envia la informació al DLPFC, que controla els processos cognitius posteriors. L'activació d'aquesta regió cerebral està relacionada amb l'aprenentatge i la memòria, el llenguatge, la percepció i el control motor, el que suggereix que l'ACC es relaciona amb les funcions cognitives generals.

Diverses metodologies experimentals han demostrat que l'activitat de l'ACC incrementa quan s'inhibeix una resposta potencial, quan hi ha la necessitat de triar una resposta d'entre un ventall d'igualment permissibles, o en cas de cometre errors (Ridderinkhof et al., 2004).

La recerca en el BMS s'ha centrat en els processos de monitorització interns responsables per a la detecció dels propis errors per a millorar el rendiment en tasques. Aquests estudis mesuren aquest sistema amb el potencial evocat ERN (Botvinick et al., 2001).

1.3.3. Alteracions de l'ERN com a marcador de vulnerabilitat a la psicosi

De forma general, una amplitud disminuïda de l'ERN estaria reflectint dèficits BMS, i per tant, una menor monitorització de la pròpia conducta. Alguns autors han proposat que els dèficits en el BMS constituïrien un dèficit clau en l'esquizofrènia (Frith et al., 1995; Stephan et al., 2009), que explicaria l'atribució d'un origen extern a les al·lucinacions auditives i la manca d'insight sobre l'inversemblança dels deliris (Stephan et al., 2009).

L'amplitud de l'ona ERN ha sigut àmpliament estudiada en pacients amb esquizofrènia, reportant en la majoria dels casos una disminució del potencial evocat (Kopp & Rist, 2002). Des d'aquell primer estudi, diversos grups de recerca han replicat aquests resultats (Bates et al., 2002;

Bates et al., 2004; De la Asuncion et al., 2015; Horan et al., 2012; Houthoofd et al., 2013; Mathalon et al., 2002). La consistència dels resultats ha portat a considerar-la un marcador biològic de la malaltia. És així que la literatura també ha relacionat la població amb vulnerabilitat a la psicosi amb l'atenuació de l'ERN, en comparació amb controls sans (veure Taula 5):

AUTORS	Població	ERN
Chan et al., (2015)	(14) antecedents de psicosi vs (12) sense antecedents de psicosi	↓ antecedents de psicosi
Kim et al., (2015)	(17) alta esquizotípia vs (20) controls sans	↓ alta esquizotípia
Da Foti et al., (2012)	(33) esquizofrènia (45) altres trastorns psicòtics (33) controls sans	↓↓ esquizofrènia, ↓ altres trastorns psicòtics, i = en controls sans
Simmonite et al., (2012)	(29) esquizofrènia (36) familiars sans (35) controls sans	↓↓ esquizofrènia, ↓ familiars sans, i = en controls sans
Perez et al., (2012)	(84) esquizofrènia (48) high risk (110) controls sans	↓↓ esquizofrènia, ↓ High Risk, = controls sans
Laurens et al., (2010)	(22) antecedents de símptomes psicòtics (26) controls sans	↓ antecedents de simptomatologia psicòtica

Taula 5. Resum d'estudis publicats que estudien l'ERN en poblacions amb vulnerabilitat a desenvolupar psicosi.

Varis estudis coincideixen en una ERN disminuïda en població amb vulnerabilitat a la psicosi. Aquestes alteracions (Chan et al., 2015; Foti et al., 2012; Kim et al., 2015; Laurens et al., 2010; Perez et al., 2012; Simmonite et al., 2012) serien coherents segons el model dimensional de la psicosi, segons el qual els trets esquizotípics es distribueixen en la població des de la normalitat fins a la psicosi, i per tant, resultaria esperable observar diferències simptomatològiques i diagnòstiques al llarg de les diferents poblacions que formen part del continu.

Tot i així, aquests estudis s'han realitzat amb diferents tipus de mostres que formarien part del continu (persones sanes amb antecedents de psicosi, familiars de pacients amb esquizofrènia, persones amb altes puntuacions de trets esquizotípics...). A més, cadascuna d'aquestes mostres són avaluades amb instruments diferents, i amb criteris de tall també diferents. Aquesta heterogeneïtat metodològica de les poblacions amb les que s'estudia aquest fenomen, en fa difícil la interpretació i generalització. La utilització d'uns criteris diagnòstics com els del TEP, i la valoració amb instruments adequats en la recerca del continu entre salut i psicosi, ajudarien a homogeneïtzar les mostres d'estudi, per a poder-ne extreure conclusions més sòlides.

2. HIPÒTESIS

2. HIPÒTESIS

La present memòria es divideix en dos parts clarament diferenciades cadascuna amb les seves hipòtesis de treball i específiques:

Part I. Validació del Qüestionari de Personalitat Esquizotípica (SPQ)

Hipòtesi de treball:

El mètode de traducció-retrotraducció del qüestionari SPQ proporcionarà una eina fiable i vàlida per avaluar els trets de personalitat esquizotípica en poblacions de parla castellana.

Hipòtesis específiques:

Hipòtesi 1: La versió en castellà de l'SPQ mostrarà una bona fiabilitat i validesa, i suposarà una eina útil per a la detecció de trets esquizotípics en la població general.

Hipòtesi 2: El model factorial de 4 factors d'Stefanis s'ajustarà millor al constructe del TEP que els anteriors models de 3, 2 i 1 factor. Aquest model postula que l'esquizotípic està formada per quatre factors: el cognitiu-perceptiu, el paranoide, l'interpersonal, i el desorganitzat.

Part II. Avaluació del Sistema de Monitorització de la pròpia conducta al TEP

Hipòtesi de treball:

Si el TEP i l'esquizofrènia comparteixen la mateixa base neurobiològica caracteritzada per una hiperactivitat dopaminèrgica, els senyals d'aprenentatge-reforçament en el TEP es veuran alterats de forma anàloga a la observada en l'esquizofrènia.

Hipòtesis específiques:

Hipòtesi 3: Els pacients amb TEP mostraran, respecte als controls sans, dèficits en el sistema de monitorització de la pròpia conducta. Aquests dèficits es traduiran en un pitjor rendiment en una tasca de temps de reacció d'elecció (Eriksen Flanker Task) i en una menor amplitud del potencial evocat ERN, marcador neurofisiològic del sistema de monitorització de la conducta.

Hipòtesi 4: L'administració d'un antagonista dopaminèrgic ocasionarà efectes oposats en els pacients amb TEP i els controls. Mentre que en els voluntaris sans produirà un empitjorament del rendiment i una disminució de l'amplitud de l'ERN, en els pacients conduirà a una millora del rendiment i a una normalització de l'amplitud de l'ERN.

3. OBJECTIUS

3. OBJECTIUS

Objectius generals:

Els treballs que s'inclouen a la present memòria tenen com a objectiu aprofundir en el coneixement del TEP des de dues perspectives complementàries: a) psicomètrica; i b) neurofisiològica. Aquest trastorn de personalitat és de gran importància pels seus nexes d'unió amb l'esquizofrènia, una de les malalties psiquiàtriques més incapacitants. De forma addicional a la caracterització específica del TEP com a trastorn aïllat, es pretén també: a) validar eines d'avaluació psicològica i marcadors biològics que permetin mesurar el TEP com a tret de vulnerabilitat a psicosis; i b) millorar el coneixement de les alteracions neurobiològiques subjacents als trastorns de l'espectre psicòtic.

Part I. Qüestionari de Personalitat Esquizotípica (SPQ)

Objectiu 1: Validar al castellà el Qüestionari de Personalitat Esquizotípica (SPQ).

Tot i que fins a l'actualitat existeix un ampli ventall d'eines per a detectar trets esquizotípics, l'SPQ permet detectar trets esquizotípics en base al manual diagnòstic DSM. Es disposarà així d'una eina per a la detecció precoç de trets esquizotípics en població de parla castellana segons el DSM.

Objectiu 2: Comprovar l'estructura factorial del TEP mitjançant un Anàlisi Factorial Confirmatori.

Per tal de conèixer millor la multidimensionalitat del TEP i avançar en la detecció precoç de l'esquizofrènia, es posen a prova mitjançant un Anàlisi Factorial Confirmatori un seguit de models factorials de l'esquizotípic proposats per diversos autors al llarg d'anys d'investigació.

Part II. Sistema de Monitorització de la pròpia conducta

Objectiu 3: Estudiar els potencials dèficits en el sistema de monitorització de la pròpia conducta mitjançant la "Eriksen Flanker Task" i el registre simultani de l'ERN, correlat neurofisiològic del sistema de monitorització de la conducta.

Fins el moment, la literatura suggereix dèficits de la monitorització de la conducta tant en esquizofrènia com en població TEP. Tenint en compte la teoria del contínuum, i el paper que podrien estar jugant aquests dèficits en la formació de la simptomatologia delirant i al·lucinatòria, s'estudia el potencial ERN com a marcador biològic per a detectar la vulnerabilitat a desenvolupar psicosis, per tal de fer-ne una detecció precoç.

Objectiu 4: Avaluar la potencial modulació diferencial de l'ERN en persones amb TEP i controls sans amb l'administració d'un antagonista dopaminèrgic, la risperidona.

Tenint en compte la literatura del model dimensional de la psicosis, el fet que el TEP i l'esquizofrènia comparteixin bases psicopatològiques com, entre d'altres, la hiperdopaminèrgia, fa considerar que els dèficits de monitorització de la conducta poden ser revertits amb medicació antagonista dopaminèrgica en el TEP.

4. METODOLOGIA

4. METODOLOGIA

Aquesta tesi està formada per dos articles, publicats a les revistes *Neuroimage: Clinical*, i *Actas Españolas de Psiquiatria*, revistes internacional i nacional, respectivament, indexades en una de les principals bases de dades bibliogràfiques científiques. Tot i que tota la informació relativa a les característiques de la mostra, disseny, paràmetres d'electroencefalografia i anàlisi psicomètrica està àmpliament descrita en cadascun dels treballs, en aquest apartat s'exposen els aspectes més rellevants:

TREBALL 1:

Per aquest treball es van reclutar 253 estudiants de medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona. La mostra estava formada per 70 homes i 180 dones (rang d'edats de 18-44 anys), a qui se'ls van administrar les escales SPQ, O-LIFE, i la subescala de Psicoticisme de l'Eysenck Personality Questionnaire (EPQ).

Aquells participants que van obtenir puntuacions distribuïdes dins el 10% superior i el 10% inferior, van ser entrevistats a posteriori utilitzant l'SCID-II al servei de consultes externes del servei de psiquiatria de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau per un psicòleg cec al grup de pertinença del participant.

La validació del qüestionari es va dur a terme d'acord amb les guies de bona pràctica per a l'adaptació d'eines d'avaluació en contextos culturals (Balluerka, Gorostiaga, Alonso-Arbiol, & Haranburu, 2007). El procediment de traducció-retrotraducció va consistir en tres traduccions independents realitzades per tres membres de l'equip, que posteriorment es van comparar i se'n va elaborar una sola versió consensuada. La versió castellana va ser traduïda a l'anglès per un altre equip de tres traductors, sense coneixement del qüestionari original. Finalment, la versió consensuada entre aquests traductors va ser revisada pel professor Adrian Raine, autor de l'SPQ original, qui va certificar l'equivalència de significat entre la versió original i les versions inverses. L'escala final es troba adjuntada en l'apèndix 1.

Les anàlisis psicomètriques es van calcular amb el programa PASW Statistics 18 (George, D. and Mallery, 2013), i la consistència interna a través del coeficient alfa de Cronbach. La validesa convergent es va avaluar amb el coeficient de correlació d'Spearman correlacionant la puntuació total, les puntuacions de cadascuna de les nou subescales, i les puntuacions dels tres factors obtinguts en la versió castellana del SPQ i les quatre subescales de l'O-LIFE. La validesa discriminant es va avaluar amb els coeficients de correlació d'Spearman entre la puntuació total de l'SPQ i les puntuacions de la subescala Psicoticisme de l'EPQ, i la validesa de criteri va ser avaluada amb un anàlisi de Khi-Quadrat (χ^2) amb correcció de Yates, analitzant la pertinença al grup 10% superior/inferior de puntuacions totals de l'SPQ i el diagnòstic de TEP (sí/ no) basat en l'SCID-II.

En el present treball es va posar a prova l'estructura factorial de l'escala a través d'un CFA. Els sis models factorials posats a prova es van comparar mitjançant l'anàlisi factorial amb el programari LISREL 8 (Jöreskog & Sörbom, 1993). A part del χ^2 , es van utilitzar els següents índexs de bondat d'ajust: Goodness-of-Fit Index (GFI), Adjusted Goodness-of-Fit Index (AGFI), Normed Fit Index (NFI), Akaike Information Criterion (AIC), Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA), Comparative Fit Index (CFI), and Standardized Root Mean Square Residual (SRMR). Aquests índexs de bondat d'ajust pel CFA es van avaluar segons els valors de tall recomanats per Browne i Cudeck (1992), Hu i Bentler (1999), i Mueller i Hancock (2008) (Browne & Cudeck, 1993; Hu & Bentler, 1999; Mueller & Hancock, 2008).

TREBALL 2

La mostra del treball consta de 9 participants amb diagnòstic de Trastorn Esquizotípic de la Personalitat i 12 controls sans. Els participants van ser diagnosticats amb la versió espanyola de l'Entrevista Clínica Estructurada per als Trastorns de la personalitat del DSM-IV Eix II (SCID-II). (First MB, Gibbon M, Smith Benjamin S, Spitzer RL, 1999), i es van administrar dos qüestionaris per a l'avaluació de l'esquizotípic: l'Inventari Oxford-Liverpool de sentiments i experiències (O-LIFE) i el Qüestionari de Personalitat Esquizotípica (SPQ).

L'estudi es va dur a terme d'acord amb un disseny creuat, doble-cec, i aleatoritzat. Tant els pacients com els controls van participar en dues sessions experimentals diferents en les quals eren avaluats dues hores després de rebre, o placebo, o bé 1mg de risperidona oral. Aquesta baixa dosi de risperidona va ser escollida degut a que el rang de 0.25 a 2mg/dia havia sigut utilitzat en un estudi previ per a reduir símptomes en pacients amb TEP (Koenigsberg et al., 2003).

L'EEG es va enregistrar contínuament a través del cuir cabellut utilitzant elèctrodes d'or col·locats en 19 posicions estàndard (FP1/2, F3/4, C3/4, T3/4, T5/6, P3/4, O1/2, F7/8, Fz, Cz, Pz), referenciats als mastoides. L'electroculograma vertical (VEOG) es va enregistrar per a controlar els moviments de l'ull amb un elèctrode a la cresta infraorbital de l'ull esquerre. Les impedàncies dels elèctrodes es van mantenir per sota del 5 kOhm, i les senyals electrofisiològiques es van filtrar amb un pas de banda de 0,1 a 35 Hz i es van digitalitzar a una velocitat de 250 Hz. Es va avaluar conductualment la monitorització de la pròpia conducta, o CC, a través de la tasca Eriksen Flanker (Eriksen & Eriksen, 1974).

En aquesta tasca, els participants han de respondre a l'estímul central d'una sèrie de 5 lletres, designat com a "objectiu". Aquesta lletra es troba envoltada de lletres addicionals de manera que en ocasions afavoreixen la resposta objectiu (anomenats assajos compatibles; HHHHH o SSSSS), i en altres ocasions la dificulten (anomenats assajos incompatibles; HHSHH o SSHSS). Per optimitzar el nombre d'errors produïts, el 60% dels assajos són incompatibles. L'objectiu d'aquest procediment és el d'obtenir el temps de reacció en cada assaig.

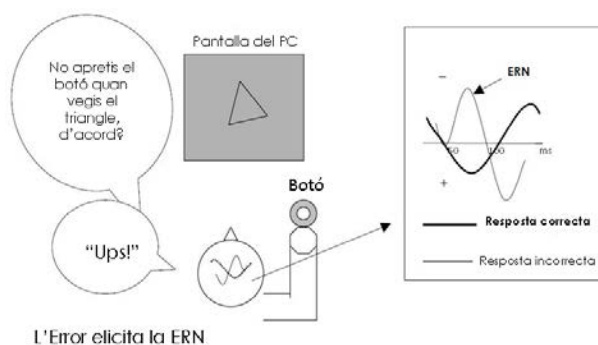


Figura 6. Funcionament de la tasca Eriksen Flanker. Cometre un error causa l'aparició de l'ona ERN. (Extret de Lee et al., 2011)

L'anàlisi estadístic es va realitzar utilitzant el programari SPSS, i es va comparar la condició placebo entre grups utilitzant un test T d'Student de mostres independents. En el cas dels potencials evocats, es van comparar estadísticament els tres elèctrodes centrals (Fz, Cz, Pz). Per avaluar les diferències en la intervenció farmacològica, es va utilitzar una ANOVA de dos factors entre la variable *tractament* (placebo vs. risperidona) versus *grup* (controls sans vs. TEP).

5. RESULTATS

5. RESULTATS

5.1. Treball 1

Actas Españolas de Psiquiatría, In Press

Validación de una versión española del Cuestionario de Personalidad Esquizotípica (SPQ): Características Psicométricas y estructura factorial en una muestra de estudiantes universitarios sanos.

Validación de una versión española del SPQ

*Mireia Rabella^{1,2,3}, *Eva Grasa^{1,2,5}, Joan Trujols^{1,2}, Ignasi Gich^{2,4,5}, Rafael Torrubia⁵, Iluminada Corripio^{1,2,5}, Víctor Pérez^{2,5,6}, Jordi Riba^{1,4}

¹Servei de Psiquiatria, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona, Spain.

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM.

³Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia. Universitat Autònoma de Barcelona, Spain.

⁴Centre d'Investigació del Medicament, Institut de Recerca, Servei Farmacologia Clínica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona, Spain.

⁵Departament de Psiquiatria i de Medicina Legal. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona, Spain.

⁶Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions, Hospital del Mar, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain

*Contribución equitativa en el trabajo.

*Parcialmente financiado por la Fundació La Marató de TV3 (España), Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), y fondos FEDER de la Unión Europea y el Programa CERCA / Generalitat de Catalunya.

Resumen

Objetivo: La detección, prevención e intervención precoz en psicosis ha llevado al estudio de los estadios prodrómicos y las experiencias psicóticas (psychotic experiences, o PE). La evaluación de la Esquizotipia supone una estrategia para el estudio de la vulnerabilidad a desarrollar psicosis, y representa un constructo de la personalidad que comprende experiencias perceptivas inusuales, pensamiento mágico, o conducta extraña. El desarrollo de instrumentos sensibles para medir estas características puede dar lugar a una mayor detección de los signos de transición a psicosis en personas con alto riesgo a desarrollarla, y del riesgo de recaídas en pacientes después de un primer episodio psicótico. El Cuestionario de Personalidad Esquizotípica (Schizotypal Personality Questionnaire - SPQ) es una escala auto-administrada desarrollada originalmente en inglés, que cubre los nueve criterios del DSM-IV para el Trastorno de Personalidad Esquizotípica (TEP). En el presente estudio se pretende realizar una versión española del SPQ, mediante la traducción del cuestionario, la evaluación de sus propiedades psicométricas, y su validación. Método: El SPQ original fue traducido al castellano y administrado en una muestra de estudiantes universitarios ($n = 250$). Evaluamos la consistencia interna, validez convergente, validez divergente, y la validez de criterio del instrumento, y analizamos su estructura factorial. Resultados: Nuestra versión del cuestionario SPQ muestra una buena consistencia interna, validez convergente (O-LIFE), discriminante (escala P del EPQ) y validez de criterio (SCID-II). El análisis factorial da soporte a una estructura de cuatro factores según los datos de bondad de ajuste de la escala. Conclusiones: Nuestra versión española del cuestionario SPQ preserva las propiedades psicométricas del cuestionario original. Esta adaptación puede ser una herramienta útil para la detección temprana de síntomas prodrómicos de la esquizofrenia, y de recaídas clínicas en población castellano-hablante.

Introducción

El debut temprano y la duración de la psicosis no tratada (DPNT) resultan factores predictivos de peor pronóstico de enfermedad en personas que padecen esquizofrenia¹. Además, la persistencia de síntomas subclínicos en pacientes diagnosticados incrementa la probabilidad de que sufrir recaídas^{2,62}. Debido a esta necesidad de disponer de herramientas sensibles de detección de síntomas prodrómicos, la investigación se ha centrado en el estudio de aquellos rasgos de personalidad potencialmente relacionados con la propensión a la psicosis. El término esquizotipia representa un patrón de rasgos de personalidad que se encuentran de forma más elevada en individuos con riesgo a desarrollar Esquizofrenia³. Desde una visión dimensional, se considera que la esquizotipia forma parte del continuo de funcionamiento saludable en la población general⁴. En cambio, desde una aproximación cuasi-dimensional⁵, se propone que la esquizotipia se encuentra en el dominio de la disfuncionalidad. Individuos que puntúan alto en esquizotipia, o que cumplen criterios de Trastorno de Personalidad Esquizotípica (TEP) mostrarían rasgos psicóticos atenuados, como distorsiones perceptivas, pensamiento mágico, conducta excéntrica o rara, y problemas en el establecimiento de relaciones íntimas⁶.

Los distintos métodos de evaluación reflejan los enfoques nosológicos alternativos. El Inventario de Sentimientos y Experiencias Oxford-Liverpool (Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences- O-LIFE) es un instrumento basado en el enfoque dimensional, y es utilizado para cuantificar la esquizotipia en la población normal⁷. Por el contrario, el Cuestionario de Personalidad Esquizotípica (Schizotypal Personality Questionnaire-SPQ) se basa en el enfoque cuasi-dimensional, de forma que aporta medidas cuantitativas a lo largo del continuum salud-psicosis a través de los nueve criterios diagnósticos para el TEP en el DSM⁸.

Se considera que altas puntuaciones en el SPQ y el O-LIFE reflejan una propensión a sufrir trastornos psicóticos, como por ejemplo Esquizofrenia⁶⁰. De la misma forma que las evaluaciones basadas en entrevistas⁹, numerosos estudios han mostrado que estos instrumentos autoadministrados son indicadores útiles del riesgo individual de desarrollar Esquizofrenia^{7,10,11,60}. Además, Burley y cols.¹² sugirieron que “la sintomatología prodrómica que permanece después de una recuperación inicial indicaría un mayor riesgo de sufrir una recaída” en personas con historia de episodios psicóticos. Considerando que el 50% de las personas que sufren un primer episodio psicótico sufren recaídas al cabo de 18 meses, existe la necesidad de desarrollar instrumentos sensibles capaces de detectar y cuantificar esos síntomas sub-clínicos. Dada la ausencia de indicadores fiables de estadios prodrómicos de la psicosis, este cuestionario podría ayudar a la detección precoz de pacientes con un alto riesgo de desarrollar psicosis.

Tanto el Cuestionario de Personalidad Esquizotípica (SPQ)⁸ como su versión corta, el SPQ-B¹³, fueron desarrollados teniendo en cuenta el enfoque cuasi-dimensional de la esquizotipia. Los ítems fueron específicamente diseñados para medir los nueve criterios diagnósticos del TEP definidos por el DSM-V¹⁴. Desde su aparición, el SPQ ha sido ampliamente usado como herramienta autoadministrada en el diagnóstico de TEP, en la evaluación de síntomas psicóticos sub-clínicos en población sana¹⁵⁻¹⁷, y en familiares de pacientes con TEP o esquizofrenia¹⁸. En lo que respecta sus características psicométricas, el SPQ ha mostrado una buena fiabilidad y validez^{8,19}, aunque se han observado inconsistencias a la hora de definir su estructura factorial^{16,20}. El SPQ fue desarrollado inicialmente para población de habla inglesa, y ha sido traducido a otras lenguas, como al francés²¹, italiano²², griego²⁰, turco²³ y chino²⁴. En el presente trabajo, tras resumir brevemente el proceso de desarrollo de la adaptación del SPQ- la versión española del SPQ autorizada por el autor de la escala original y más tarde utilizada en numerosos estudios²⁵-, exploramos sus propiedades psicométricas con respecto a su consistencia interna y su validez, en una muestra de estudiantes de medicina. También se analizó la estructura factorial de la versión española a través de un análisis confirmatorio, y se comparó con otras soluciones factoriales publicadas.

Materiales y Métodos

Sujetos

Los participantes del estudio fueron 253 estudiantes de medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona (España). Solamente esos sujetos que respondieron a todos los ítems ($n = 250$) fueron incluidos en el análisis. Setenta participantes fueron hombres y 180 mujeres (rango de edad entre 18-44 años). De forma previa al reclutamiento, los participantes firmaron el consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. El estudio se desarrolló de acuerdo con la Declaración de Helsinki y sus subsiguientes revisiones, así como de acuerdo con las Guías de Buena Práctica Clínica- ICH.

Instrumentos

Los siguientes instrumentos fueron administrados de forma colectiva en las aulas de estudio:

Cuestionario de Personalidad Esquizotípica (The Schizotypal Personality Questionnaire-SPQ)

El SPQ es un cuestionario autoadministrado de 74 ítems con un formato de respuesta de “sí/no”⁸. Cada respuesta “sí” se puntúa como 1, y cada respuesta “no”, se puntúa con un 0. El SPQ incluye nueve subescalas que corresponden a los nueve criterios diagnósticos para el TEP en el DSM-III-R y subsiguientes revisiones: 1) Ideas de referencia (9 ítems); 2) Creencias extrañas/Pensamiento mágico (7 ítems); 3) Experiencias perceptivas inusuales (9 ítems); 4) Ideación paranoide (8 ítems); 5) Ansiedad social (8 ítems); 6) Falta de amigos íntimos (9 ítems); 7) Afecto aplanado (8 ítems); 8) Conducta excéntrica/rara (7 ítems); and 9) Lenguaje extraño (9 ítems). El SPQ ofrece una puntuación total (rango: 0-74) y nueve puntuaciones de subescala, además de tres puntuaciones para cada uno de los tres factores: Cognitivo-Perceptivo, Interpersonal, y Desorganizado¹⁹.

Esta versión del SPQ fue desarrollada de acuerdo con los principios de buena práctica para la traducción y adaptación de instrumentos de evaluación a diferentes contextos culturales^{26,27}. El proceso de traducción-retrotraducción consistió en tres traducciones independientes realizadas por tres miembros del equipo de investigación (EG, JR, y el difunto Prof. Manel Barbanoj), quienes todos ellos mostraban un buen nivel de inglés y español, y estaban familiarizados con ambas culturas así como con el constructo de esquizotipia. De la comparación de las tres traducciones, se elaboró una versión consensuada para cada ítem. Esta versión en español fue traducida de forma independiente al inglés por otro grupo de tres traductores, los cuales desconocían el cuestionario original. Su versión consensuada fue revisada por el Profesor Adrian Raine, autor del SPQ original, que certificó la equivalencia de significado entre la versión original y la retrotraducida (mediante comunicación personal). La versión final se muestra en el Apéndice I.

El Inventario de Sentimientos y Experiencias Oxford-Liverpool (Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences- O-LIFE)

El O-LIFE es un instrumento psicométrico diseñado para medir la esquizotipia en la población normal⁷. Es un cuestionario autoadministrado, e incluye 159 ítems con un formato de respuesta de “sí/no”. El cuestionario tiene una estructura de cuatro factores: Experiencias Inusuales, Desorganización Cognitiva, Anhedonia Introversa, y Disconformidad Impulsiva. La versión española del O-LIFE fue validada mediante la administración a una muestra de habitantes de la zona de Barcelona (España), y el cuestionario fue utilizado en el presente estudio para evaluar la validez convergente de la versión española del SPQ en una submuestra de 158 estudiantes (40 participantes eran hombres y 118 mujeres, con un rango de edad de 18-44 años).

Subescala de Psicoticismo del Cuestionario de Personalidad de Eysenck (EPQ)

El EPQ²⁸ incluye una subescala de Psicoticismo (P) que evalúa rasgos antisociales que han sido relacionados con una futura psicosis, aunque incluye elementos que no forman parte de los criterios diagnósticos del DSM-V para el TEP. Esta escala consiste en 20 ítems puntuados en un formato “sí/no”, y fue utilizado para evaluar la validez discriminante.

Entrevista Clínica Estructurada para el Axis II de los Trastornos de Personalidad del DSM-IV (SCID-II).

De forma añadida a los instrumentos descritos anteriormente, aquellos individuos que presentaron puntuaciones que se encontraran en el 10% superior o inferior de la distribución, fueron invitados a someterse a una entrevista clínica usando la SCID-II, una entrevista semiestructurada utilizada para el diagnóstico de trastornos de personalidad²⁹. Las entrevistas se llevaron a cabo en el servicio de Consultas Externas del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, por un psicólogo entrenado en condición de ciego respecto al grupo de pertenencia (10% superior o inferior de la muestra) y sin conocimiento de la puntuación obtenida en el cuestionario SPQ. Se utilizó la SCID-II para evaluar la validez de criterio, y cada criterio diagnóstico evaluado fue medido con una escala de Likert de 3 puntos (1=ausente, 2=sub-umbral, 3=umbral). Para obtener el diagnóstico de TEP, los sujetos debían puntuar el nivel umbral al menos en 5 de los 9 criterios diagnósticos.

Análisis Estadístico

Estadísticos Descriptivos

Las puntuaciones de los estadísticos descriptivos para las diferentes subescalas del SPQ y el O-LIFE fueron calculadas tanto para la muestra global, como para hombres y mujeres de forma separada. En la sección de resultados se aportan las medias y las desviaciones típicas de las puntuaciones totales del SPQ, puntuaciones para cada una de las nueve subescalas y de los tres factores definidos por Raine y cols.^{8,19}. Las potenciales diferencias entre sexos en las puntuaciones fueron evaluadas con la prueba U de Mann-Whitney.

Fiabilidad y Validez

Se estudiaron las siguientes características psicométricas: a) La fiabilidad fue puesta a prueba mediante la evaluación de consistencia interna a través del coeficiente alfa de Cronbach; b) Se calculó la validez convergente a través del coeficiente de correlación de Spearman, con el que se correlacionaron la puntuación total, las puntuaciones en cada una de las nueve subescalas, y las puntuaciones de los tres factores obtenidas de la versión española del SPQ, con las puntuaciones de las cuatro escalas del O-LIFE; c) Para evaluar la validez discriminante se calculó el coeficiente de correlación de Spearman entre las puntuaciones totales del SPQ y la subescala P del EPQ; d) Se evaluó la validez de criterio con un análisis Chi-cuadrado usando la corrección de Yates entre la pertenencia a un grupo (puntuaciones 10% superior/inferior de la puntuación total del SPQ) y diagnóstico clínico de TEP (si/no) basado en la SCID-II.

Los análisis se llevaron a cabo con el software PASW Statistics 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Se interpretaron los coeficientes de alfa de Cronbach de acuerdo con los rangos de significación clínica propuestos por George y Mallory³⁰. Los coeficientes de correlación de Spearman se evaluaron utilizando los rangos para la interpretación de la medida del efecto recomendado por Rosenthal³¹.

Análisis de la estructura factorial

De forma adicional a las 9 subescalas y la puntuación total, el SPQ contiene tres factores denominados Cognitivo-Perceptivo, Interpersonal y Desorganizado¹⁹. Aun así, la estructura factorial del constructo de esquizotipia ha sido sujeto de debate, con varios modelos propuestos (ver abajo). En el presente trabajo se pone a prueba la estructura factorial de la versión española del SPQ mediante un Análisis Factorial Confirmatorio (AFC). Basándonos en la literatura previa, se evaluaron seis modelos factoriales distintos: i) el modelo de 1 factor, que asume que las nueve subescalas del SPQ subyacen a un solo rasgo latente; ii) el modelo de dos factores, basado en la distinción dicotómica entre rasgos esquizotípicos positivos (1) y negativos (2)³²; iii) el modelo de tres factores paranoide, en el cual los rasgos esquizotípicos positivos se dividen en dos factores, el cognitivo-perceptivo (1) y el paranoide (3), y los rasgos esquizotípicos negativos forman un solo factor negativo (2)³³; iv) el modelo de tres factores extraño, que incluye los factores positivo (1), negativo (2) y extraño (3)³⁴; v) el modelo de tres factores desorganizado, en el que las nueve subescalas se distribuyen en los siguientes tres factores: cognitivo-perceptivo (1), negativo (2) y desorganizado (3)¹⁹; y vi) el modelo de cuatro factores paranoide, el cual postula que los nueve rasgos esquizotípicos se dividen entre los factores cognitivo-perceptivo (1), negativo (2), desorganizado (3) y paranoide (4)²⁰. Los seis distintos modelos se resumen en la Tabla 1.

Para poder comparar estos modelos entre sí, se utilizó el modelo nulo. Para calcular la bondad de ajuste en esta muestra, a parte de utilizarse la prueba tradicional del Chi-cuadrado, también se calcularon otros índices comúnmente utilizados: Goodness-of-Fit Index (GFI), Adjusted Goodness-of-Fit Index (AGFI), Normed Fit Index (NFI), Akaike Information Criterion (AIC), Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA), Comparative Fit Index (CFI), y el Standardized Root Mean Square Residual (SRMR). El AFC fue llevado a cabo con el programa LISREL 8³⁵, utilizando una matriz de correlación como matriz de entrada y el método de estimación de probabilidad máxima como método de estimación de parámetros. Los índices de bondad de ajuste del AFC fueron evaluados de acuerdo a los valores de corte recomendados por Browne y Cudeck³⁶, Hu y Bentler³⁷, y Mueller y Hancock³⁸. El AIC es una medida comparativa entre modelos, donde el menor valor indica un mejor ajuste.

Tabla 1. Esquema de los seis modelos factoriales del SPQ puestos a prueba por el Análisis Factorial Confirmatorio. Datos de n=250 estudiantes universitarios sanos. Estructuras factoriales estimadas para cada uno de los modelos testados.

MODELOS FACTORIALES																
SPQ	Un factor	Dos factores ^a		Tres factores "Paranoide" ^b			Tres factores "Excéntrico" ^c			Tres factores "Desorganizado" ^d			Cuatro factores "Paranoide" ^e			
Subescalas	1	1	2	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4
IR	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
PM	1	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0
EPI	1	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0
IP	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	1
AS	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1
FAI	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
AA	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0
CE	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
LE	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0

IR: Ideas de referencia; **PM:** Creencias Extrañas/Pensamiento Mágico; **EPI:** Experiencias Perceptivas Inusuales; **IP:** Ideación Paranoide; **AS:** Ansiedad Social; **FAI:** Falta de amistades íntimas; **AA:** Afecto Aplanado; **CE:** Conducta Excéntrica/Extraña; **LE:** Lenguaje Extraño.

^aSiever y Gunderson (1983)

^bBergman y cols. (1996)

^cBattaglia y cols. (1997)

^dRaine y cols. (1994)

^eStefanis y cols. (2004)

Resultados

Estadísticos descriptivos y Fiabilidad

La Tabla 2 muestra los estadísticos descriptivos (medias, desviaciones estándar y rangos) de las puntuaciones totales del SPQ y el O-LIFE, así como sus respectivas subescalas y factores. También se incluyen en la tabla los coeficientes alfa de Cronbach para las puntuaciones totales, subescalas y factores del SPQ.

Tabla 2. Resumen de los datos obtenidos para nuestra versión española del SPQ y el cuestionario O-LIFE. La tabla describe los estadísticos descriptivos y los coeficientes alfa de Cronbach para cada subescala y para las puntuaciones globales. La muestra del estudio se compone de 250 estudiantes universitarios sanos.

SPQ				
<i>Subescalas SPQ</i>	Media	DE	Rango	Alfa de Cronbach
IR	2.76	2.13	0-9	0.70
PM	1.43	1.61	0-7	0.67
EPI	1.96	1.82	0-9	0.66
IP	2.28	1.87	0-8	0.70
AS	3.36	2.24	0-8	0.76
FAI	2.23	1.73	0-9	0.65
AA	1.69	1.47	0-8	0.57
CE	1.20	1.84	0-7	0.83
LE	2.64	2.10	0-9	0.68
<i>Puntuación Global</i>	21.83	11.78	1-56	0.90
O-LIFE				
<i>Subescalas O-LIFE</i>	Media	DE	Rango	Alfa de Cronbach
ExIn	6.20	5.75	0-26	n.e.
DesCog	8.87	5.50	0-24	n.e.
AnInt	4.78	3.24	1-18	n.e.
DisImp	7.05	3.28	1-19	n.e.
<i>Puntuación Global</i>	26.90	12.74	6-67	n.e.

SPQ: IR: Ideas de referencia; PM: Creencias Extrañas/Pensamiento Mágico; EPI: Experiencias Perceptivas Inusuales; IP: Ideación Paranoide; AS: Ansiedad Social; FAI: Falta de amistades íntimas; AA: Afecto Aplanado; CE: Conducta Excéntrica/Extraña; LE: Lenguaje Extraño.
O-LIFE: ExIn: Experiencias Inusuales; DesCog: Desorganización Cognitiva; AnInt: Anhedonia Introversa; DisImp: Disconformidad Impulsiva. n.e. = no evaluado.

La muestra final del estudio está formada por una media de la puntuación total del SPQ de 21.83 (DE = 11.78), con un rango de 1 a 56. El 10º percentil fue 8, y el 90º percentil fue 38. Los análisis de fiabilidad mostraron buena consistencia interna para la puntuación total, con un coeficiente alfa de Cronbach de 0.90. Los valores para las nueve escalas fueron aceptables, encontrándose dentro del rango entre 0.57 y 0.83, y con un valor medio de 0.70.

La Tabla 3 muestra los datos mencionados anteriormente de forma separada por género, y los resultados de las comparaciones entre géneros. Como se observa, los hombres obtuvieron puntuaciones significativamente menores que las mujeres en la subescala de Ansiedad Social, y mayores en la subescala de Conducta Excéntrica/Rara y en el factor Desorganizado.

Tabla 3. Medianas, desviaciones estándar (DE), U de Mann-Whitney (MWU) y valores p comparando hombres (n = 70) y mujeres (n = 180) de las puntuaciones de la versión española del SPQ.

SPQ	Hombres		Mujeres		MW U	p
	Mediana	DE	Mediana	DE		
<i>Subescalas SPQ</i>						
IR	2.00	2.21	2.00	2.10	5766.0	0.322
PM	1.00	1.84	1.00	1.49	5380.0	0.072
EPI	2.00	2.07	1.00	1.72	5775.0	0.328
IP	2.00	1.72	2.00	1.93	5866.5	0.427
AS	2.00	1.88	3.00	2.23	3829.0	<0.001
FAI	2.00	1.98	2.00	1.64	6189.0	0.880
AA	2.00	1.53	1.00	1.44	5341.0	0.064
CE	1.00	1.86	0.00	1.81	4761.5	0.001
LE	2.00	2.24	2.00	2.05	5815.0	0.373
<i>Modelo de 3 factores del SPQ</i>						
Cog	8.00	5.85	7.00	5.62	5825.5	0.389
Int	9.00	5.23	9.00	5.37	5734.0	0.298
Des	4.00	3.41	3.00	3.23	5137.5	0.026
<i>Puntuación Global del SPQ</i>	21.50	11.44	19.00	11.97	5822.0	0.386
O-LIFE	Mediana	DE	Mediana	DE	MW U	p
<i>Subescalas O-LIFE</i>						
ExIn	5.00	7.353	4.00	4.954	1917.500	0.076
DesCog	7.00	5.638	8.00	5.435	2015.000	0.167
AnInt	5.00	3.639	4.00	3.049	1961.500	0.044

DisImp	7.00	3.320	7.00	3.263	2134.500	0.365
Puntuación Global del O-LIFE	27.00	14.345	24.50	12.105	2081.500	0.265

SPQ: IR: Ideas de referencia; PM: Creencias Extrañas/Pensamiento Mágico; EPI: Experiencias Perceptivas Inusuales; IP: Ideación Paranoide; AS: Ansiedad Social; FAI: Falta de amistades íntimas; AA: Afecto Aplanado; CE: Conducta Excéntrica/Extraña; LE: Lenguaje Extraño
 Cog: Factor Cognitivo-Perceptivo; Int: Factor Interpersonal; Des: Factor Desorganización.
 O-LIFE: ExIn: Experiencias Inusuales; DesCog: Desorganización Cognitiva; AnInt: Anhedonia Introvertida; DisImp: Disconformidad Impulsiva.

Validez Convergente

La Tabla 4 muestra los coeficientes de correlación de Spearman entre los factores del SPQ y los del O-LIFE.

Tabla 4. Coeficientes de correlación de Spearman entre los factores del SPQ y los del O-LIFE. *p<0.05; **p<0.01

Factores SPQ	Subescalas O-LIFE				O-LIFE global
	ExIn	DesCog	AnInt	DisImp	
Cog	0.65**	0.43**	0.13	0.30**	0.59**
Int	0.26**	0.50**	0.33**	0.16*	0.46**
Des	0.45**	0.47**	0.13	0.36**	0.54**
SPQ global	0.54**	0.55**	0.25**	0.30**	0.63**

SPQ: Cog: Factor Cognitivo-Perceptivo; Int: Factor Interpersonal; Des: Factor Desorganización.
 O-LIFE: ExIn: Experiencias Inusuales; DesCog: Desorganización Cognitiva; AnInt: Anhedonia Introvertida; DisImp: Disconformidad Impulsiva. n.e. = no evaluado.

Todos los factores del SPQ correlacionaron positivamente con los del O-LIFE, excepto para los siguientes dos pares: a) Cognitivo-Perceptivo del SPQ vs. Anhedonia Introversa del O-LIFE; y b) Desorganizado del SPQ vs. Anhedonia Introversa del O-LIFE. Las correlaciones más fuertes se obtuvieron entre el factor Cognitivo-Perceptivo del SPQ y el factor de Experiencias Inusuales del O-LIFE, así como entre el Interpersonal del SPQ y la Desorganización Cognitiva del O-LIFE. El factor Desorganizado del SPQ mostró correlaciones moderadas con los factores Experiencias Inusuales y Desorganización Cognitiva del O-LIFE. Por último, la puntuación total del SPQ mostró un alto grado de correlación con la puntuación total del O-LIFE.

Validez Discriminante

La correlación de Spearman entre la puntuación total del SPQ y la subescala P del EPI mostró un bajo grado de correlación ($Rho = 0.097$) sin significación estadística.

Validez de Criterio

Los puntos de corte del diez por ciento inferior y superior de la distribución de las puntuaciones totales del SPQ fueron 8 ($n = 26$) y 38 ($n = 11$), respectivamente. Estos dos grupos de puntuadores extremos fueron invitados a participar en una segunda sesión con un clínico, quien administró la entrevista estructurada SCID-II para el DSM-IV-TR. Once (de 26) bajos puntuadores y 5 (de 11) altos puntuadores aceptaron ser entrevistados. Los resultados aportados por el evaluador ciego mostraron que ninguno de los once bajos puntuadores cumplió criterios para TEP, basándose en la entrevista clínica. Por otro lado, 4 de los 5 altos puntuadores entrevistados cumplen criterios diagnósticos de TEP. El análisis de Chi-cuadrado usando la corrección de Yates indicó una asociación significativa entre el grupo asignado (bajos vs. altos puntuadores SPQ) y el diagnóstico clínico (positivo vs. negativo) de TEP ($\chi^2 = 7.85$, $p = 0.001$).

Análisis de la Estructura Factorial

Se aplicó el AFC usando los seis modelos factoriales mostrados en la Tabla 1. Los índices de bondad de ajuste obtenidos para cada uno de esos seis modelos se presentan en la Tabla 5. Los seis modelos evaluados mostraron mejores índices de ajuste que el modelo nulo. El modelo de tres factores Desorganizado y el modelo de cuatro factores Paranoide obtuvieron los mejores resultados, con resultados satisfactorios en los índices GFI, AGFI y AIC. Además, el modelo de cuatro factores Paranoide mostró buenos índices NFI y RMSEA.

Tabla 5. Análisis Factorial Confirmatorio. Índices de Bondad de Ajuste obtenidos para cada uno de los seis modelos factoriales testados y el modelo “nulo”.

Modelo	χ^2	df	p	GFI ¹	AGFI ²	NFI ³	AIC ⁴	RMSEA ⁵ (90% CI)	CFI ⁶	SRMR ⁷
Nulo	1034.60	36	<0.001	0.60	0.06	0.47	1052.60	0.391 (0.37-0.41)	0.47	0.28
Un factor	278.55	27	<0.001	0.79	0.65	0.73	339.31	0.203 (0.18-0.22)	0.75	0.124
Dos factores	157.58	26	<0.001	0.87	0.78	0.85	201.38	0.146 (0.13-0.17)	0.87	0.091
Tres factores <i>Paranoide</i>	211.09	24	<0.001	0.83	0.68	0.80	276.18	0.188 (0.93-1.32)	0.81	0.110
Tres factores <i>Extraño</i>	214.58	24	<0.001	0.84	0.70	0.79	255.95	0.178 (0.16-0.20)	0.81	0.114
Tres factores <i>Desorganizado</i>	117.37	23	<0.001	0.91	0.83	0.89	154.13	0.123 (0.10-0.15)	0.91	0.073
Cuatro Factores <i>Paranoide</i>	58.75	19	<0.001	0.95	0.88	0.94	109.50	0.090 (0.06-0.12)	0.96	0.052

GFI: Goodness-of-Fit Index; AGFI: Adjusted Goodness-of-Fit Index; NFI: Normed Fit Index; AIC: Akaike Information Criterion; RMSEA: Root Mean Square Error of Approximation; CFI: Comparative Fit Index; SRMR: Standardized Root Mean Square Residual.
 Umbrales de ajuste: ^{1,2,3,6} ≥ 0.95 ; ⁴menor valor; ⁵ ≤ 0.06 ; ⁷ ≤ 0.08)

La Tabla 6 muestra las cargas factoriales estandarizadas y las correlaciones intra-modelo entre los factores latentes del mejor modelo obtenido, el modelo de cuatro factores Paranoide. Todas las cargas factoriales fueron estadísticamente significativas ($p < 0.0001$).

Tabla 6. Cargas factoriales estandarizadas y correlaciones factoriales intra-modelo derivadas de los factores latentes del modelo de cuatro factores “paranoide”. Todos las cargas factoriales resultaron estadísticamente significativas ($p < 0.0001$).

Modelo de cuatro factores “Paranoide”				
Subescalas SPQ	Cog (Factor 1)	Neg (Factor 2)	Des (Factor 3)	Par (Factor 4)
IR				1.026
PM	0.693			
EPI	0.837			
IP		0.332		0.478
AS		0.456		0.289
FAI		0.760		
AA		0.792		
CE			0.646	
LE			0.620	
Modelo de cuatro factores “Paranoide”				
Correlaciones Factoriales Intra-Modelo	Cog	Neg	Des	-
Neg	0.156	-	-	
Des	0.782	0.556	-	-
Par	0.620	0.145	0.538	-

SPQ: IR: Ideas de referencia; PM: Creencias Extrañas/Pensamiento Mágico; EPI: Experiencias Perceptivas Inusuales; IP: Ideación Paranoide; AS: Ansiedad Social; FAI: Falta de amistades íntimas; AA: Afecto Aplanado; CE: Conducta Excéntrica/Extraña; LE: Lenguaje Extraño
 Modelo de cuatro factores “Paranoide”: Cog: Cognitivo/Perceptivo; Neg: Negativo; Des: Desorganizado; Par: Paranoide.

Discusión

El objetivo del presente estudio fue desarrollar y validar una versión española del cuestionario SPQ completo, y así proporcionar un instrumento fiable que permita tanto la detección de síntomas psicóticos subclínicos, como facilitar la detección temprana del trastorno y la prevención de recaídas en esta población. Nuestros análisis mostraron que las puntuaciones obtenidas en la versión española, administrada en una muestra de estudiantes universitarios, se encuentran en la línea de los datos publicados previamente en otras versiones de la escala en términos de puntuación total media, rango y percentiles. Aun así, tanto la muestra americana evaluada por Raine como la muestra griega evaluada por Stefanis mostraron mayores puntuaciones en síntomas positivos^{8,20}: Raine: muestra 2; ideas de referencia: media= 4.33, DE= 2.4; experiencias perceptivas inusuales: media = 2.83, DE = 2.2; ideación paranoide: media = 3.39, DE = 2.4). Stefanis: ideas de referencia: media = 4.98, DE = 2.10; experiencias perceptivas inusuales: media = 2.61, DE = 2.17; ideación paranoide: media = 3.75, DE = 2.06). En comparación con nuestra muestra, la versión china mostró mayores puntuaciones en todas las subescalas del SPQ24, fenómeno justificable por las diferencias culturales entre estas dos poblaciones³⁹.

Cuando examinamos la relación entre género y puntuaciones de la versión española del SPQ, el presente estudio apoya la investigación previa⁴⁰⁻⁴³. Aunque no se hallaron diferencias en las puntuaciones totales, las puntuaciones de las distintas subescalas revelaron que los hombres obtuvieron mayores puntuaciones que las mujeres en la subescala de Conducta Extraña. Por eso, de la misma forma que ocurre en la Esquizofrenia, las diferencias de las puntuaciones referentes a la conducta acostumbra mostrar una tendencia a favorecer las mujeres²⁴.

Al comparar las puntuaciones de la subescala de Ansiedad Social, las mujeres puntúan más alto que los hombres. Este hallazgo es comparable con estudios previos^{43,44}, y es consistente con la literatura que documenta un mayor número de síntomas afectivos en mujeres que en hombres en el caso la Esquizofrenia^{45,46}.

Por otro lado, nuestro estudio no ha encontrado diferencias en la sintomatología negativa según el género, a diferencia de literatura previa^{47-49,61}, aunque este hallazgo no siempre ha sido confirmado¹⁸⁻⁵⁴. Sin embargo, existe consistencia de una mayor sintomatología desorganizada en hombres en la versión española del SPQ con estudios previos^{40,43,44,61}. Este estudio no ha observado que las mujeres mostraran mayores puntuaciones que los hombres en sintomatología esquizotípica positiva^{43,49}, mostrando puntuaciones similares a Miller y Burnes⁴¹, Yu²⁴ y Raine⁸. En estos estudios, las diferencias de género en la subescala de Experiencias Perceptivas Inusuales resultaron pequeñas e inconsistentes⁵⁰.

Nuestra versión posee un grado de consistencia interna similar a otras versiones adaptadas, como por ejemplo las traducciones al francés²¹ (alfa= 0.91; rango= 0.57-0.76), italiano²² (alfa = 0.90; rango= 0.57-0.84), griego²⁰ (alfa = 0.91; rango= 0.58-0.80), turco⁴⁴ (alfa = 0.91; rango= 0.66-0.83), y chino²⁴ (alfa = 0.91; rango= 0.52-0.79).

También observamos resultados interesantes en la comparación de los factores del SPQ y O-LIFE. Como se aprecia en estudios previos^{51,52}, estas escalas miden el mismo concepto de esquizotipia. No obstante, la moderación de las correlaciones encontradas entre factores podría reflejar distintos enfoques teóricos de cada instrumento: por un lado, una conceptualización basada en la personalidad (O-LIFE) versus una perspectiva clínica más amplia (SPQ). De forma consistente con hallazgos previos^{51,52}, se replicó la correspondencia entre medidas de esquizotipia positiva (Perceptivo Cognitivo, Experiencias Inusuales) y esquizotipia desorganizada (Desorganización, Desorganización Cognitiva). Esta asociación es menos clara entre medidas de esquizotipia negativa (Interpersonal y Anhedonia Introversa). El factor Interpersonal del SPQ correlacionó significativamente con la subescala Anhedonia Introversa (AnIn), pero también con la de Desorganización Cognitiva (DesCog) del O-LIFE. Estos resultados no resultan consistentes con los hallazgos reportados por Barkus y colaboradores⁵³, pero son comparables con los reportados por Asai y cols.⁵¹. Estos autores sugieren que el factor Interpersonal del SPQ incluye dos elementos distintos: Por un lado, ansiedad social (contenido similar al DesCog) y disregulación afectiva (un aspecto medido por AnIn). Finalmente, Disconformidad Impulsiva (DisImp) no mostró consistencias, como anteriormente se había observado⁵⁴. Considerado un factor controvertido, la razón de incluir DisImp en un modelo de esquizotipia dependerá de la definición de esquizotipia que se realice^{54,55}. Otra cuestión importante en la investigación de la esquizotipia es la dimensionalidad y el número de factores que conforman este constructo. Nuestros resultados indican que los modelos de uno y dos factores son insuficientes para explicar diferencias individuales, como reportó anteriormente la literatura^{19,20,22,60}. El modelo de tres factores no obtuvo los mejores resultados, a diferencia de estudios previos realizados con controles sanos y en distintas versiones del SPQ (versión original: Wuthrich y Bates⁴⁰; versión francesa: Dumas y cols.²¹; versión italiana: Fossati y cols.⁴³). En el presente estudio se puso a prueba el modelo de cuatro factores paranoide en línea con los resultados de la investigación reciente^{16,17,56}. Esta estructura asume que la esquizotipia consta de cuatro factores: negativo y desorganizado, los cuales corresponden a los factores Interpersonal y Desorganizado respectivamente, descritos por Raine y cols.¹⁹; y el cognitivo/perceptivo y el paranoide, que miden sintomatología esquizotípica positiva. Usando este modelo se obtuvieron los mejores índices de bondad de ajuste al tratar los componentes cognitivo/perceptivo y paranoide como entidades separadas. Este hecho nos aporta una mayor explicación de la variancia de nuestros datos. Así pues, la paranoia se podría considerar un rasgo importante de la esquizotipia, como previamente constató Stefanis y cols.²⁰. El modelo de cuatro factores mostró mejor ajuste que los otros modelos de tres factores explorados en el presente estudio. El modelo de tres factores paranoide mejoró al introducir un factor de desorganización que incluía lenguaje y conducta extrañas, y tanto el modelo de tres factores desorganizado de Raine y el modelo de tres factores excéntrico de Battaglia fueron mejorados al dividir los síntomas positivos en factores paranoide y cognitivo/perceptivo.

En resumen, nuestros resultados del análisis factorial estructural del cuestionario SPQ se encuentran en la línea de los datos de la versión griega²⁰. Stefanis y cols. (2004) apoyan la multidimensionalidad de la sintomatología positiva, hecho que ha sido observado en estudios con pacientes con esquizofrenia^{43,57}. Estos datos sugieren que la concepción de la esquizotipia como una estructura de cuatro factores podría incrementar la sensibilidad del SPQ para detectar sintomatología prodrómica en población de riesgo, y contribuir a la prevención de recaídas en pacientes con sintomatología psicótica.

Las limitaciones metodológicas de este estudio son, en primer lugar, el tamaño limitado de la muestra; sin embargo, ésta fue similar a las de estudios previos (p.ej.^{8,22}). En segundo lugar, aunque el uso de muestras no-clínicas con altos niveles de educación, como es el caso de estudiantes de psicología y/o medicina, es una práctica común en este campo de investigación (p.ej.^{13,22,40}), da lugar a dudas sobre la generalizabilidad de los resultados obtenidos. En tercer lugar, el desequilibrio de la distribución de los géneros de la muestra (predominancia de mujeres) podría representar una potencial fuente de sesgo. La relevancia de este factor limitante es probablemente pequeña, si consideramos el amplio número de estudios que muestran la invariancia de la estructura factorial del SPQ entre mujeres y hombres en muestras no-clínicas (p.ej.^{40,43,58,59}). Por último, la falta de datos sobre antecedentes familiares psiquiátricos de los participantes, y la falta de ítems de “sinceridad” para controlar aquellos participantes que hayan podido contestar de aleatoriamente o de forma deshonesta, son otras limitaciones que podrían estar afectando a la generalización de los resultados.

En conclusión, nuestro equipo ha realizado la traducción y validación de la versión española del cuestionario completo SPQ. La adaptación muestra buenos niveles de fiabilidad y de validez tanto convergente como discriminante, preservando las propiedades psicométricas del cuestionario original. Creemos que la presente adaptación constituye una herramienta útil para la evaluación de síntomas psicóticos sub-clínicos en población castellano-hablante. Este instrumento facilitará la detección precoz del trastorno y la prevención de recaídas en la población con riesgo a desarrollar trastornos psicóticos.

Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado en parte por la Fundació La Marató de TV3 (España), Instituto de Salud Carlos III, el Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), y los fondos FEDER de la UE y el Programa CERCA/ Generalitat de Catalunya. Los autores agradecemos a los voluntarios su participación, y a Carolyn Newey y Phil Grayston por su revisión del manuscrito. Este estudio está dedicado en memoria del Prof. Manel J. Barbanoj.

Conflictos de intereses

Todos los autores declaran no tener conflictos de interés

Referencias

1. Penttila M, Jaaskelainen E, Hirvonen N, Isohanni M, Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2014;205(2):88–94.
2. Barrantes-Vidal N, Grant P, Kwapil TR. The role of schizotypy in the study of the etiology of schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Bull.* 2015;41(2):S408–16.
3. Barrantes-Vidal N, Gross GM, Sheinbaum T, Mitjavila M, Ballespí S, Kwapil TR. Positive and negative schizotypy are associated with prodromal and schizophrenia-spectrum symptoms. *Schizophr Res* [Internet]. 2013;145(1–3):50–5.
4. Claridge G BT. Fully and quasi-dimensional constructions of schizotypy. In: *Schizotypal Personality Disorder*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1995. p. 192–216.
5. Lenzenweger MF. Schizotaxia, schizotypy, and schizophrenia: Paul E. Meehl’s blueprint for the experimental psychopathology and genetics of schizophrenia. *J Abnorm Psychol.* 2006 May;115(2):195–200.
6. Raine A. Schizotypal Personality: Neurodevelopmental and Psychosocial Trajectories. *Annu Rev Clin Psychol.* 2006 Apr;2(1):291–326.
7. Mason O, Claridge G, Jackson M. New scales for the assessment of schizotypy. *Pers Individ Dif* [Internet]. 1995;18(1):7–13.
8. Raine A. The SPQ: a scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM-III-R criteria. *Schizophr Bull.* 1991;17(4):555–64.

9. DC C, EA M, TM B, AR D, JG K. Correspondence between Psychometric and Clinical High Risk for Psychosis in an Undergraduate Population. 2013;80(4):631–7.
10. Calkins ME, Curtis CE, Grove WM, Iacono WG. Multiple dimensions of schizotypy in first degree biological relatives of schizophrenia patients. *Schizophr Bull.* 2004;30(2):317–25.
11. Venables PH. Schizotypal status as a developmental stage in studies of risk of schizophrenia. In: Raine A, Lencz T MS, editor. *Schizotypal Personality Disorder*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1995. p. 107–31.
12. Burley K, Upthegrove R, Birchwood M, Patterson P, Skeate A. “Schizophrenia postdrome”: A study of low-level psychotic experience after remission of first-episode schizophrenia. *Early Interv Psychiatry.* 2009;3(4):296–9.
13. Raine A, Benishay D. The SPQ-B: A Brief Screening Instrument for Schizotypal Personality Disorder. *J Pers Disord.* 1995 Dec 1;9(4):346–55.
14. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. American Psychiatric Association, editor. Washington DC; 2013.
15. Noguchi H, Hori H, Kunugi H. Schizotypal traits and cognitive function in healthy adults. *Psychiatry Res.* 2008 Nov;161(2):162–9.
16. Fonseca-Pedrero E, Fumero A, Paino M, de Miguel A, Ortuño-Sierra J, Lemos-Giráldez S, et al. Schizotypal personality questionnaire: new sources of validity evidence in college students. *Psychiatry Res.* 2014 Sep;219(1):214–20.
17. Barron D, Swami V, Towell T, Hutchinson G, Morgan KD. Examination of the factor structure of the schizotypal personality questionnaire among British and Trinidadian adults. *Biomed Res Int.* 2015;2015:12–6.
18. Walter EE, Fernandez F, Snelling M, Barkus E. Genetic consideration of schizotypal traits: A review. *Front Psychol.* 2016;7.
19. Raine A, Reynolds C, Lencz T, Scerbo A, Triphon N, Kim D. Cognitive-perceptual, interpersonal, and disorganized features of schizotypal personality. *Schizophr Bull.* 1994;20(1):191–201.
20. Stefanis NC, Smyrnis N, Avramopoulos D, Evdokimidis I, Ntzoufras I, Stefanis CN. Factorial composition of self-rated schizotypal traits among young males undergoing military training. *Schizophr Bull.* 2004;30(2):335–50.
21. Dumas P, Bouafia S, Gutknecht C, Saoud M, Dalery J, d’Amato T. [Validation of the French version of the Raine Schizotypal Personality Disorder Questionnaire--categorical and dimensional approach to schizotypal personality traits in a normal student population]. *Encephale.* 2000;26(5):23–9.
22. Rossi A, Daneluzzo E. Schizotypal dimensions in normals and schizophrenic patients: a comparison with other clinical samples. Vol. 54, *Schizophrenia research*. Netherlands; 2002. p. 67–75.
23. Lahmar M A, Leila G, Faouzia B, Anwar M. Psychometric properties of the arabic version of the schizotypal personality questionnaire in Tunisian university students. *Tunis Med.* 2014 May;92(5):318–22.
24. Yu J, Bernardo ABI, Zaroff CM. Chinese version of the Schizotypal Personality Questionnaire: Factor structure replication and invariance across sex. *Asia-Pacific Psychiatry.* 2016;8(3):226–37.
25. Rabella M, Grasa E, Corripio I, Romero S, Mañanas MÀ, Antonijoan RM, et al. Neurophysiological evidence of impaired self-monitoring in schizotypal personality disorder and its reversal by dopaminergic antagonism. *NeuroImage Clin.* 2016;11:770–9.
26. Balluerka N, Gorostiaga A, Alonso-Arbiol I, Haranburu M. La adaptación de instrumentos de medida de unas culturas a otras: Una perspectiva práctica. *Psicothema.* 2007;19(1):124–33.
27. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, et al. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2005;8(2):94–104.
28. Eysenck SBG, Garcia Sevilla L, Torrubia R, Ávila C OG. Versió catalana de l'Eysenck Personality Questionnaire per a la mesura de la personalitat (Catalan version of the Eysenck Personality Questionnaire). *Ann Med.* 1992;223–230.
29. First MB. SCID II: Guía del usuario para la entrevista clínica estructurada para los trastornos de la personalidad del eje II del DSM-IV. Entrevista clínica estructurada para los trastornos de la personalidad del eje II del DSM-IV. Cuestionario de personalidad. Masson; 1999. (SCID II).

30. George D, Mallery P. SPSS for Windows Step by Step: Answers to Selected Exercises. A Simple Guid Ref. 2003;63.
31. Rosenthal JA. Qualitative Descriptors of Strength of Association and Effect Size. *J Soc Serv Res.* 1996 Oct 11;21(4):37–59.
32. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J.* 1980;280(6207):66–8.
33. Bergman AJ, Harvey PD, Mitropoulou V, Aronson A, Marder D, Silverman J, et al. The factor structure of schizotypal symptoms in a clinical population. *Schizophr Bull.* 1996;22(3):501–9.
34. Battaglia M, Cavallini MC, Macciardi F, Bellodi L. The structure of DSM-III-R schizotypal personality disorder diagnosed by direct interviews. *Schizophr Bull.* 1997;23(1):83–92.
35. Jöreskog KG, Sörbom D. LISREL 8: Structural equation modeling with the SIMPLIS command language. Scientific Software International; 1993.
36. Browne MW, Cudeck R. Alternative ways of assessing model fit. *Sage Focus Ed.* 1993;154:136.
37. Hu L, Bentler PM. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Struct Equ Model a Multidiscip J.* 1999;6(1):1–55.
38. Mueller RO, Hancock GR. Best practices in structural equation modeling. *Best Pract Quant methods.* 2008;488508.
39. Iwamasa GY, Larrabee AL, Merritt RD. Are personality disorder criteria ethnically biased? A card-sort analysis. *Cultur Divers Ethnic Minor Psychol.* 2000 Aug;6(3):284–96.
40. Wuthrich VM, Bates TC. Confirmatory factor analysis of the three-factor structure of the schizotypal personality questionnaire and Chapman schizotypy scales. *J Pers Assess.* 2006 Dec;87(3):292–304.
41. Miller LS, Burns SA. Gender differences in schizotypic features in a large sample of young adults. *J Nerv Ment Dis.* 1995 Oct;183(10):657–61.
42. Raine A. Sex differences in schizotypal personality in a nonclinical population. *J Abnorm Psychol.* 1992 May;101(2):361–4.
43. Fossati A, Maffei C, Battaglia M, Bagnato M, Donati D, Donini M, et al. Latent class analysis of DSM-IV schizotypal personality disorder criteria in psychiatric patients. *Schizophr Bull.* 2001;27(1):59–71.
44. Bora E, Baysan Arabaci L. [Confirmatory factor analysis of schizotypal personality traits in university students]. *Turk Psikiyatri Derg.* 2009;20(4):339–45.
45. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review. *Schizophr Res Treatment.* 2012;2012:1–9.
46. Morgan VA, Castle DJ, Jablensky A V. Do women express and experience psychosis differently from men? Epidemiological evidence from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. *Aust N Z J Psychiatry.* 2008;42(1):74–82.
47. Häfner H. Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology.* 2003;28:17–54.
48. Usall J, Haro JM, Ochoa S, Márquez M, Araya S, group N of P with S. Influence of gender on social outcome in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2002;106(5):337–42.
49. Bora E, Baysan Arabaci L. Effect of age and gender on schizotypal personality traits in the normal population. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;63(5):663–9.
50. Miettunen J, Jääskeläinen E. Sex differences in wisconsin schizotypy scales-a meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2010;36(2):347–58.
51. Asai T, Sugimori E, Bando N, Tanno Y. The hierarchic structure in schizotypy and the five-factor model of personality. *Psychiatry Res.* 2011;185(1–2):78–83.
52. Reeder C, Rexhepi-Johansson T, Wykes T. Different components of metacognition and their relationship to psychotic-like experiences. *Behav Cogn Psychother.* 2010 Jan;38(1):49–57.
53. Barkus E, Stirling J, Hopkins R, McKie S, Lewis S. Cognitive and neural processes in non-clinical auditory hallucinations. *Br J Psychiatry Suppl.* 2007 Dec;51:s76-81.
54. Cochrane M, Petch I, Pickering AD. Do measures of schizotypal personality provide non-clinical analogues of schizophrenic symptomatology? *Psychiatry Res.* 2010;176(2–3):150–4.

55. Pickering AD. The neuropsychology of impulsive antisocial sensation seeking personality traits: From dopamine to hippocampal function. In: *On the psychobiology of personality: Essays in honor of Marvin Zuckerman*. Elsevier, Ltd. Boston; 2004. p. 453–77.
56. Compton MT, Goulding SM, Bakeman R, McClure-Tone EB. Confirmation of a four-factor structure of the Schizotypal Personality Questionnaire among undergraduate students. *Schizophr Res*. 2009;111(1–3):46–52.
57. Liddle PF, Barnes TR. Syndromes of chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1990;
58. Reynolds CA, Raine A, Mellingen K, Venables PH, Mednick SA. Three-factor model of schizotypal personality: invariance across culture, gender, religious affiliation, family adversity, and psychopathology. *Schizophr Bull*. 2000;26(3):603–18.
59. Badcock JC, Dragović M. Schizotypal personality in mature adults. *Pers Individ Dif*. 2006;40(1):77–85.
60. Fonseca-Pedrero, E., Muñiz, J., Lemos-Giráldez, S., García-Cueto, E., Campillo-Álvarez, Á., & Villazón García, Ú. La multidimensionalidad de la esquizotipia a revisión. *Papeles del Psicólogo*, 2007, vol. 28, no 2.
61. Ochoa, S., Usall, J., Haro, J. M., Araya, S., Autonell, J., Busquets, E., & Gost, A. Comparative study of the needs of patients with schizophrenia by gender. *Actas españolas de psiquiatría*, 2000, vol. 29, no 3, p. 165–171.
62. Paino Piñeiro, M. M., and S. Lemos Giraldez. Construcción de una medida predictora compuesta para la detección temprana del riesgo de psicosis. *Actas españolas de psiquiatría*, 2003, 31.5: 244-251.

Apéndice I. Versión española del Cuestionario de Personalidad Esquizotípica.

Cuestionario de Personalidad Esquizotípica (SPQ; Raine A, 1991)

NOMBRE: _____

HOMBRE: /___/ MUJER: /___/ (marca uno)

FECHA DE NACIMIENTO (DD/MM/AAAA): ___/___/____

LUGAR DE NACIMIENTO: _____

OCUPACIÓN LABORAL: _____

Por favor, contesta cada pregunta marcando S (Sí) o N (No). Responde a todos los ítems aunque no estés seguro de la respuesta. Una vez finalizado el cuestionario, comprueba que no hayas dejado ningún ítem sin contestar.

1. ¿Sientes a veces que algunas cosas que ves en la tele o lees en los periódicos tienen un significado especial para ti?	S	N
2. A veces evito ir a lugares donde hay mucha gente porque me pongo ansioso	S	N
3. ¿Has tenido experiencias con fenómenos sobrenaturales?	S	N
4. ¿A menudo has confundido objetos o sombras con personas, o ruidos con voces?	S	N
5. Los demás me consideran algo excéntrico (raro).	S	N
6. Tengo poco interés en llegar a conocer a los demás	S	N
7. A veces a la gente le cuesta entender lo que digo.	S	N
8. A veces la gente me encuentra desapegado y distante.	S	N
9. Estoy seguro de que se habla de mí a mis espaldas.	S	N
10. Soy consciente de que la gente se fija en mí cuando como fuera o voy al cine	S	N
11. Me pongo muy nervioso cuando tengo que dar conversación por educación.	S	N
12. ¿Crees en la telepatía (lectura de la mente)?	S	N
13. ¿Has tenido alguna vez la sensación de que hay alguien o alguna fuerza a tu alrededor, aunque no puedas ver a nadie?	S	N
14. A veces la gente hace comentarios sobre mi porte y hábitos poco usuales.	S	N
15. De preferencia soy reservado.	S	N
16. A veces, al hablar, salto con rapidez de un tema a otro.	S	N
17. No expreso muy bien mis verdaderos sentimientos con mi forma de hablar y mirar.	S	N
18. ¿A menudo sientes que los demás la tienen tomada contigo?	S	N
19. ¿Algunas personas sueltan indirectas sobre ti o dicen cosas con doble sentido?	S	N
20. ¿Alguna vez te pones nervioso cuando hay alguien caminando detrás de ti?	S	N
21. ¿A veces tienes la certeza de que los demás se dan cuenta de lo que estás pensando?	S	N

22. ¿Alguna vez, al mirar a otra persona o a ti mismo en un espejo, has visto cómo cambiaba la cara ante tu vista?	S	N
23. A veces los demás piensan que soy algo raro.	S	N
24. Soy bastante callado cuando estoy con gente.	S	N
25. A veces me olvido de lo que estoy intentando decir.	S	N
26. Rara vez me río o sonrío.	S	N
27. ¿Te preocupa a veces que tus amigos o compañeros de trabajo no sean verdaderamente leales o de confianza?	S	N
28. ¿Has notado alguna vez que un hecho u objeto cotidiano pareciera ser una señal especial para ti?	S	N
29. Me pongo ansioso cuando conozco a alguien por primera vez.	S	N
30. ¿Crees en la clarividencia (fuerzas psíquicas, adivinación del porvenir)?	S	N
31. Con frecuencia oigo una voz que dice mis pensamientos en alto.	S	N
32. Algunas personas piensan que soy muy extravagante.	S	N
33. Me resulta difícil la proximidad emocional con otras personas.	S	N
34. A menudo, al hablar, me explayo y divago demasiado.	S	N
35. Mi comunicación no-verbal (sonreír y asentir durante una conversación) es pobre.	S	N
36. Siento que debo estar en guardia, incluso con mis amigos.	S	N
37. ¿Ves a veces significados especiales en anuncios, en escaparates o en la manera en que las cosas están dispuestas a tu alrededor?	S	N
38. ¿A menudo te sientes nervioso cuando estás en un grupo de personas que no conoces muy bien?	S	N
39. ¿Pueden los demás sentir tus sentimientos cuando no están contigo?	S	N
40. ¿Has visto alguna vez cosas que eran invisibles para los demás?	S	N
41. ¿Sientes que no tienes un trato de verdadera confianza con nadie aparte de tus familiares más cercanos, o que no tienes con quien sincerarte o hablar de problemas personales?	S	N
42. Algunas personas me encuentran algo vago y evasivo al conversar.	S	N
43. No sé corresponder muy bien a los gestos y expresiones de cortesía.	S	N
44. ¿A menudo captas amenazas o desaires velados en lo que dicen o hacen los demás?	S	N
45. Cuando vas de compras, ¿sientes que los demás se fijan en ti?	S	N
46. Me siento muy incómodo en situaciones sociales donde participan personas que no conozco muy bien.	S	N
47. ¿Has tenido experiencias con la astrología, visiones del futuro, OVNIS, percepciones extrasensoriales o un sexto sentido?	S	N
48. ¿Las cosas cotidianas parecen extrañamente grandes o pequeñas?	S	N
49. Escribir cartas a los amigos es un esfuerzo que no merece la pena.	S	N
50. A veces utilizo palabras de forma poco habitual.	S	N
51. Tiendo a evitar el contacto visual al conversar con los demás.	S	N

52. ¿Según tu experiencia es mejor no dejar que los demás sepan demasiado de ti?	S	N
53. Cuando ves a otros conversando, ¿a menudo te preguntas si estarán hablando de ti?	S	N
54. Estaría muy ansioso si tuviera que pronunciar un discurso ante un grupo grande de personas.	S	N
55. ¿Alguna vez has sentido que te comunicas telepáticamente con otra persona (leyendo la mente)?	S	N
56. ¿A veces tu sentido del olfato se vuelve excepcionalmente agudo?	S	N
57. En general, procuro no destacar en los eventos sociales.	S	N
58. ¿Cuando mantienes una conversación sueles salirte del tema?	S	N
59. A menudo siento que los demás la tienen tomada conmigo.	S	N
60. ¿A veces sientes que los demás te están observando?	S	N
61. ¿Alguna vez te sientes repentinamente distraído por sonidos lejanos en los que normalmente no sueles fijarte?	S	N
62. Le concedo poca importancia a tener amigos íntimos.	S	N
63. ¿A veces sientes que la gente está hablando de ti?	S	N
64. ¿A veces tus pensamientos son tan fuertes que casi puedes oírlos?	S	N
65. ¿A menudo tienes que tener cuidado para impedir que se aprovechen de ti?	S	N
66. ¿Sientes que eres incapaz de acercarte a la gente?	S	N
67. Soy una persona rara, peculiar.	S	N
68. No tengo una forma de hablar ni expresiva ni animada.	S	N
69. Me cuesta comunicar con claridad lo que quiero decir.	S	N
70. Tengo algunos hábitos excéntricos (raros).	S	N
71. No estoy nada a gusto al hablar con personas poco conocidas.	S	N
72. Alguna vez la gente comenta que mi conversación es confusa.	S	N
73. Tiendo a reservarme mis sentimientos.	S	N
74. A veces la gente se me queda mirando por mi extraño aspecto.	S	N

**Validation of a Spanish version of the Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ):
Psychometric characteristics and underlying factor structure derived from a healthy
university student sample
Validation of a Spanish version of the SPQ**

*Mireia Rabella^{1,2,3}, *Eva Grasa^{1,2,5}, Joan Trujols^{1,2}, Ignasi Gich^{2,4,5}, Rafael Torrubia⁵, Iluminada Corripio^{1,2,5}, Víctor Pérez^{2,5,6}, Jordi Riba^{1,4}

¹Servei de Psiquiatria, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona, Spain.

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM.

³Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia. Universitat Autònoma de Barcelona, Spain.

⁴Centre d'Investigació del Medicament, Institut de Recerca, Servei Farmacologia Clínica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona, Spain.

⁵Departament de Psiquiatria i de Medicina Legal. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona, Spain.

⁶Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions, Hospital del Mar, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain

*These authors participated equally in the study

Key Words:

schizotypy; schizotypal personality questionnaire (SPQ); cross-cultural adaptation, factorial structure

Abstract

Objective: The need for early detection, prevention and intervention in psychosis has prompted the study of prodromal and threshold syndromes. One strategy involves the assessment of schizotypy, a personality construct involving unusual perceptual experiences, magical thinking or bizarre behavior. Sensitive measurement instruments could potentially allow detection of signs heralding transition to psychosis in high-risk individuals, or risk of relapse in patients after a first psychotic episode. The Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ) is a self-report scale, originally developed for English speakers, that covers the nine DSM-IV criteria for schizotypal personality disorder (SPD). Our aim was to validate a Spanish version of the SPQ and assess its psychometric properties. Methods: The original SPQ was back-translated and administered to university students (n = 250). We assessed the internal consistency, the convergent, discriminant and criterion validity of the instrument, and analyzed its factor structure. Results: Our version of the SPQ showed good internal consistency, and convergent (O-LIFE), discriminant (P-scale of EPQ) and criterion validity (SCID-II). Factor analyses supported a four-factor structure in fitting SPQ data. Conclusions: Our Spanish version of the SPQ questionnaire preserved the psychometric properties of the original questionnaire. This adaptation will provide a useful tool for the early detection of prodromal schizophrenia symptoms and clinical relapse in Spanish-speaking populations.

Introduction

Early onset and duration of untreated psychosis (DUP) are predictive of poorer outcomes in people with schizophrenia¹. Additionally, persisting sub-clinical symptoms in diagnosed patients increase the probability of relapse^{2,62}. Thus, the need for sensitive detection measures of prodromal and postdromal phenomena has prompted research into personality traits potentially linked to psychosis proneness. Schizotypy is a pattern of personality traits that is elevated in individuals at risk of schizophrenia³. From a fully-dimensional approach, schizotypy would lie on a continuum within the healthy domain of functioning in the general population⁴. Alternatively, the quasi-dimensional approach⁵ places schizotypy in the illness domain of functioning. Individuals scoring high in schizotypy, or meeting criteria for schizotypal personality disorder (SPD), would show attenuated psychotic-like traits such as perceptual distortions, magical thinking, eccentric or odd behaviour, and reduced capacity to develop close relationships⁶.

Assessment methods reflect the alternative nosological approaches. The Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences (O-LIFE) is an instrument based on the fully-dimensional approach and is designed to quantify schizotypy in the normal population⁷. The Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ) is based on the quasi-dimensional approach. The questionnaire provides quantitative measures along a continuum that tap into the nine diagnostic criteria of the SPD set in the DSM⁸.

High scores on the SPQ and O-LIFE are thought to reflect the individual's proneness to suffering psychotic disorders such as schizophrenia⁶⁰. As with interview-based assessments⁹, several studies have shown these self-report instruments to be a useful indicator of individual risk of schizophrenia^{7,10,11,60}. Furthermore, Burley et al.¹² postulated that "low-level symptoms that endure after initial recovery could indicate a higher risk of subsequent relapse" in individuals with a history of full-blown psychotic episodes. Considering that around 50% of people who have suffered a first psychotic episode will relapse within 18 months, there is a need for sensitive instruments capable of detecting and quantifying these lingering sub-clinical symptoms. Given the absence of reliable indicators of prodromal stages of psychosis, this scale may help earlier detection in patients with a high risk of developing psychosis.

Both the Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ)⁸ and its short version, the SPQ-B¹³, were developed taking into account the quasi-dimensional approach to schizotypy. Items were specifically designed to tap into the nine SPD criteria defined by the DSM-V (14). Since its appearance, the SPQ has been widely used as a self-report tool to diagnose SPD, to assess non-clinical levels of psychotic-like features in healthy populations¹⁵⁻¹⁷, and in relatives of patients with SPD and schizophrenia¹⁸. Regarding its psychometric characteristics, the SPQ has shown good reliability and validity^{8,19}, although there have been some inconsistencies in capturing its underlying factor structure^{16,20}. The SPQ was initially developed for English-speaking populations and has since been translated into several other languages, such as French²¹, Italian²², Greek²⁰, Turkish²³ and Chinese²⁴. In this paper, after briefly summarizing the development process of an adaptation of the SPQ –the Spanish version of the SPQ authorized by the author of the original instrument and afterwards used in several studies²⁵ -, we explored its psychometric properties with regard to internal consistency and validity in a sample of medical students. We also sought to analyze the factor structure of the Spanish version using confirmatory factor analysis, and compare it with previously published factorial solutions.

Materials and Methods

Subjects

Study participants were 253 medical students from the Universitat Autònoma of Barcelona (Spain). Only those subjects who responded to all items ($n = 250$) were included in the analyses. Seventy participants were male and 180 female (age range 18-44 years). Prior to

enrolment, written informed consent to participate was obtained. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona, Spain). The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and its subsequent revisions, as well as with the ICH Good Clinical Practice Guidelines.

Instruments

The following instruments were collectively administered in a classroom situation:

The Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ)

The SPQ is a 74-item self-report questionnaire with a “yes/no” response format⁸. Each “yes” answer is scored as 1, and each “no” answer is scored as 0. The SPQ includes nine subscales that reflect the nine diagnostic criteria set for SPD in the DSM-III-R and subsequent revisions: 1) Ideas of reference (9 items); 2) Odd beliefs/magical thinking (7 items); 3) Unusual perceptual experiences (9 items); 4) Paranoid ideation (8 items); 5) Social anxiety (8 items); 6) No close friends (9 items); 7) Constricted affect (8 items); 8) Eccentric/odd behavior (7 items); and 9) Odd speech (9 items). The SPQ yields a total score (range: 0-74) and nine subscale scores, together with scores for each of the following three factors: Cognitive-Perceptual, Interpersonal, and Disorganization¹⁹.

This version of the SPQ was developed according to good practice principles for translating and adapting assessment tools to the cultural context^{26,27}. The translation-back translation procedure consisted of three independent translations by three members of the research group (EG, JR, and the late Prof. Manel Barbano), who all had a good command of English and Spanish, and were familiar with both cultures and with the schizotypy construct. The three translations were compared and a consensus version was obtained for the wording of every item. This Spanish version was translated independently back into English by another group of three translators, with no knowledge of the original questionnaire. Their consensus English version was revised by Professor Adrian Raine, author of the original SPQ, who certified the meaning equivalence between the original and the backtranslated versions (personal communication). The final version is shown in Appendix I.

The Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences (O-LIFE)

The O-LIFE is a psychometric instrument designed to measure schizotypy in the normal population⁷. It is also a self-report questionnaire, and includes 159 items with a “yes/no” response format. The questionnaire has a four-factor structure: Unusual Experiences, Cognitive Disorganization, Introvertive Anhedonia and Impulsive Nonconformity. The Spanish version of the O-LIFE, validated in individuals living in the Barcelona area (Spain), was administered. The O-LIFE was used in the present study to assess convergent validity for the Spanish version of the SPQ in a subsample of 158 students (40 participants were male and 118 were female, age range 18-44 years).

The Psychoticism Subscale of the Eysenck Personality Questionnaire (EPQ)

The EPQ²⁸ includes a Psychoticism (P) subscale that assesses antisocial traits that have been found to herald future psychosis, although it includes features that are not part of the DSM-V diagnostic criteria for SPD. This scale consists of 20 items scored in a “yes/no” format, and was chosen to test discriminant validity.

The Structured Clinical Interview for the DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II)

In addition to the instruments described above, those individuals presenting SPQ scores in the top or bottom ten-percent of the distribution were invited to undergo a clinical interview using the SCID-II, a semi-structured interview used to diagnose personality disorders²⁹. Interviews were conducted at the outpatient service (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau) by a trained psychologist blind to group membership (top or bottom ten-percent) and without knowledge of the SPQ score obtained by the participant in the previous assessment. The SCID-II was used to test criterion validity. Each diagnostic criterion assessed by the SCID-II was measured on a 3-point Likert scale (1=absent, 2=subthreshold, 3=threshold). In order to reach a positive SPD diagnosis, subjects have to score at threshold level in at least 5 of the 9 diagnostic criteria.

Statistical Analysis

Descriptive statistics

Summary statistics for scores on the different subscales of the SPQ and O-LIFE questionnaire were calculated for the whole study sample and for men and women separately. Mean and standard deviations are provided in the results section for total SPQ scores, scores on each of the nine individual subscales and the three factors defined by Raine et al.^{8,19}. Potential gender differences in scores were tested using the Mann-Whitney U test (MWU).

Reliability and Validity

The following psychometric characteristics were studied: a) Reliability was tested assessing internal consistency using Cronbach's alpha coefficient; b) Convergent validity was computed using Spearman's correlation coefficient, by correlating the total score, the scores on each of the nine subscales, and the scores on the three factors obtained for the Spanish version of the SPQ with the scores on the four scales of the O-LIFE; c) Discriminant validity was assessed calculating Spearman's correlation coefficients between the total SPQ score and the scores on the EPQ P-scale; d) Criterion validity was assessed by a chi-square analysis using Yates' correction, and was performed between group allocation (ten-percent high/low cut-off scores on the total SPQ score) and the SPD clinical diagnosis (yes/no) based on the SCID-II.

Analyses were performed using the PASW Statistics 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) software. Cronbach's alpha coefficients were interpreted according to the ranges of clinical significance proposed by George and Mallory³⁰. Spearman correlation coefficients were appraised using the ranges for interpreting effect size recommended by Rosenthal³¹.

Factor structure analysis

In addition to its 9 subscales and total score, the SPQ provides three factors termed Cognitive-Perceptual, Interpersonal and Disorganization¹⁹. However, the underlying factor structure of schizotypy has been subject to debate, with various models having been proposed (see below). Here we wished to test the factor structure of the Spanish version of the SPQ using Confirmatory Factor Analysis (CFA). Based on prior research, six factor models were evaluated: i) a one-factor model, which assumes that one latent trait underlies all nine subscales of the SPQ; ii) a two-factor model based on the dichotomous distinction between positive (1) and negative (2) schizotypal traits³²; iii) a *paranoid* three-factor model in which positive schizotypal traits are divided into two factors, cognitive-perceptual (1) and paranoid (3), and negative schizotypal traits make up one negative factor (2)³³; iv) an *odd* three-factor model, involving positive (1), negative (2) and odd (3) factors³⁴; v) a *disorganized* three-factor model, where the nine subscales are distributed in the following three factors: cognitive-perceptual (1), negative (2) and disorganized (3)¹⁹; and vi) a *paranoid* four-factor model, which postulates that

the nine schizotypal traits can be divided into cognitive-perceptual (1), negative (2), disorganized (3) and paranoid (4) factors²⁰. The six different models are summarized in Table 1.

In order to provide a baseline to compare these models with, the null-model was fitted. As the traditional chi-square test to assess goodness-of-fit is sensitive to sample sizes, other commonly used tests were also calculated: Goodness-of-Fit Index (GFI), Adjusted Goodness-of-Fit Index (AGFI), Normed Fit Index (NFI), Akaike Information Criterion (AIC), Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA), Comparative Fit Index (CFI), and Standardized Root Mean Square Residual (SRMR). The CFA was performed with LISREL 8³⁵, using the correlation matrix as the input matrix and the maximum likelihood method of estimation as the parameter estimation method. Goodness-of-fit indices for the CFA were evaluated based on the cut-off values recommended by Browne and Cudeck³⁶, Hu and Bentler³⁷, and Mueller and Hancock³⁸. The AIC is a comparative measure to compare two models with good fit, where a smaller value indicates a better fit.

Table 1. Schematic of the six different factor models tested using Confirmatory Factor analysis of the SPQ. Data from n=250 250 healthy university students. Factor structures predicted by each of the models tested.

FACTOR MODELS																
SPQ	One-factor	Two-factor ^a		“Paranoid” three-factor ^b			“Odd” three-factor ^c			“Disorganized” three-factor ^d			“Paranoid” four-factor ^e			
Subscales	1	1	2	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4
IR	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
MT	1	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0
UPE	1	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0
PI	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	1
SA	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1
NCF	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
CA	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0
OB	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
OS	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0

IR: Ideas of reference; **MT:** Odd beliefs/magical thinking; **UPE:** Unusual perceptual experiences; **PI:** Paranoid ideation; **SA:** Social anxiety; **NCF:** No close friends; **CA:** Constricted affect; **OB:** Eccentric/odd behavior; **OS:** Odd speech.

^aSiever & Gunderson (1983)

^bBergman *et al.* (1996)

^cBattaglia *et al.* (1997)

^dRaine *et al.* (1994)

^eStefanis *et al.* (2004)

Results

Descriptive statistics and Reliability

Table 2 shows descriptive statistics (means, standard deviations and range) for the total SPQ and O-LIFE scores and their respective subscales and factors. Also included in the table are Cronbach's alpha coefficients for the total SPQ, subscales and factor scores.

Table 2. Summary data obtained for our Spanish version of the SPQ and the O-LIFE questionnaires. The table includes descriptive statistics and Cronbach's alpha coefficients for each subscale and for the global scores. The study sample comprised 250 healthy university students.

SPQ				
<i>SPQ Subscales</i>	Mean	SD	Range	Cronbach's Alpha
IR	2.76	2.13	0-9	0.70
MT	1.43	1.61	0-7	0.67
UPE	1.96	1.82	0-9	0.66
PI	2.28	1.87	0-8	0.70
SA	3.36	2.24	0-8	0.76
NCF	2.23	1.73	0-9	0.65
CA	1.69	1.47	0-8	0.57
OB	1.20	1.84	0-7	0.83
OS	2.64	2.10	0-9	0.68
<i>Global Score</i>	21.83	11.78	1-56	0.90
O-LIFE				
<i>O-LIFE Subscales</i>	Mean	SD	Range	Cronbach's Alpha
UnEx	6.20	5.75	0-26	n.a.
CogDis	8.87	5.50	0-24	n.a.
IntAn	4.78	3.24	1-18	n.a.
ImpNon	7.05	3.28	1-19	n.a.
<i>Global Score</i>	26.90	12.74	6-67	n.a.

SPQ: **IR:** Ideas of reference; **MT:** Odd beliefs/magical thinking; **UPE:** Unusual perceptual experiences; **PI:** Paranoid ideation; **SA:** Social anxiety; **NCF:** No close friends; **CA:** Constricted affect; **OB:** Eccentric/odd behavior; **OS:** Odd speech.

O-LIFE: **UnEx:** Unusual experiences; **CogDis:** Cognitive disorganization; **IntAn:** Introvertive anhedonia; **ImpNon:** Impulsive Nonconformity. n.a. = not assessed.

The final study sample showed a mean total SPQ score of 21.83 (SD = 11.78), ranging from 1 to 56. The 10th percentile was 8 and the 90th percentile was 38. Reliability analysis showed a

good internal consistency for the total score, with a Cronbach's alpha coefficient of 0.90. Values were acceptable for the nine subscales, ranging between 0.57 and 0.83 and with a mean value of 0.70.

Table 3 shows the above data separated by gender and the results of the between-gender comparisons. As may be seen, males scored significantly lower than females on the social anxiety scale and higher on the eccentric/odd behaviour scale and in the disorganization factor.

Table 3. Medians, standard deviations (SD), Mann-Whitney U (MWU) and p values comparing males (n = 70) and females (n = 180) on the Spanish version of the SPQ scores.

SPQ	Men		Women		MW U	p
	Median	SD	Median	SD		
<i>SPQ Subscales</i>						
IR	2.00	2.21	2.00	2.10	5766.0	0.322
MT	1.00	1.84	1.00	1.49	5380.0	0.072
UPE	2.00	2.07	1.00	1.72	5775.0	0.328
PI	2.00	1.72	2.00	1.93	5866.5	0.427
SA	2.00	1.88	3.00	2.23	3829.0	<0.001
NCF	2.00	1.98	2.00	1.64	6189.0	0.880
CA	2.00	1.53	1.00	1.44	5341.0	0.064
OB	1.00	1.86	0.00	1.81	4761.5	0.001
OS	2.00	2.24	2.00	2.05	5815.0	0.373
<i>SPQ 3 Factor-Model</i>						
Cog	8.00	5.85	7.00	5.62	5825.5	0.389
Int	9.00	5.23	9.00	5.37	5734.0	0.298
Dis	4.00	3.41	3.00	3.23	5137.5	0.026
<i>SPQ Global Score</i>	21.50	11.44	19.00	11.97	5822.0	0.386
O-LIFE	Median	SD	Median	SD	MW U	p
<i>O-LIFE Subscales</i>						
UnEx	5.00	7.353	4.00	4.954	1917.500	0.076
CogDis	7.00	5.638	8.00	5.435	2015.000	0.167
IntAn	5.00	3.639	4.00	3.049	1961.500	0.044
ImpNon	7.00	3.320	7.00	3.263	2134.500	0.365
<i>Global Score</i>	27.00	14.345	24.50	12.105	2081.500	0.265

SPQ: **IR:** Ideas of reference; **MT:** Odd beliefs/magical thinking; **UPE:** Unusual perceptual experiences; **PI:** Paranoid ideation; **SA:** Social anxiety; **NCF:** No close friends; **CA:** Constricted affect; **OB:** Eccentric/odd behavior; **OS:** Odd speech. **Cog:** Cognitive-Perceptual factor; **Int:** Interpersonal factor; **Dis:** Disorganization factor.

O-LIFE: **UnEx:** Unusual experiences; **CogDis:** Cognitive disorganization; **IntAn:** Introvertive anhedonia; **ImpNon:** Impulsive Nonconformity.

Convergent Validity

Table 4 shows Spearman's correlation coefficients between SPQ and O-LIFE factors.

Table 4. Spearman correlation coefficients between SPQ and O-LIFE factors. *p<0.05; **p<0.01

SPQ Factors	O-LIFE Subscales				O-LIFE global
	UnEx	CogDis	IntAn	ImpNon	
Cog	0.65**	0.43**	0.13	0.30**	0.59**
Int	0.26**	0.50**	0.33**	0.16*	0.46**
Dis	0.45**	0.47**	0.13	0.36**	0.54**
SPQ global	0.54**	0.55**	0.25**	0.30**	0.63**

SPQ: **Cog:** Cognitive-Perceptual factor; **Int:** Interpersonal factor; **Dis:** Disorganization factor.

O-LIFE: **UnEx:** Unusual experiences ; **CogDis:** Cognitive disorganization; **IntAn:** Introvertive anhedonia; **ImpNon:** Impulsive Nonconformity. n.a. = not assessed.

All SPQ factors were positively correlated with O-LIFE except for the following two pairs: a) SPQ cognitive-perceptual vs. O-LIFE introvertive anhedonia; and b) SPQ disorganization vs. O-LIFE introvertive anhedonia. Strong correlations were found between the SPQ cognitive-perceptual and the O-LIFE unusual experiences factors; and between the SPQ interpersonal and the O-LIFE cognitive disorganization factors. The SPQ disorganization factor showed moderate correlations with the O-LIFE unusual experiences and cognitive disorganization factors. The total SPQ score correlated strongly with total O-LIFE score.

Discriminant Validity

Spearman's correlation between the total SPQ score and the EPI P-subscale was weak ($R_{ho} = 0.097$) and not statistically significant.

Criterion Validity

The low and high ten-percent cut-off points of the distribution of total SPQ scores were 8 ($n = 26$) and 38 ($n = 11$), respectively. These two groups of extreme scorers were invited to participate in a meeting with a clinician, who administered the SCID-II structured interview

of the DSM-IV-TR. Eleven (out of 26) low scorers and 5 (out of 11) high scorers agreed to be interviewed. The results provided by the blind rater showed that none of the eleven low scorers met the diagnostic criteria for SPD based on the clinical interview. On the other hand, 4 of the 5 high scorers interviewed met the diagnostic criteria for SPD. A chi-square analysis using Yates' correction indicated a significant association between group assignment (low vs. high SPQ scorers) and clinical diagnosis (positive vs. negative) for SPD ($\chi^2 = 7.85, p = 0.001$).

Factor structure analysis

CFA was applied using the six different factor models shown in Table 1. Goodness-of-fit indices obtained for each of these six models are presented in Table 5. All six models tested show better fit indices than the null model. The disorganized three-factor and the paranoid four-factor models yielded the best results, with satisfactory GFI, AGFI and AIC indices. In addition, the paranoid four-factor model showed good NFI and RMSEA indices.

Table 5. Confirmatory Factor Analysis. Goodness-of-fit indices obtained for each the six different factor models tested and the “null” models.

Model	χ^2	df	<i>p</i>	GFI ¹	AGFI ²	NFI ₃	AIC ⁴	RMSEA ⁵ (90% CI)	CFI ⁶	SRMR ⁷
Null	1034.60	36	<0.001	0.60	0.06	0.47	1052.60	0.391 (0.37-0.41)	0.47	0.28
One-factor	278.55	27	<0.001	0.79	0.65	0.73	339.31	0.203 (0.18-0.22)	0.75	0.124
Two-factor	157.58	26	<0.001	0.87	0.78	0.85	201.38	0.146 (0.13-0.17)	0.87	0.091
Paranoid three-factor	211.09	24	<0.001	0.83	0.68	0.80	276.18	0.188 (0.93-1.32)	0.81	0.110
Odd three-factor	214.58	24	<0.001	0.84	0.70	0.79	255.95	0.178 (0.16-0.20)	0.81	0.114
Disorganized three-factor	117.37	23	<0.001	0.91	0.83	0.89	154.13	0.123 (0.10-0.15)	0.91	0.073
Paranoid four-factor	58.75	19	<0.001	0.95	0.88	0.94	109.50	0.090 (0.06-0.12)	0.96	0.052

GFI: Goodness-of-Fit Index; **AGFI:** Adjusted Goodness-of-Fit Index; **NFI:** Normed Fit Index; **AIC:** Akaike Information Criterion; **RMSEA:** Root Mean Square Error of Approximation; **CFI:** Comparative Fit Index; **SRMR:** Standardized Root Mean Square Residual.

Thresholds for close fit: ^{1,2,3,6} ≥ 0.95 ; ⁴ lower value; ⁵ ≤ 0.06 ; ⁷ ≤ 0.08)

Table 6 shows the standardized factor loadings and intra-model factor correlations between the latent factors of the best model obtained, the paranoid four-factor model. All factor loadings were statistically significant ($p < 0.0001$).

Table 6. Standardized factor loadings and intra-model factor correlations derived from the latent factors of the “paranoid” four-factor model. All factor loadings were statistically significant ($p < 0.0001$).

“Paranoid” four-factor model				
SPQ	Cog	Neg	Dis	Par

Subscales	(Factor 1)	(Factor 2)	(Factor 3)	(Factor 4)
IR				1.026
MT	0.693			
UPE	0.837			
PI		0.332		0.478
SA		0.456		0.289
NCF		0.760		
CA		0.792		
OB			0.646	
OS			0.620	

“Paranoid” four-factor model				
Intra-Model Factor Correlations	Cog	Neg	Dis	-
Neg	0.156	-	-	
Dis	0.782	0.556	-	-
Par	0.620	0.145	0.538	-

SPQ: **IR:** Ideas of reference; **MT:** Odd beliefs/magical thinking; **UPE:** Unusual perceptual experiences; **PI:** Paranoid ideation; **SA:** Social anxiety; **NCF:** No close friends; **CA:** Constricted affect; **OB:** Eccentric/odd behavior; **OS:** Odd speech.

“Paranoid” four-factor model: **Cog:** Cognitive/Perceptual; **Neg:** Negative; **Dis:** Disorganized; **Par:** Paranoid.

Discussion

The purpose of the present study was to develop and validate a Spanish version of the full SPQ questionnaire. We aimed to provide a reliable instrument that enables the detection of sub-clinical psychotic symptoms and facilitates the early detection of disease and the prevention of relapse in this population. Our analysis showed that scores obtained for the Spanish version, administered to a university student sample, are in line with previously published data for other versions of the scale in terms of total mean score, range and percentiles. However, both the American sample assessed by Raine and the Greek sample assessed by Stefanis showed higher scores in positive symptoms^{8,20}: Raine: sample 2; ideas of reference: mean= 4.33, SD= 2.4; unusual perceptual experiences: mean= 2.83, SD= 2.2; paranoid ideation: mean= 3.39, SD= 2.4). Stefanis: ideas of reference: mean= 4.98, SD= 2.10; unusual perceptual experiences: mean= 2.61, SD= 2.17; paranoid ideation: mean= 3.75, SD= 2.06).

Compared with our version, the Chinese version showed higher scores in all subscales of the SPQ²⁴. Cultural differences between different populations could account for this dissimilarity³⁹.

When examining the relationship between gender and Spanish SPQ scores, the current study supports previous research⁴⁰⁻⁴³. No differences in total scores were found. Regarding subscale scores, men scored higher than women in the Odd behavior subscale. Thus, as occurs in schizophrenia, behavioral differences in scores often tend to favor women²⁴.

When comparing social anxiety subscale scores, women scored higher than men. This finding is comparable with previous studies^{43,44}, and is consistent with other research documenting a greater number of affective symptoms in women with schizophrenia than in men^{45,46}.

Although previous research has revealed gender differences in negative symptomatology^{47-49,61}, this finding has not always been confirmed¹⁸⁻⁵⁴. Nevertheless, results in the Spanish version of the SPQ for higher disorganization symptomatology in men are consistent with previous studies^{40,43,44,61}. This study did not find women to score higher on positive schizotypal features than men^{43,49}, these scores being similar to Miller and Burnes⁴¹, Yu²⁴ and Raine⁸. In these studies, sex differences in the unusual perceptual experiences subscale were small and inconsistent⁵⁰.

Our version shows a degree of internal consistency similar to other adapted versions, such as the translations into French²¹ (alpha= 0.91; range= 0.57-0.76), Italian²² (alpha= 0.90; range= 0.57-0.84), Greek²⁰ (alpha= 0.91; range= 0.58-0.80), Turkish⁴⁴ (alpha= 0.91; range= 0.66-0.83), and Chinese²⁴ (alpha= 0.91; range= 0.52-0.79).

We noted some interesting results regarding the SPQ and O-LIFE factors comparison. Similar to previous studies^{51,52}, these scales measure the same concept of schizotypy. Nevertheless, the moderate correlations found between factors may reflect the different theoretical approaches of each instrument, namely a personality-based conceptualization (O-LIFE) versus a broader clinical perspective (SPQ). Consistent with previous findings^{51,52}, correspondence between measures of *positive schizotypy* (Cognitive Perceptual, Unusual Experiences) and *disorganized schizotypy* (Disorganization, Cognitive Disorganization) was replicated. However, the association between measures of *negative schizotypy* (Interpersonal and Introversive Anhedonia) is less clear. The SPQ Interpersonal factor correlated significantly with the O-LIFE Introversive Anhedonia subscale (InAn), but also with the O-LIFE Cognitive Disorganization (CoDi). These results are not consistent with the findings reported by Barkus and coworkers⁵³ but are comparable with those reported by Asai et al.⁵¹. These authors suggest that the SPQ Interpersonal factor includes two different features, social anxiety (content similar to CoDi) and dysregulation of affect (an aspect measured by InAn). Finally, Impulsive Nonconformity (ImpNon) showed a lack of consistency, as previously reported⁵⁴. Considered a

controversial factor, the rationale of including ImpNon in a model of schizotypy will depend on the definition of schizotypy^{54,55}.

Another important issue in the research of schizotypy regards the dimensionality and the number of factors that make up this construct. As previously reported, our results indicate that one- or two-dimensional models of schizotypy are insufficient to completely explain individual differences^{19,20,22,60}. The three-factor model did not yield the best results, as in previous studies involving healthy individuals and versions of the SPQ in several different languages (original version: Wuthrich and Bates⁴⁰; French version: Dumas et al.²¹; Italian version: Fossati et al.⁴³. The *paranoid* four-factor model was tested based on the postulated results in recent research^{16,17,56}. This structure assumes that schizotypy comprises four factors: negative and disorganized, which would respectively correspond to the Interpersonal and Disorganized factors described by Raine et al.¹⁹; and cognitive-/perceptual and paranoid, which measure positive schizotypal symptoms. Using this model, better fit indices were yielded because cognitive/perceptual and paranoid components were treated as separate entities. This affords a better explanation of variance in our data. Paranoia could therefore be viewed as an important underlying trait of schizotypy, as previously reported by Stefanis et al.²⁰. The four-factor model was better than the other three-factor models explored in the present study. The *paranoid* three-factor model was improved by introducing a disorganization factor that includes odd speech and behavior. Raine's *disorganized* three-factor model and Battaglia's *odd* three-factor model were also improved by dividing positive symptoms into paranoid and cognitive/perceptual factors. In summary, our results from the factorial structure analysis of the SPQ are in line with data from the Greek version²⁰. Stefanis et al. (2004) support the multidimensionality of a construct of positive symptoms. Studies in patients with schizophrenia clearly support dividing positive symptomatology into the two dimensions mentioned above^{43,57}. This suggests that conceiving a four-factor structure in schizotypy might increase the sensitivity of the SPQ in detecting prodromal symptoms in at-risk populations, and help prevent relapse in patients with psychotic symptomatology.

Some methodological limitations of this study should be recognized. The first was the limited sample size, although it was similar to previous studies (eg,^{8,22}). Second, although the use of non-clinical highly-educated samples such as psychology and medical students is common practice in this field of research (eg,^{13,22,40}), it does raise doubts as to the generalizability of the results. Third, the imbalance in the gender distribution of the sample (predominance of women) could be a potential source of bias. The relevance of this limiting factor is probably small if we consider the large number of studies that have shown the invariance of the SPQ factor structure between men and women in non-clinical samples (eg,^{40,43,58,59}). Finally, the lack of data on the participant's family history of psychiatric disorders, and the lack of "sincerity" items controlling for participants who may have responded randomly or dishonestly, are further limitations that could affect the generalizability of the results.

To conclude, we undertook here the translation and validation of a Spanish version of the full SPQ questionnaire. The adaptation showed good reliability, and convergent and discriminant validity, preserving the psychometric properties of the original questionnaire. We believe the present adaptation will constitute a useful tool for the assessment of sub-clinical psychotic symptoms in native Spanish speakers. This instrument will facilitate early disease detection and relapse prevention in the target population.

Acknowledgements

This study was supported in part by Fundació La Marató de TV3 (Spain), Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), and

FEDER funds of the EU and CERCA Programme / Generalitat de Catalunya. The authors would like to thank the volunteers for their participation, and Carolyn Newey and Phil Grayston for assisting with the proof-reading of the manuscript. This study is dedicated to Prof. Manel J. Barbanoj in memoriam.

Conflict of interest

All authors declare that they have no conflicts of interest.

References

1. Penttila M, Jaaskelainen E, Hirvonen N, Isohanni M, Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2014;205(2):88–94.
2. Barrantes-Vidal N, Grant P, Kwapil TR. The role of schizotypy in the study of the etiology of schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Bull*. 2015;41(2):S408–16.
3. Barrantes-Vidal N, Gross GM, Sheinbaum T, Mitjavila M, Ballespi S, Kwapil TR. Positive and negative schizotypy are associated with prodromal and schizophrenia-spectrum symptoms. *Schizophr Res* [Internet]. 2013;145(1–3):50–5.
4. Claridge G BT. Fully and quasi-dimensional constructions of schizotypy. In: *Schizotypal Personality Disorder*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1995. p. 192–216.
5. Lenzenweger MF. Schizotaxia, schizotypy, and schizophrenia: Paul E. Meehl's blueprint for the experimental psychopathology and genetics of schizophrenia. *J Abnorm Psychol*. 2006 May;115(2):195–200.
6. Raine A. Schizotypal Personality: Neurodevelopmental and Psychosocial Trajectories. *Annu Rev Clin Psychol*. 2006 Apr;2(1):291–326.
7. Mason O, Claridge G, Jackson M. New scales for the assessment of schizotypy. *Pers Individ Dif* [Internet]. 1995;18(1):7–13.
8. Raine A. The SPQ: a scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM-III-R criteria. *Schizophr Bull*. 1991;17(4):555–64.
9. DC C, EA M, TM B, AR D, JG K. Correspondence between Psychometric and Clinical High Risk for Psychosis in an Undergraduate Population. 2013;80(4):631–7.
10. Calkins ME, Curtis CE, Grove WM, Iacono WG. Multiple dimensions of schizotypy in first degree biological relatives of schizophrenia patients. *Schizophr Bull*. 2004;30(2):317–25.
11. Venables PH. Schizotypal status as a developmental stage in studies of risk of schizophrenia. In: Raine A, Lencz T MS, editor. *Schizotypal Personality Disorder*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1995. p. 107–31.
12. Burley K, Upthegrove R, Birchwood M, Patterson P, Skeate A. “Schizophrenia postdrome”: A study of low-level psychotic experience after remission of first-episode schizophrenia. *Early Interv Psychiatry*. 2009;3(4):296–9.
13. Raine A, Benishay D. The SPQ-B: A Brief Screening Instrument for Schizotypal Personality Disorder. *J Pers Disord*. 1995 Dec 1;9(4):346–55.
14. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). American Psychiatric Association, editor. Washington DC; 2013.
15. Noguchi H, Hori H, Kunugi H. Schizotypal traits and cognitive function in healthy adults. *Psychiatry Res*. 2008 Nov;161(2):162–9.
16. Fonseca-Pedrero E, Fumero A, Paino M, de Miguel A, Ortuño-Sierra J, Lemos-Giráldez S, et al. Schizotypal personality questionnaire: new sources of validity evidence in college students. *Psychiatry Res*. 2014 Sep;219(1):214–20.
17. Barron D, Swami V, Towell T, Hutchinson G, Morgan KD. Examination of the factor

- structure of the schizotypal personality questionnaire among British and Trinidadian adults. *Biomed Res Int.* 2015;2015:12–6.
18. Walter EE, Fernandez F, Snelling M, Barkus E. Genetic consideration of schizotypal traits: A review. *Front Psychol.* 2016;7.
 19. Raine A, Reynolds C, Lencz T, Scerbo A, Triphon N, Kim D. Cognitive-perceptual, interpersonal, and disorganized features of schizotypal personality. *Schizophr Bull.* 1994;20(1):191–201.
 20. Stefanis NC, Smyrnis N, Avramopoulos D, Evdokimidis I, Ntzoufras I, Stefanis CN. Factorial composition of self-rated schizotypal traits among young males undergoing military training. *Schizophr Bull.* 2004;30(2):335–50.
 21. Dumas P, Bouafia S, Gutknecht C, Saoud M, Dalery J, d'Amato T. [Validation of the French version of the Raine Schizotypal Personality Disorder Questionnaire--categorical and dimensional approach to schizotypal personality traits in a normal student population]. *Encephale.* 2000;26(5):23–9.
 22. Rossi A, Daneluzzo E. Schizotypal dimensions in normals and schizophrenic patients: a comparison with other clinical samples. Vol. 54, *Schizophrenia research.* Netherlands; 2002. p. 67–75.
 23. Lahmar M A, Leila G, Faouzia B, Anwar M. Psychometric properties of the arabic version of the schizotypal personality questionnaire in Tunisian university students. *Tunis Med.* 2014 May;92(5):318–22.
 24. Yu J, Bernardo ABI, Zaroff CM. Chinese version of the Schizotypal Personality Questionnaire: Factor structure replication and invariance across sex. *Asia-Pacific Psychiatry.* 2016;8(3):226–37.
 25. Rabella M, Grasa E, Corripio I, Romero S, Mañanas MÀ, Antonijoan RM, et al. Neurophysiological evidence of impaired self-monitoring in schizotypal personality disorder and its reversal by dopaminergic antagonism. *NeuroImage Clin.* 2016;11:770–9.
 26. Balluerka N, Gorostiaga A, Alonso-Arbiol I, Haranburu M. La adaptación de instrumentos de medida de unas culturas a otras: Una perspectiva práctica. *Psicothema.* 2007;19(1):124–33.
 27. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, et al. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2005;8(2):94–104.
 28. Eysenck SBG, Garcia Sevilla L, Torrubia R, Ávila C OG. Versió catalana de l'Eysenck Personality Questionnaire per a la mesura de la personalitat (Catalan version of the Eysenck Personality Questionnaire). *Ann Med.* 1992;223–230.
 29. First MB. SCID II: Guía del usuario para la entrevista clínica estructurada para los trastornos de la personalidad del eje II del DSM-IV. Entrevista clínica estructurada para los trastornos de la personalidad del eje II del DSM-IV. Cuestionario de personalidad. Masson; 1999. (SCID II).
 30. George D, Mallery P. *SPSS for Windows Step by Step: Answers to Selected Exercises.* A Simple Guid Ref. 2003;63.
 31. Rosenthal JA. Qualitative Descriptors of Strength of Association and Effect Size. *J Soc Serv Res.* 1996 Oct 11;21(4):37–59.
 32. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J.* 1980;280(6207):66–8.
 33. Bergman AJ, Harvey PD, Mitropoulou V, Aronson A, Marder D, Silverman J, et al. The factor structure of schizotypal symptoms in a clinical population. *Schizophr Bull.* 1996;22(3):501–9.
 34. Battaglia M, Cavallini MC, Macciardi F, Bellodi L. The structure of DSM-III-R schizotypal personality disorder diagnosed by direct interviews. *Schizophr Bull.* 1997;23(1):83–92.
 35. Jöreskog KG, Sörbom D. LISREL 8: Structural equation modeling with the SIMPLIS

command language. Scientific Software International; 1993.

36. Browne MW, Cudeck R. Alternative ways of assessing model fit. *Sage Focus Ed.* 1993;154:136.
37. Hu L, Bentler PM. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Struct Equ Model a Multidiscip J.* 1999;6(1):1–55.
38. Mueller RO, Hancock GR. Best practices in structural equation modeling. *Best Pract Quant methods.* 2008;488508.
39. Iwamasa GY, Larrabee AL, Merritt RD. Are personality disorder criteria ethnically biased? A card-sort analysis. *Cultur Divers Ethnic Minor Psychol.* 2000 Aug;6(3):284–96.
40. Wuthrich VM, Bates TC. Confirmatory factor analysis of the three-factor structure of the schizotypal personality questionnaire and Chapman schizotypy scales. *J Pers Assess.* 2006 Dec;87(3):292–304.
41. Miller LS, Burns SA. Gender differences in schizotypic features in a large sample of young adults. *J Nerv Ment Dis.* 1995 Oct;183(10):657–61.
42. Raine A. Sex differences in schizotypal personality in a nonclinical population. *J Abnorm Psychol.* 1992 May;101(2):361–4.
43. Fossati A, Maffei C, Battaglia M, Bagnato M, Donati D, Donini M, et al. Latent class analysis of DSM-IV schizotypal personality disorder criteria in psychiatric patients. *Schizophr Bull.* 2001;27(1):59–71.
44. Bora E, Baysan Arabaci L. [Confirmatory factor analysis of schizotypal personality traits in university students]. *Turk Psikiyatri Derg.* 2009;20(4):339–45.
45. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review. *Schizophr Res Treatment.* 2012;2012:1–9.
46. Morgan VA, Castle DJ, Jablensky A V. Do women express and experience psychosis differently from men? Epidemiological evidence from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. *Aust N Z J Psychiatry.* 2008;42(1):74–82.
47. Häfner H. Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology.* 2003;28:17–54.
48. Usall J, Haro JM, Ochoa S, Márquez M, Araya S, group N of P with S. Influence of gender on social outcome in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2002;106(5):337–42.
49. Bora E, Baysan Arabaci L. Effect of age and gender on schizotypal personality traits in the normal population. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;63(5):663–9.
50. Miettunen J, Jääskeläinen E. Sex differences in wisconsin schizotypy scales-a meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2010;36(2):347–58.
51. Asai T, Sugimori E, Bando N, Tanno Y. The hierarchic structure in schizotypy and the five-factor model of personality. *Psychiatry Res.* 2011;185(1–2):78–83.
52. Reeder C, Rexhepi-Johansson T, Wykes T. Different components of metacognition and their relationship to psychotic-like experiences. *Behav Cogn Psychother.* 2010 Jan;38(1):49–57.
53. Barkus E, Stirling J, Hopkins R, McKie S, Lewis S. Cognitive and neural processes in non-clinical auditory hallucinations. *Br J Psychiatry Suppl.* 2007 Dec;51:s76-81.
54. Cochrane M, Petch I, Pickering AD. Do measures of schizotypal personality provide non-clinical analogues of schizophrenic symptomatology? *Psychiatry Res.* 2010;176(2–3):150–4.
55. Pickering AD. The neuropsychology of impulsive antisocial sensation seeking personality traits: From dopamine to hippocampal function. In: *On the psychobiology of personality: Essays in honor of Marvin Zuckerman.* Elsevier, Ltd. Boston; 2004. p. 453–77.
56. Compton MT, Goulding SM, Bakeman R, McClure-Tone EB. Confirmation of a four-factor structure of the Schizotypal Personality Questionnaire among undergraduate students. *Schizophr Res.* 2009;111(1–3):46–52.
57. Liddle PF, Barnes TR. Syndromes of chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1990;

58. Reynolds CA, Raine A, Mellingen K, Venables PH, Mednick SA. Three-factor model of schizotypal personality: invariance across culture, gender, religious affiliation, family adversity, and psychopathology. *Schizophr Bull.* 2000;26(3):603–18.
59. Badcock JC, Dragović M. Schizotypal personality in mature adults. *Pers Individ Dif.* 2006;40(1):77–85.
60. Fonseca-Pedrero, E., Muñiz, J., Lemos-Giráldez, S., García-Cueto, E., Campillo-Álvarez, Á., & Villazón García, Ú. La multidimensionalidad de la esquizotipia a revisión. *Papeles del Psicólogo*, 2007, vol. 28, no 2.
61. Ochoa, S., Usall, J., Haro, J. M., Araya, S., Autonell, J., Busquets, E., & Gost, A. Comparative study of the needs of patients with schizophrenia by gender. *Actas españolas de psiquiatría*, 2000, vol. 29, no 3, p. 165-171.
62. Paino Piñeiro, M. M., and S. Lemos Giraldez. Construcción de una medida predictora compuesta para la detección temprana del riesgo de psicosis. *Actas españolas de psiquiatría*, 2003, 31.5: 244-251.

Appendix I. Spanish version of Schizotypal Personality Questionnaire.
 Cuestionario de la Personalidad Esquizotípica (SPQ; Raine A, 1991)

NOMBRE : _____

HOMBRE: /__/ MUJER: /__/ (marca uno)

FECHA DE NACIMIENTO (DD/MM/AAAA): __/__/____

LUGAR DE NACIMIENTO: _____

OCUPACIÓN LABORAL: _____

Por favor, contesta cada pregunta marcando S (Sí) o N (No). Responde a todos los ítems aunque no estés seguro de la respuesta. Una vez finalizado el cuestionario, comprueba que no hayas dejado ningún ítem sin contestar.

1. ¿Sientes a veces que algunas cosas que ves en la tele o lees en los periódicos tienen un significado especial para ti?	S	N
2. A veces evito ir a lugares donde hay mucha gente porque me pongo ansioso	S	N
3. ¿Has tenido experiencias con fenómenos sobrenaturales?	S	N
4. ¿A menudo has confundido objetos o sombras con personas, o ruidos con voces?	S	N
5. Los demás me consideran algo excéntrico (raro).	S	N
6. Tengo poco interés en llegar a conocer a los demás	S	N
7. A veces a la gente le cuesta entender lo que digo.	S	N
8. A veces la gente me encuentra desapegado y distante.	S	N
9. Estoy seguro de que se habla de mí a mis espaldas.	S	N
10. Soy consciente de que la gente se fija en mí cuando como fuera o voy al cine	S	N
11. Me pongo muy nervioso cuando tengo que dar conversación por educación.	S	N
12. ¿Crees en la telepatía (lectura de la mente)?	S	N
13. ¿Has tenido alguna vez la sensación de que hay alguien o alguna fuerza a tu alrededor, aunque no puedas ver a nadie?	S	N
14. A veces la gente hace comentarios sobre mi porte y hábitos poco usuales.	S	N
15. De preferencia soy reservado.	S	N
16. A veces, al hablar, salto con rapidez de un tema a otro.	S	N
17. No expreso muy bien mis verdaderos sentimientos con mi forma de hablar y mirar.	S	N
18. ¿A menudo sientes que los demás la tienen tomada contigo?	S	N
19. ¿Algunas personas sueltan indirectas sobre ti o dicen cosas con doble sentido?	S	N
20. ¿Alguna vez te pones nervioso cuando hay alguien caminando detrás de ti?	S	N
21. ¿A veces tienes la certeza de que los demás se dan cuenta de lo que estás pensando?	S	N

22. ¿Alguna vez, al mirar a otra persona o a ti mismo en un espejo, has visto cómo cambiaba la cara ante tu vista?	S	N
23. A veces los demás piensan que soy algo raro.	S	N
24. Soy bastante callado cuando estoy con gente.	S	N
25. A veces me olvido de lo que estoy intentando decir.	S	N
26. Rara vez me río o sonrío.	S	N
27. ¿Te preocupa a veces que tus amigos o compañeros de trabajo no sean verdaderamente leales o de confianza?	S	N
28. ¿Has notado alguna vez que un hecho u objeto cotidiano pareciera ser una señal especial para ti?	S	N
29. Me pongo ansioso cuando conozco a alguien por primera vez.	S	N
30. ¿Crees en la clarividencia (fuerzas psíquicas, adivinación del porvenir)?	S	N
31. Con frecuencia oigo una voz que dice mis pensamientos en alto.	S	N
32. Algunas personas piensan que soy muy extravagante.	S	N
33. Me resulta difícil la proximidad emocional con otras personas.	S	N
34. A menudo, al hablar, me explayo y divago demasiado.	S	N
35. Mi comunicación no-verbal (sonreír y asentir durante una conversación) es pobre.	S	N
36. Siento que debo estar en guardia, incluso con mis amigos.	S	N
37. ¿Ves a veces significados especiales en anuncios, en escaparates o en la manera en que las cosas están dispuestas a tu alrededor?	S	N
38. ¿A menudo te sientes nervioso cuando estás en un grupo de personas que no conoces muy bien?	S	N
39. ¿Pueden los demás sentir tus sentimientos cuando no están contigo?	S	N
40. ¿Has visto alguna vez cosas que eran invisibles para los demás?	S	N
41. ¿Sientes que no tienes un trato de verdadera confianza con nadie aparte de tus familiares más cercanos, o que no tienes con quien sincerarte o hablar de problemas personales?	S	N
42. Algunas personas me encuentran algo vago y evasivo al conversar.	S	N
43. No sé corresponder muy bien a los gestos y expresiones de cortesía.	S	N
44. ¿A menudo captas amenazas o desaires velados en lo que dicen o hacen los demás?	S	N
45. Cuando vas de compras, ¿sientes que los demás se fijan en ti?	S	N
46. Me siento muy incómodo en situaciones sociales donde participan personas que no conozco muy bien.	S	N
47. ¿Has tenido experiencias con la astrología, visiones del futuro, OVNIS, percepciones extrasensoriales o un sexto sentido?	S	N
48. ¿Las cosas cotidianas parecen extrañamente grandes o pequeñas?	S	N
49. Escribir cartas a los amigos es un esfuerzo que no merece la pena.	S	N
50. A veces utilizo palabras de forma poco habitual.	S	N
51. Tiendo a evitar el contacto visual al conversar con los demás.	S	N

52. ¿Según tu experiencia es mejor no dejar que los demás sepan demasiado de ti?	S	N
53. Cuando ves a otros conversando, ¿a menudo te preguntas si estarán hablando de ti?	S	N
54. Estaría muy ansioso si tuviera que pronunciar un discurso ante un grupo grande de personas.	S	N
55. ¿Alguna vez has sentido que te comunicas telepáticamente con otra persona (leyendo la mente)?	S	N
56. ¿A veces tu sentido del olfato se vuelve excepcionalmente agudo?	S	N
57. En general, procuro no destacar en los eventos sociales.	S	N
58. ¿Cuando mantienes una conversación sueles salirte del tema?	S	N
59. A menudo siento que los demás la tienen tomada conmigo.	S	N
60. ¿A veces sientes que los demás te están observando?	S	N
61. ¿Alguna vez te sientes repentinamente distraído por sonidos lejanos en los que normalmente no sueles fijarte?	S	N
62. Le concedo poca importancia a tener amigos íntimos.	S	N
63. ¿A veces sientes que la gente está hablando de ti?	S	N
64. ¿A veces tus pensamientos son tan fuertes que casi puedes oírlos?	S	N
65. ¿A menudo tienes que tener cuidado para impedir que se aprovechen de ti?	S	N
66. ¿Sientes que eres incapaz de acercarte a la gente?	S	N
67. Soy una persona rara, peculiar.	S	N
68. No tengo una forma de hablar ni expresiva ni animada.	S	N
69. Me cuesta comunicar con claridad lo que quiero decir.	S	N
70. Tengo algunos hábitos excéntricos (raros).	S	N
71. No estoy nada a gusto al hablar con personas poco conocidas.	S	N
72. Alguna vez la gente comenta que mi conversación es confusa.	S	N
73. Tiendo a reservarme mis sentimientos.	S	N
74. A veces la gente se me queda mirando por mi extraño aspecto.	S	N

5.2. Treball 2

Neuroimage Clin. 2016 Jun 1;11:770-9. doi: 10.1016/j.nicl.2016.05.019

Neurophysiological evidence of impaired self-monitoring in schizotypal personality disorder and its reversal by dopaminergic antagonism

Mireia Rabella^{a,g}, Eva Grasa^{a,b}, Iluminada Corripio^{a,b}, Sergio Romero^{c,d}, Miquel Àngel Mañanas^{c,d,e}, Rosa M^a. Antonijoan^{b,f,g}, Thomas F. Münte^{h,i}, Víctor Pérez^{b,j,k}, Jordi Riba^{b,f,g,l}.

^aServei de Psiquiatria, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, C/SantAntoniMaría Claret, 167, 08025 Barcelona, Spain

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Spain

^cBiomedical Engineering Research Centre (CREB), Department of Automatic Control (ESAI), Universitat Politècnica de Catalunya (UPC), Barcelona, Spain

^dCIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Spain

^eBarcelona College of Industrial Engineering (EUETIB), Universitat Politècnica de Catalunya (UPC), Barcelona 08028, Spain

^fCentre d'Investigació de Medicaments, Servei de Farmacologia Clínica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

^gDepartament de Farmacologia i Terapèutica, Universitat Autònoma de Barcelona 167, 08025 Barcelona, Spain

^hDept. of Neurology, University of Lübeck, Germany

ⁱInstitute of Psychology II, University of Lübeck, Germany

^jInstitut de Neuropsiquiatria i Addiccions, Hospital del Mar, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain

^kDepartament de Psiquiatria, Univ Autònoma de Barcelona, Spain

^lHuman Neuropsychopharmacology Research Group. Sant Pau Institute of Biomedical Research (IIB-Sant Pau), Sant Antoni María Claret, 167, 08025 Barcelona, Spain

Abstract

Background: Schizotypal personality disorder (SPD) is a schizophrenia-spectrum disorder characterized by odd or bizarre behavior, strange speech, magical thinking, unusual perceptual experiences, and social anhedonia. Schizophrenia proper has been associated with anomalies in dopaminergic neurotransmission and deficits in neurophysiological markers of self-monitoring, such as low amplitude in cognitive event-related brain potentials (ERPs) like the error-related negativity (ERN), and the error positivity (Pe). These components occur after performance errors, rely on adequate fronto-striatal function, and are sensitive to dopaminergic modulation. Here we postulated that analogous to observations in schizophrenia, SPD individuals would show deficits in self-monitoring, as measured by the ERN and the Pe. We also assessed the capacity of dopaminergic antagonists to reverse these postulated deficits. **Methods:** We recorded the electroencephalogram (EEG) from 9 SPD individuals and 12 healthy controls in two separate experimental sessions while they performed the Eriksen Flanker Task, a classical task recruiting behavioral monitoring. Participants received a placebo or 1 mg risperidone according to a double-blind randomized design. **Results:** After placebo, SPD individuals showed slower reaction times to hits, longer correction times following errors and reduced ERN and Pe amplitudes. While risperidone impaired performance and decreased ERN and Pe in the control group, it led to behavioral improvements and ERN amplitude increases in the SPD individuals. **Conclusions:** These results indicate that SPD individuals show deficits in self-monitoring analogous to those in schizophrenia. These deficits can be evidenced by neurophysiological measures, suggest a dopaminergic imbalance, and can be reverted by dopaminergic antagonists.

1. Introduction

Schizotypal personality disorder (SPD) is characterized by odd or bizarre behavior, strange speech, magical thinking, unusual perceptual experiences, and social anhedonia according to the DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013). From a nosological perspective, a categorical approach has conceptualized SPD as an isolated personality disorder that can be diagnosed when certain diagnostic criteria are met (DSM-5). Alternatively, a dimensional approach views SPD as an attenuated form of schizophrenia and considers schizotypy a personality trait that can range in a continuum from low values in health to very high values in full-blown schizophrenia (Raine, 2006). Individuals with high trait schizotypy show cognitive deficits that are analogous to those found in schizophrenia. High scores in schizotypy correlate with poor attention and memory, deficits in verbal learning, spatial working memory, cognitive flexibility, executive function and abstraction (Raine et al., 1995; Siever et al., 2002; Rosell et al., 2014). This pattern of alterations suggests that schizotypal personality and schizophrenia share a common neuropathological basis involving impairment of higher cognition (Siever et al., 2002). An unexplored aspect of cognitive function in SPD is the potential presence of deficits of self- or behavioral monitoring, a facet of executive functioning that is crucial to differentiate between internally and externally generated actions and thoughts. These deficits are central to schizophrenia (Frith and Done, 1989; Frith, 1995; Stephan et al., 2009) and may explain auditory hallucinations and delusions of control as misattributions of inner speech and thoughts (Stephan et al., 2009). The behavioral monitoring system has been studied extensively using the error-related negativity or ERN. The ERN is an event-related brain potential observed following errors in behavioral tasks (Falkenstein et al., 1991; Gehring et al., 1993). Its generators have been located in the frontal lobe including the anterior cingulate cortex (ACC) (Luu and Tucker, 2001), and it is considered a correlate of the error detection process by which the behavioral monitoring system compares emitted responses with an internal representation of alternative options (Holroyd and Coles, 2002). The ERN is followed by the error positivity or Pe (Falkenstein et al., 1991). Some authors have specifically associated the Pe with the

awareness of error commission (Nieuwenhuis et al., 2001). Studies in psychiatric populations have shown reduced ERN and Pe amplitudes in patients with schizophrenia (Bates et al., 2002; Simmonite et al., 2012; Foti et al., 2012; Houthoofd et al., 2013) indicating deficits in the neural system involved in the generation of this component.

These reductions have been proposed as an endophenotypic marker for schizophrenia spectrum disorders (Manoach and Agam, 2013). Neurochemically, the ERN has been proposed to be driven by phasic decreases in the firing of mesencephalic dopaminergic neurons coding reinforcement-learning signals (Holroyd and Coles, 2002). ERN amplitude is sensitive to dopaminergic antagonists. In healthy volunteers, typical and atypical antipsychotics reduce its amplitude (Zirnheld et al., 2004; de Bruijn et al., 2006), suggesting that D2 receptor blockade disrupts the reinforcement-learning signals and impairs behavioral monitoring. Low ERN amplitude values are observed in schizophrenia, and these abnormal measures normalize following the administration of atypical antipsychotics such as risperidone (Bates et al., 2004). A potential explanation for these opposite effects is that antipsychotics reduce abnormally high dopaminergic tone in schizophrenia. Neuroimaging studies using ¹⁸Fdopa have found excessive dopamine synthesis potential in this population (Howes et al., 2013). Dopamine levels and cognitive performance follow an inverted U shaped function. Below or above an optimal dopamine level, cognitive function rapidly deteriorates (Cools and D'Esposito, 2011).

As a working hypothesis, we conceived that if SPD and schizophrenia share a common neurochemical basis, DA tone could also be abnormally high in SPD distorting reinforcement-learning signals and impairing behavioral monitoring. We also postulated, that deficits associated with excessive dopaminergic tone could potentially be reversed by antipsychotic drugs with DA blocking effects. In the present study, we assessed the behavioral monitoring system in individuals diagnosed with SPD and a control group. We measured the amplitude of the ERN and Pe after a placebo and 1 mg risperidone. We postulated that individuals with SPD would show deficits in behavioral monitoring, as measured by the ERN and the Pe, and that these deficits would be reverted by risperidone. As described in the methods section and in the Supplementary information file, recruitment proved very difficult and the final study sample was modest. The results of the present investigation should consequently be regarded as preliminary.

2. Methods

2.1. Ethics

The study was conducted in accordance with the Declarations of Helsinki and its updates concerning experimentation on humans, and was approved by the hospital's ethics committee and the Spanish Ministry of Health. All participants gave their written informed consent prior to participation.

2.2. Participants

Detailed information on the recruitment procedure is provided in the Supplementary information file. The final study sample involved 9 participants (7 women) diagnosed with schizotypal personality disorder and 12 healthy controls (5 women). Individuals with SPD were diagnosed using the Spanish version of the Structured Clinical Interview for the DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II) (First et al., 1999), were not seeking treatment, and had never been hospitalized or exposed to antipsychotic medications. Scores on two questionnaires measuring schizotypal personality traits, the Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences (O-LIFE) and the Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ), were also obtained (see Supplementary information). Scores on the different subscales and factors of the O-LIFE and SPQ questionnaires are shown in **Table 1**. All participants gave their written informed consent to participate prior to the experimental sessions.

Table 1 Scores on the different subscales and factors of the Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences (O-LIFE) and the Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ) for the patient sample and the controls. Data expressed as mean (standard deviation).

	<i>Between Groups comparison</i>				
Instrument	Controls <i>n</i>=12	Patients <i>n</i>=9	<i>t</i>-value df(19)	<i>p</i> value	<i>Cohen's d</i>
O-LIFE					
Total Score	22.33 (12.05)	61.67 (9.41)	-8.10	<0.001	3.64
Unusual Experiences	6.08 (4.89)	22.33 (3.74)	-8.30	<0.001	3.74
Cognitive Disorganization	5.83 (4.69)	17.89 (3.79)	-6.31	<0.001	2.83
Introvertive Anhedonia	3.67 (2.43)	10.67 (4.72)	-4.44	<0.001	1.86
SPQ					
Total Score	14.00 (7.79)	44.67 (6.75)	-9.44	<0.001	4.21
Ideas of reference	1.92 (1.73)	4.22 (1.56)	-3.146	0.005	1.40
Odd beliefs / Magical thinking	1.42 (1.88)	4.67 (1.66)	-4.12	0.001	1.83
Unusual perceptual experiences	0.92 (1.17)	5.78 (2.05)	-6.90	<0.001	2.05
Paranoid ideation	1.50 (1.45)	3.67 (1.87)	-2.99	0.007	1.87
Social anxiety	1.75 (1.87)	5.33 (2.65)	-3.65	0.002	2.65
No close friends	1.92 (1.31)	3.78 (1.72)	-2.82	0.011	1.22
Constricted affect	1.17 (1.12)	3.67 (1.50)	-4.39	<0.001	1.89
Eccentric/ Odd behavior	0.58 (0.99)	4.89 (2.62)	-5.25	<0.001	2.62
Odd Speech	1.33 (0.89)	5.00 (1.50)	-7.02	<0.001	2.98
Cognitive-perceptual factor	5.75 (4.88)	18.33 (3.78)	-6.41	<0.001	2.88
Interpersonal factor	6.33 (3.85)	16.44 (4.36)	-5.63	<0.001	2.46
Disorganized factor	1.92 (1.31)	9.89 (3.56)	-7.20	<0.001	2.97

2.3. Drugs

Participants received oral doses of 1 mg of risperidone or a placebo (lactose capsule). This relatively low dose of risperidone was chosen for two reasons: 1) it was within the dose range previously shown to reduce symptoms in SPD patients in a study that had used an upward titration from 0.25 to 2 mg/day (Koenigsberg et al., 2003); and 2) it was low enough to prevent observations in healthy volunteers from being confounded by excessive somnolence.

2.4. Experimental design

The study was carried out according to a double-blind randomized cross-over design. SPD and controls participated in two different experimental sessions in which they were tested after receiving the placebo or the 1 mg oral dose of risperidone. Experimental days were one week apart. Upon arrival in the laboratory, electrodes were applied to the scalp and medication

was given. During each recording session, volunteers remained in a quiet room and were asked to stay alert throughout the experiment. The behavioral task and electroencephalography recording (EEG) were conducted 2 h after drug administration when the peak risperidone plasma levels were expected.

2.5. Behavioral task and EEG recording

The electroencephalogram (EEG) was recorded continuously from the scalp while participants performed the Eriksen Flanker Task (Eriksen and Eriksen, 1974), a classical task recruiting behavioral monitoring. A series of behavioral parameters and event-related brain potentials (ERPs) were derived from the task. A detailed description of the task, recording procedure, signal processing, and component quantification is provided in the Supplementary information file.

2.6. Statistical analyses

Sociodemographic (age and sex), behavioral and ERP data are presented in summaries as means and standard deviation (SD). Sample matching variables were analyzed using independent samples, Student's *t*-tests and the χ^2 test (sex distribution). The statistical analysis of the behavioral and ERP data was designed to evidence: 1) trait group differences between SPD individuals and controls; and 2) state differences associated with risperidone administration. To test for trait differences between groups, behavioral and ERP data in the placebo condition were compared between groups using independent samples *t*-tests. In the case of the ERP data, the statistical comparisons were conducted at the three midline electrodes (Fz, Cz, Pz).

To test for differences in the pharmacological intervention, behavioral and ERP data were analyzed using two-way ANOVAs with the within-subjects Treatment factor (placebo vs. risperidone) and the between-subjects factor Group (controls vs. SPD individuals). In the specific case of the ERP data, to simplify the interpretation of the twoway ANOVA and to avoid triple interactions, separate analyses were conducted at each of three midline electrodes (Fz, Cz, Pz). The contrast of interest was the interaction Treatment by Group. A significant interaction indicated the differential modulation of a behavioral or ERP variable by the risperidone treatment. To test for compatibility effects on the P2 and P3 components of the stimulus-locked averages and their modulation by risperidone, a threeway ANOVA was conducted with factor Compatibility (compatible vs. incompatible stimuli), Group (controls vs. SPD individuals) and Treatment (placebo vs. risperidone). Again, to simplify interpretation of results, separate analyses were conducted at each of three midline electrodes (Fz, Cz, Pz).

Two were the contrasts of interest in this analysis: First, the Compatibility by Group interaction. It indicated a differential processing of conflict-eliciting stimuli (the incompatible stimuli) between groups. Second, the Treatment by Compatibility by Group interaction. It indicated a differential impact of risperidone on one subgroup and stimulus type. Statistical analyses were conducted using the SPSS software. Additionally, effect size (Cohen's *d* and Cohen's *f*) was calculated using the G*Power software (Faul et al., 2007). Using G*Power we estimated that with 9 SPD patients and 12 controls we had 80% power to detect an effect of $d = 1.14$ in the independent samples *t*-tests, and an effect of $f = 0.32$ in the within-between interaction of the ANOVA. For all ANOVA results, *p* values after Greenhouse-Geisser correction are given. Differences were considered statistically significant for $p \leq 0.05$.

3. Results

3.1. Behavior

Summary behavioral data from the Eriksen Flanker task and the results of the statistical analyses are shown in **Table 2**. The analysis of behavior in the absence of pharmacological treatment showed trait differences between the two participant groups. Under placebo, performance was worse in the SPD individuals than in the control group. Reaction times to correctly-responded stimuli were significantly slower for SPD individuals than for controls, without this leading to greater accuracy (no statistical differences in the % of correct and erroneous responses). The time taken to correct choice errors was also greater in the SPD than in the control group. The mean percentage of erroneous responses that were subsequently corrected was also lower for SPD individuals, but the statistical comparison only showed a trend. No other significant differences were found.

The analysis of the impact of the pharmacological intervention is shown in the two-way ANOVA with Group and Treatment as factors. This analysis showed a significant Treatment by Group interaction for the time taken to correct erroneously responded stimuli. Risperidone administration modulated this variable differentially between groups. While correction time increased in the control group under risperidone, the drug decreased it in the SPD group.

Table 2. Behavior in the Eriksen Flanker Task, expressed as mean (standard deviation). RT = reaction time. Post-error slowing: RT increase in correct trials that follow an error trial relative to correct trials that follow another correct trial. RT incompatibility: reaction time increase in correctly-responded incompatible (HSHH and SSHS) relative to correctly-responded compatible trials (HHHH and SSSS). Error incompatibility: increase in the number of committed errors in incompatible relative to compatible trials. d: Cohen's d; f: Cohen's f.

	Placebo		<i>Between Groups comparison</i>			Risperidone		<i>Treatment x Group interaction</i>		
	Controls	Patients	<i>t</i> -value	<i>p</i> value	<i>d</i>	Controls	Patients	<i>F</i> (1,19)	<i>p</i> value	<i>f</i>
Total responses	1126 (96)	989 (262)	1.48	0.171	0.69	1068 (114)	1015 (197)	1.42	0.248	0.27
Omitted responses	47 (50)	191 (247)	-1.73	0.120	0.81	93 (77)	163 (187)	1.78	0.197	0.31
% Correct responses	78.8 (12.3)	79.2 (9.7)	-0.07	0.944	0.03	78.3 (10.7)	81.2 (5.1)	0.59	0.452	0.18
% Errors	21.2 (12.3)	20.8 (9.7)	0.07	0.944	0.04	21.7 (10.7)	18.8 (5.1)	0.59	0.452	0.18
% Corrected errors	88.8 (10.3)	69.1 (29.7)	1.91	0.087	0.89	86.2 (10.9)	66.4 (29.0)	0.00	0.991	0.01
RT correct responses	339 (74)	419 (73)	-2.48	0.023*	1.09	360 (73)	435 (85)	0.11	0.745	0.07
RT corrected errors	185 (52)	320 (98)	-3.77	0.003*	1.72	213 (71)	313 (88)	6.91	0.017*	0.60
Post-error slowing	17 (33)	27 (54)	-0.53	0.660	0.22	13 (28)	22 (56)	0.01	0.933	0.02
RT Incompatibility	19 (11)	26 (13)	-1.47	0.159	0.58	23 (22)	27 (11)	0.21	0.649	0.11
Error Incompatibility	9.0 (5.4)	7.6 (5.3)	0.61	0.545	0.26	10.4 (7.8)	10.2 (3.4)	0.29	0.599	0.12

3.2. Response-locked ERPs

Response-locked averages associated with correct and erroneous responses for SPD individuals and controls are shown in **Fig. 1**. Mean amplitude values are shown in **Table 3**. In the averages associated with erroneous responses a negative-going deflection, the ERN, was observed in the ERP. The ERN can be seen to rise immediately following the choice errors, peaking within the next 100 ms. This component was followed by a positive deflection, the Pe. To test for trait differences between groups in the amplitude of the ERN and Pe we performed between-subjects comparisons of the peak values of these components at the three midline electrodes (Fz, Cz, Pz) following placebo. Mean peak values indicated larger (i.e., more negative) ERN amplitudes in the controls than in the SPD group. The statistical analysis showed that these differences were statistically significant at Cz (see **Table 3**).

Mean peak Pe values were also larger for the controls at Cz and Pz. The statistical comparison was significant at Pz. To test for differential drug effects we conducted the two-way ANOVA with Treatment and Group as factors at each of the three midline electrodes. As shown in **Table 3**, we found significant Treatment by Group interactions for the ERN at Fz and Cz. While risperidone decreased ERN amplitude in the controls, it led to increases in the SPD group. No main effects of Treatment or Group were observed at any of the three leads in the ANOVA. Regarding the Pe, no main effects or interactions were observed in the two-way ANOVA for this component. Unexpectedly, the visual inspection of the response-locked correct responses showed a rudimentary negativity immediately following the emission of the correct response. This wave, which is known as the correct-related negativity or CRN, was seen in the controls and the SPD individuals at Fz and more markedly in the SPD group at Cz. To look for trait differences and treatment effects, we analyzed the CRN measuring the peak positive value in the 0–100 ms time window in the individual averages of the correct responses and using the same statistical approach employed for the ERN and the Pe. Mean (SD) CRN values were more negative in the SPD than in the control group, but no statistically significant differences were found: Fz: SPD -0.19 (2.59) μV , controls 0.22 (4.17), $t(19) = 0.26$, n.s.; Cz SPD -0.61 (2.84) μV , controls 0.93 (5.21), $t(19) = 0.79$, n.s.; Pz SPD -0.49 (2.15) μV , controls 0.53 (3.93), $t(19) = 0.70$, n.s. The two-way ANOVA with Treatment and Group as factors showed a significant interaction at Cz [$F(1,19) = 4.82$, $p = 0.041$], reflecting a CRN enhancing effect of risperidone in the SPD group only.

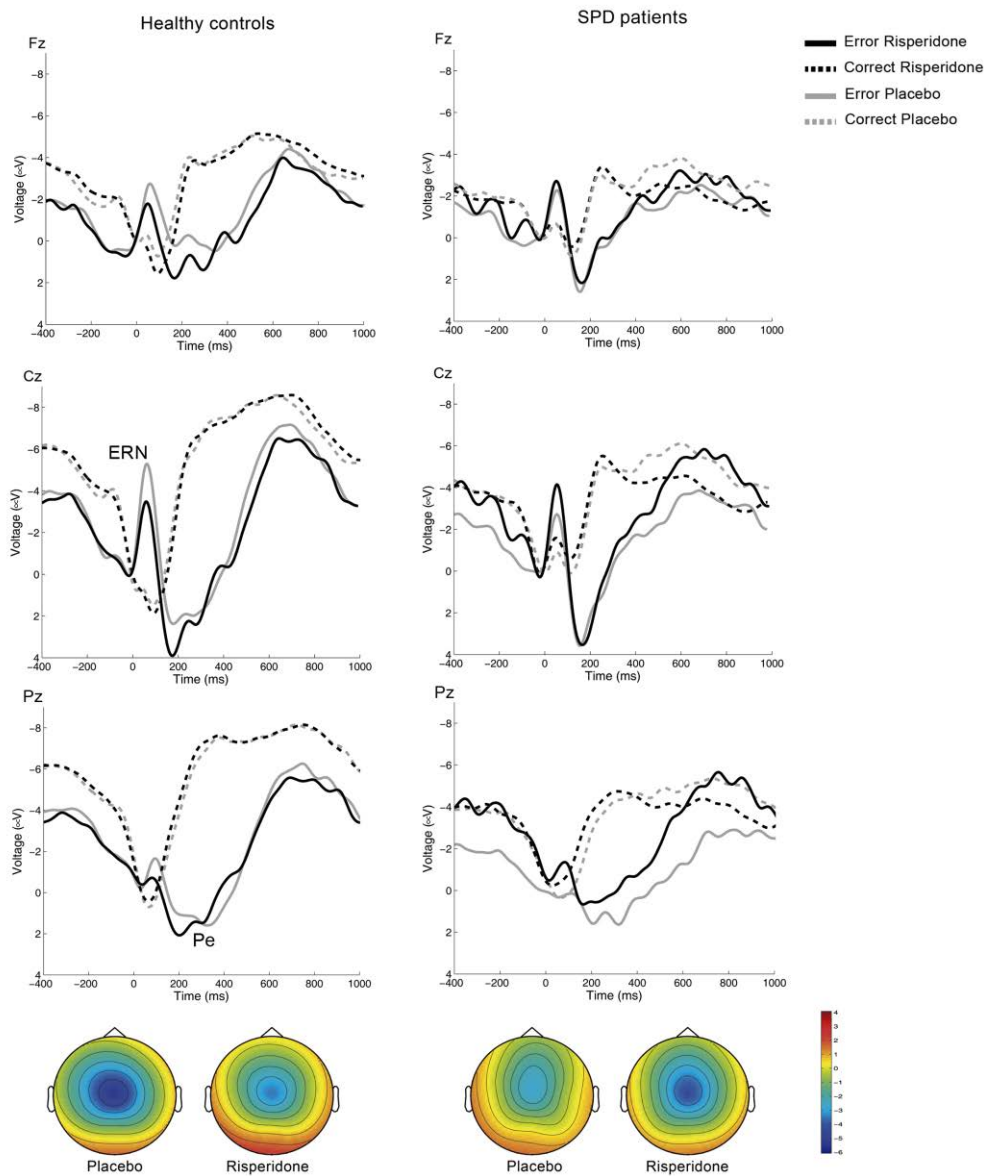


Fig. 1. Response-locked ERPs associated with the Eriksen Flanker task. Grand-mean averages at Fz, Cz and Pz for erroneously- and correctly-responded stimuli. The left panels show averages for the control group and the right panels for the SPD group. The negative-going deflection following a choice error is the ERN, and the subsequent positivity, the Pe. Note the reduced amplitude of the ERN and Pe waves following placebo (black solid lines) in the SPD group as compared to the healthy controls group. After risperidone (grey lines), the ERN is reduced in the control group and increased in the SPD group. The grand-averages have been band-passfiltered (2–8 Hz) for display purposes. The topographical map shows the peak activity of the ERN expressed as the difference wave between error - correct responses. Relative scaling was used. Minimum and maximum values: $-6/+4\mu\text{V}$.

Table 3. Peak amplitude values for the ERP components obtained from the response-locked averages, i.e., the ERN and the Pe. Peak amplitudes are expressed in microvolts and latencies in milliseconds. d: Cohen's d; f: Cohen's f.

Electrode	Placebo		Between Groups comparison			Risperidone		Treatment x Group interaction		
	Controls	Patients	t-value	p-value	d	Controls	Patients	F(1,19)	p-value	f
<i>Response-locked ERP amplitude values after incorrect responses (ERN)</i>										
Fz	-4.78 (2.38)	-2.93 (2.50)	-1.73	0.100	0.76	-3.56 (2.21)	-4.04 (2.38)	6.49	0.020*	0.59
Cz	-6.75 (3.08)	-3.38 (2.42)	-2.71	0.014*	1.22	-4.77 (2.90)	-5.26 (3.48)	11.62	0.003*	0.78
Pz	-2.51 (2.19)	-1.20 (1.50)	-1.54	0.141	0.70	-1.98 (1.15)	-2.08 (1.75)	2.61	0.122	0.37
<i>Response-locked ERP amplitude values after incorrect responses (Pe)</i>										
Fz	4.80 (2.96)	5.33 (3.83)	-0.36	0.726	0.15	5.49 (2.44)	5.27 (2.75)	0.33	0.571	0.13
Cz	9.10 (4.58)	7.03 (4.73)	1.01	0.324	0.44	9.47 (4.08)	8.40 (4.38)	0.46	0.505	0.16
Pz	4.71 (2.59)	2.64 (1.61)	2.11	0.049*	0.96	5.47 (2.89)	4.14 (3.21)	0.36	0.553	0.14

* $p < 0.05$

3.3. Stimulus-locked ERPs

Stimulus-locked averages after correct responses for compatible and incompatible trials combined are shown for each participant group in **Fig. 2**, and mean amplitude values in **Table 4**. The most prominent features observed in the averages are two centro-parietal positive-going deflections, the P2 peaking between 100 and 200 ms and the P300 peaking between 200 and 300 ms post-stimulus. The between-subjects comparison of the P2 peak amplitudes showed significantly smaller values in the SPD group after placebo. These smaller trait values were normalized by risperidone. The twoway ANOVA found a significant Treatment by Group interaction at Pz and a marginally significant one at Cz. While the drug did not induce any changes in P2 amplitude in the controls, it increased P2 amplitude in the patient group. The between-subjects comparison of the P300 variables showed significant differences in latency at Cz and Pz, with values being larger in the patient group. Although the ERP averages showed a smaller P300 amplitude also in the SPD group, this trait difference was not significant.

The visual inspection of the waves showed that following risperidone, amplitude and latency were not modified in the control group. On the other hand, the P300 appeared larger and peaking later in the SPD group. However, the two-way ANOVA did not find any significant main effect of Treatment or a Treatment by Group interaction at any of the three electrodes. **Fig. 3** shows the averages of the correctly-responded stimuluslocked averages separately for compatible and incompatible stimuli. As shown in the figure, a compatibility effect was observable in the P300 for the SPD group only. This compatibility effect consisted in larger peak amplitude values after incongruent (SSHSS and HSHSH) than congruent (SSSSS and HHHHH) stimuli. Also, the visual inspection of the traces suggested that risperidone did not modify the amplitude values in the control group, but increased them in the SPD

individuals, especially in the incompatible condition. Mean peak amplitude values for each group, condition and treatment are shown in **Table 5**.

To analyze the compatibility effect, a three-way ANOVA was conducted with Treatment (placebo vs. risperidone) and Compatibility (compatible vs. incompatible) as within-subjects factors and Group (controls vs. SPD) as between-subjects factor at each of the three midline electrodes. The results showed a significant interaction Compatibility by Group at Cz and Pz, corroborating the selectivity of the compatibility effect for the SPD group. Marginally significant triple interactions Treatment by Compatibility by Group were observed at Fz and Cz. These interactions supported as well a selective effect of risperidone on the incongruent trials in the SPD patient group.

Table 4 Amplitude and latency values for the ERP components obtained from the stimulus-locked averages, i.e., the P2 and the P300. Peak amplitudes are expressed in microvolts and latencies in milliseconds. d: Cohen's d; f: Cohen's f.

Electrode	Placebo		Between Groups comparison			Risperidone		Treatment x Group interaction		
	Controls	Patients	<i>t</i> -value	<i>p</i> value	<i>d</i>	Controls	Patients	<i>F</i> (1,19)	<i>p</i> value	<i>f</i>
<i>Stimulus locked ERP amplitude after correct responses (P2)</i>										
Fz_amplitude	4.9 (3.2)	3.5 (2.7)	1.01	0.325	0.47	5.5 (3.7)	5.1 (2.5)	0.74	0.401	0.20
Cz_amplitude	5.7 (3.5)	3.7 (3.1)	1.37	0.188	0.60	6.0 (3.6)	5.7 (3.08)	4.39	0.050*	0.48
Pz_amplitude	5.2 (2.7)	2.6 (2.3)	2.36	0.029*	1.04	5.3 (2.6)	5.1 (2.5)	22.2	<0.001*	1.08
<i>Stimulus locked ERP amplitude after correct responses (P300)</i>										
Fz_latency	377 (31)	417 (56)	-1.95	0.075	0.88	393 (39)	428 (63)	0.13	0.720	0.08
Cz_latency	371 (24)	416 (54)	-2.37	0.038*	1.08	383 (31)	432 (50.1)	0.04	0.837	0.04
Pz_latency	362 (30)	419 (56)	-2.76	0.018*	1.27	370 (38)	432 (53)	0.12	0.733	0.08
Fz_amplitude	6.4 (5.3)	5.3 (2.7)	0.68	0.504	0.26	7.0 (4.3)	6.5 (3.3)	0.11	0.746	0.08
Cz_amplitude	10.8 (5.9)	7.4 (4.2)	1.45	0.164	0.66	10.7 (5.1)	9.7 (4.9)	1.91	0.183	0.32
Pz_amplitude	9.3 (4.7)	6.1 (3.3)	1.73	0.101	0.79	9.1 (5.1)	8.7 (3.5)	2.97	0.101	0.40

* $p \leq 0.05$

Table 5 Amplitude values for the P300 shown separately for compatible and incompatible trials. Peak amplitudes are expressed in microvolts. Comp: compatible; Incomp: incompatible; Compat: compatibility; Treat: treatment; degrees of freedom (1,19); d: Cohen's d; f: Cohen's f; p: p value.

	Controls				SPD Patients				Three-way ANOVA					
	Placebo		Risperidone		Placebo		Risperidone		<i>Compat × Group</i>			<i>Treat × Compat × Group</i>		
Electrode	Comp	Incomp	Comp	Incomp	Comp	Incomp	Comp	Incomp	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>f</i>
Fz	6.3 (3.6)	6.8 (4.6)	7.5 (4.7)	6.9 (4.2)	5.0 (2.6)	5.5 (2.4)	6.0 (2.4)	7.4 (3.8)	2.92	0.104	0.39	3.7 3	0.069	0.44
Cz	10.6 (5.5)	11.1 (6.0)	11.2 (6.0)	10.9 (5.0)	6.9 (4.1)	7.7 (4.2)	8.8 (3.1)	11.4 (5.8)	5.03	0.037 *	0.51	4.2 9	0.052	0.47
Pz	9.4 (4.7)	10.2 (4.8)	9.6 (5.6)	9.3 (4.8)	5.8 (3.4)	6.7 (3.3)	8.3 (2.5)	10.1 (4.6)	5.40	0.031 *	0.53	2.7 6	0.113	0.38

* $p < 0.05$

3.4. Comparative analysis of effect size and power

The main finding of the present study is the reduced amplitude of the ERN in SPD patients and its enhancement by the antipsychotic drug risperidone. Given the small patient sample recruited, we wished to compare the size of these effects with those of analogous studies published in the literature. To do this we used Cohen's d and Cohen's f. As indicated in the methods section, we had calculated that with our participant sample (9 patients and 12 controls) we had 80% power to detect an effect of $d = 1.14$ in the independent sample t-tests (pre-treatment between-groups comparisons), and an effect of $f = 0.32$ in the withinbetween interaction of the ANOVA, i.e., in the Treatment by Group interaction. Size of the effect in studies by other research groups were calculated post-hoc using the means and standard deviations published in four different papers. These studies assessed ERN amplitude in individuals with high trait schizotypy (Kim et al., 2015) and in schizophrenia patients (Bates et al., 2004; Morris et al., 2011; Simmonite et al., 2012). Summary data are presented in Table 6. As shown therein, the effect size of the pre-drug comparison of ERN amplitude between controls and SPD patients in our study was within the range of previously published values (0.46–2.37).

Table 6. Comparison table showing effect sizes of ERN differences between healthy controls, SPD patients, high schizotypal trait individuals, and schizophrenia patients across studies. *d*: Cohen's *d*; HC: healthy controls; SPD: schizotypal personality disorder patients; HTS: high schizotypal trait individuals; SCHZ: schizophrenia patients. The “Controls”, “Patients” and “Amplitude in Patients” columns show mean (SD) amplitude values for each subgroup. For comparison purposes, in the present study, effect size (Cohen's *d*) in the between-groups comparison was 0.76 at Fz and 1.22 at Cz.

Study	Sample	Electrode	Between Groups comparison			Treatment effect*	
			Controls	Patients	<i>d</i>	Amplitude in Patients	<i>d</i>
<i>Kim et al., 2015</i> n1=20 n2=17	HC vs. HTS	Fz	-3.76 (3.41)	-2.48 (1.91)	0.46	-	-
		Cz	-5.92 (2.5)	-3.25 (2.41)	1.09	-	-
<i>Simmonite et al., 2012</i> n1=35 n2=29	HC vs. SCHZ	Fz	-6.67 (4.89)	-1.25 (4.34)	1.17	-	-
		Cz	-4.7 (4.59)	-0.29 (3.93)	1.03	-	-
<i>Morris et al., 2011</i> n1=21 n2=15	HC vs. SCHZ	FCz	-11.46 (10.26)	-4.66 (4.96)	0.84	-	-
<i>Bates et al., 2004</i> n1=9 n2=9	HC vs. SCHZ	Fz	-9.86 (2.69)	-4.34 (3.54)	1.76	-7.77 (3.72)	0.94
		Cz	-12.5 (3.35)	-4.27 (3.6)	2.37	-8.46 (3.90)	1.11

* Treatment effect calculated only for patients, using paired samples Student's t-test

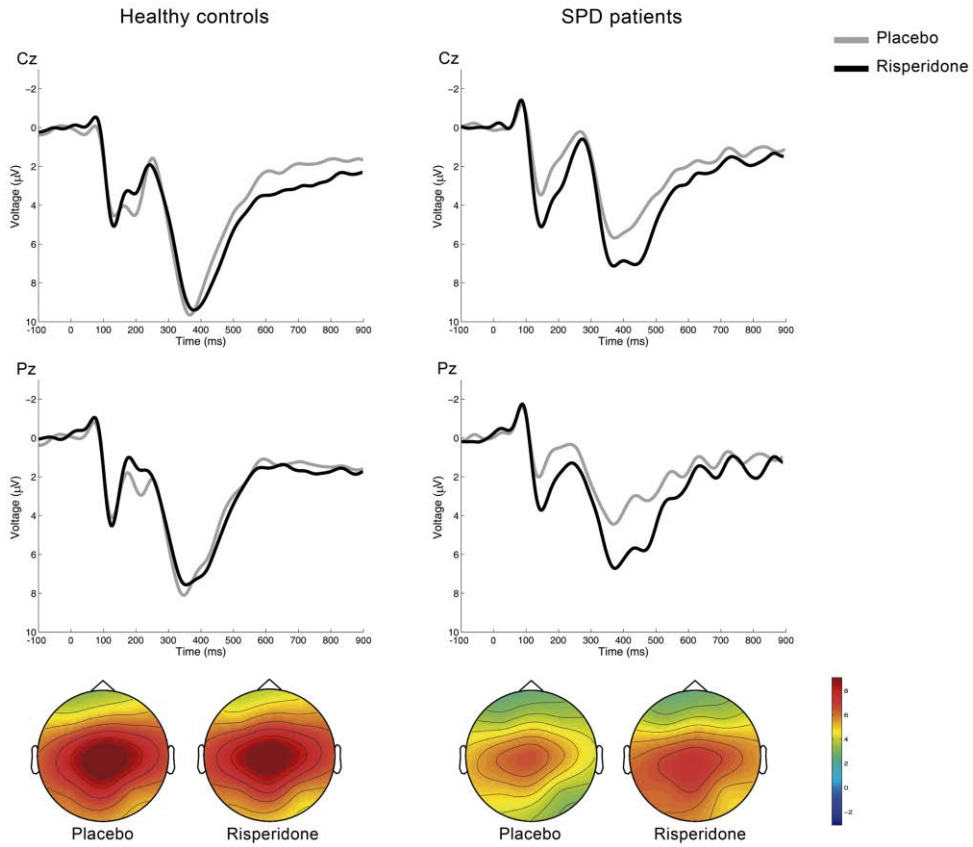


Fig. 2. Stimulus-locked ERPs associated with the Eriksen flanker task. Grand-mean averages at Cz and Pz for correctly-responded stimuli. Two positive-going deflections can be seen in the averages. The P200 peaks around 200 ms, and the P300 between 300–500 ms after stimulus presentation. The grand-averages have been band-passfiltered (2–8 Hz) for display purposes. The topographical map shows the peak activity of the P300. Relative scaling was used. Minimum and maximum values: $-1/+9\mu\text{V}$.

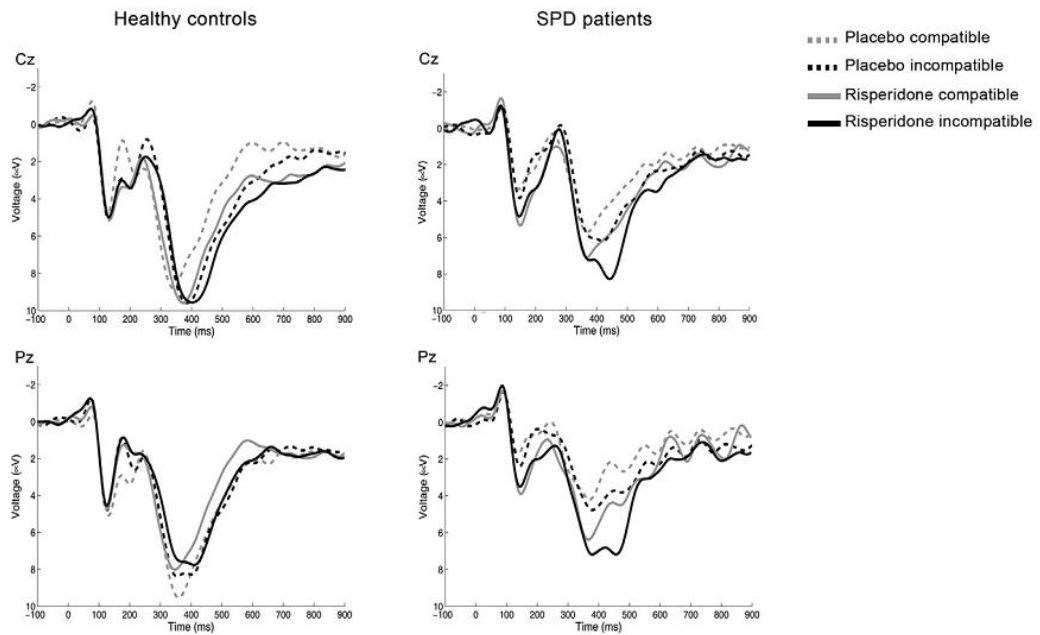


Fig. 3. Stimulus-locked averages at Cz and Pz, shown separately for compatible and incompatible correctly-responded stimuli. Note the smaller P200 in the patient group after placebo, and the increase in amplitude following risperidone. Note also the compatibility effect on the P300 after placebo, which is observed in the patient group only. Risperidone showed a trend to selectively enhance P300 amplitude in the SPD group only and specifically for the incompatible trials (Treatment \times Compatibility \times Group interaction: Fz: $F(1,19) = 3.73$, $p = 0.069$; Cz: $F(1,19) = 4.29$, $p = 0.052$). The grand-averages have been band-passfiltered (2–8 Hz) for display purposes.

4. Discussion

Here we showed that compared to controls, SPD individuals show abnormally small amplitudes of the ERN and the Pe, two neurophysiological correlates of behavioral monitoring. These neurophysiological abnormalities were paralleled by worse performance in the Eriksen Flanker task. Individuals with SPD were slower in their response to the targets and their corrective actions after choice errors.

Importantly, ERN amplitude deficits and some aspects of behavior were reversed in the SPD group with the administration of risperidone. While risperidone reduced ERN amplitude and worsened performance in the healthy controls, it improved correction time and increased ERN amplitude in the SPD group

The analysis of the stimulus-locked averages also showed alterations in stimulus perception and categorization in the SPD group. The amplitude of the P2, an exogenous component associated with stimulus identification (Crowley and Colrain, 2004), was reduced in the SPD sample.

SPD individuals also showed larger P300 latencies in the placebo condition, suggesting a slowed stimulus categorization in this group. Interestingly, the conflict-inducing incompatible stimuli produced an increase in P300 amplitude in the patient group only. While previous studies have usually found increased P300 latencies and blunted amplitudes in schizophrenia patients (Allen et al., 2009), to our knowledge this compatibility effect has not been described previously. This finding can be interpreted as the patients having experienced an exaggerated increase in processing demands when target letter and flankers diverged (Rusnáková et al., 2011). Risperidone was able to normalize the amplitude values of the P2 in the patient group,

both in compatible and incompatible trials. It also selectively increased P300 amplitude in the incompatible trials, potentially reflecting a beneficial effect of the drug in networks processing conflict. Importantly, no drug effects were observed on the P2 or P300 amplitudes in the healthy volunteers that could suggest a general unspecific reduction in general vigilance induced by the risperidone dose administered. The findings discussed above suggest that individuals with SPD show deficits in behavioral monitoring, but also in stimulus processing. These results extend previous findings that showed neurophysiological anomalies in SPD. A prior study had identified alterations in the mismatch negativity in this population (Hong et al., 2012), suggesting impairment in automatic detection of deviant characteristics of stimuli. In another study, the authors found decreased phase-locking following auditory stimulus presentation (Shin et al., 2010). In line with the selfmonitoring deficits found in our study, several research groups have found that SPD patients show reduced N400 amplitudes, indicating poor semantic monitoring in this population (Debruille et al., 2007; Wang et al., 2013). As hypothesized, ERN and Pe amplitude were reduced in agreement with previous findings in patients with schizophrenia (Mathalon et al., 2002; Morris et al., 2011; Simmonite et al., 2012; Foti et al., 2012). Interestingly, the size of the effect of ERN amplitude differences between participants found in our study at the Fz electrode ($d = 0.76$) is higher than that reported by Kim and coworkers in their sample of healthy individuals scoring high on schizotypy (Fz: 0.46), but lower than the values reported for schizophrenia patients in several studies (Fz: 1.17, Simmonite et al., 2012; FCz: 0.84, Morris et al., 2011; Fz: 1.76, Bates et al., 2004). These differences suggest an increasing impairment of selfmonitoring from health to high trait schizotypy/SPD and to full-blown schizophrenia. In the only other study that we know of assessing the effects of antipsychotics on the ERN of patients, Bates and colleagues showed low ERN amplitude after commission errors in schizophrenia patients performing a go-no go task. Despite the small sample recruited by these authors (9 patients and 9 controls), they also showed that pharmacological treatment was able to increase ERN amplitude, reversing the initially observed deficits after six weeks of treatment (Bates et al., 2004).

These results suggest that an abnormally small ERN is a deficit present in both disorders. The idea of a trait alteration in the neural networks subserving this neurophysiological marker in schizophrenia spectrum disorders is further supported by the fact that our SPD sample was free of the usual confounds present in studies on schizophrenia. Such confounds include disease progression, the acute effects of antipsychotic medication and neural adaptations to pharmacological treatment. Our results add to previous studies in schizophrenia showing deficits of self-monitoring, defined as the ability to control self-initiated behavior and cognitive processes. Deficits in the correct attribution of actions and thought processes to internal or external sources may be at the core of schizophrenia (Frith and Done, 1989; Frith, 1995; Stephan et al., 2009) in the absence of attentional deficits (Turken et al., 2003). Reduced functional connectivity between areas mediating an action (speech generation) and those mediating certain aspects of that action (speech perception) has also been described (Ford et al., 2002). Defective self-monitoring would explain the attribution of inner speech to external sources in auditory hallucinations, and phenomena such as thought insertion or control (Stephan et al., 2009). It is noteworthy that risperidone administration led to opposite effects on the ERN in the SPD and control populations. This was observed both at the neurophysiological and behavioral levels. Significant drug \times group interactions were seen for ERN amplitude and for the time taken to correct a choice error. While risperidone reduced ERN amplitude and increased correction time in the healthy controls, it led to the reverse effects in the SPD patients. Prior studies involving antipsychotic drug administration to healthy subjects have found an inhibitory effect of both the typical and atypical drugs on this ERP, such as haloperidol (Zirnheld et al., 2004; de Bruijn et al., 2006) and olanzapine (de Bruijn et al., 2006). In line with the paradoxical effect observed in our SPD sample, Bates and colleagues found that

whereas the ERN was reduced in schizophrenia patients in the early stages of an acute episode, its amplitude increased following pharmacological treatment with atypical antipsychotics (Bates et al., 2004). Although no previous studies exist on the effects of antipsychotics on the ERN in SPD, Koenigsberg and colleagues have shown that a low dose regime of risperidone is effective at reducing positive and negative symptoms in this population (Koenigsberg et al., 2003). Our findings suggest a normalizing effect of risperidone on neurophysiological and behavioral deficits in the disease. The ERN has been associated with a neural network involving the ACC (Dehaene et al., 1994; Ridderinkhof et al., 2004; Doñamayor et al., 2012), the substantia nigra/VTA (Dehaene et al., 1994), the dorsolateral prefrontal cortex (Gehring and Knight, 2000) and the basal ganglia (Falkenstein et al., 2001). Holroyd and Coles have proposed a model in which mesencephalic dopamine pathways code a reinforcement-learning signal that is conveyed to the ACC. According to this model, when an error is committed, decreases in phasic dopamine release disinhibit ACC neurons that generate the ERN (Holroyd and Coles, 2002). While some reports have suggested a role of other neuromodulatory systems (Riba et al., 2005), the available pharmacological evidence suggests a heavy influence of the dopaminergic system. Within this framework, the present findings of a reduced ERN and its enhancement by risperidone point at a dysregulation of dopaminergic neurotransmission in the mesocortico-striatal network. In support of this possibility, a recent neuroimaging study has found that improvement in psychotic symptoms after risperidone is associated with increased functional connectivity between the striatum and the anterior cingulate and dorsolateral prefrontal cortex (Sarpal et al., 2015). Dopaminergic dysregulation in SPD patients is also supported by post-mortem and neuroimaging studies showing elevated dopaminergic activity in schizophrenia spectrum disorders. Patients with schizophrenia show elevated midbrain dopamine synthesis capacity and increased 18F-DOPA uptake in the substantia nigra and the striatum (Howes et al., 2013), findings that extend to individuals showing prodromal symptoms (Howes et al., 2009). 18F-DOPA uptake in the striatum is increased in subjects at ultra-high risk for psychosis (Egerton et al., 2013). High schizotypal personality traits have also been associated with abnormalities in dopaminergic neurotransmission. Individuals scoring high in the SPQ questionnaire show exacerbated dopamine release in the striatum following amphetamine challenge (Woodward et al., 2011). Dopamine release levels in diagnosed SPD patients are higher than in controls, and analogous to those in remitted schizophrenia patients (Abi-Dargham et al., 2004). Additional evidence of modifications in dopaminergic neurotransmission include decreased D2 receptor binding in the ACC (Suhara et al., 2002) and the substantia nigra/ventral tegmental area (Kessler et al., 2009). Schizotypy as a trait has been associated with alterations in D2 receptor availability in the striatum (Mohr and Ettinger, 2014). Also, analogously to observations in schizophrenia, increased dopamine release following amphetamine challenge has been shown in SPD patients using SPECT (Abi-Dargham et al., 2004). In healthy volunteers, dopamine release after amphetamine challenge correlates positively with schizotypal traits (Woodward et al., 2011). The differential modulation by risperidone found here may be explained by differences in dopaminergic tone between controls and SPD individuals and the inverted-U-function between dopamine levels and performance proposed by Cools and D'Esposito (Cools and D'Esposito, 2011). In the controls, D2 receptor blockade leads to lower-than-normal dopamine-D2 receptor interactions and thus to sub-optimal dopaminergic tone in the meso-cortico-striatal network that gives rise to the ERN and regulates behavioral monitoring. In the patient group, an abnormally enhanced dopaminergic tone may have been tuned-down by risperidone improving cognitive function and increasing the ERN. Importantly, this beneficial effect was observed with a low dose of risperidone that must have led only to partial D2 receptor occupancy (Kapur et al., 1999). Analogous baseline-dependent effects on performance have been observed in healthy volunteers administered the dopaminergic agonist bromocriptine. The study found that individuals with low dopamine

synthesis capacity had their performance improved by the drug in a reversal learning task, while subjects with high dopamine synthesis capacity were impaired by the drug (Cools et al., 2009).

The relevance of our present findings goes beyond the study of SPD. This disorder is a useful target for the definition of endophenotypes in schizophrenia spectrum disorders. Research into SPD allows the assessment of biological and cognitive markers without the confounding factors of a major disorder, such as neural changes associated with the natural course of the disease and neural adaptations secondary to chronic pharmacological treatment (Raine et al., 1995). Our findings also support the use of the ERN as a correlate of behavioral monitoring in these populations. Recently, Manoach and Agam proposed the use of neurophysiological correlates of errors as endophenotypes in psychiatric disorders and as surrogate markers of response to treatment (Manoach and Agam, 2013). A blunted ERN is also present in other psychotic disorders where self-monitoring and insight are compromised (Foti et al., 2012). Simmonite and colleagues have shown reduced ERNs in symptom-free schizophrenia patients' siblings (Simmonite et al., 2012). Their sample showed ERNs of intermediate amplitude, i.e. lower than those of healthy controls, but higher than those of patients. Importantly, while in our study the SPD individuals shared symptoms analogous to the schizophrenia prodrome, the unaffected siblings in the study by Simmonite and coworkers did not show any prodromal symptoms of schizophrenia. Nevertheless, their ERN was reduced compared to healthy controls. Contrary to the present observations, the ERN is increased in obsessive-compulsive disorder patients and their unaffected first-degree relatives (Riesel et al., 2011; Ullsperger et al., 2014) The main limitation of the present study is the relatively small sample recruited. Although many individuals showed initial interest they were discouraged by what they perceived as the pathologization of their perceptual and cognitive experiences, and also by the use of an antipsychotic in the study. Consequently, these results must be considered preliminary. To sum up, individuals with SPD showed deficits in self-monitoring analogous to those in schizophrenia, highlighting a common endophenotype in schizophrenia spectrum disorders. These deficits suggest a dopaminergic imbalance also in SPD, can be evidenced by neurophysiological measures, and can be reverted by antipsychotic medication. Future studies should attempt the assessment of neurophysiological measures of behavioral monitoring in larger SPD patient samples.

Funding

This study was funded by “Fundació La Marató de TV3”, grant number: 0113310. The funding source had no role in study design, data collection and analysis, interpretation of results and preparation of the manuscript. Contributors The study was conceived by Víctor Pérez, Iluminada Corripio, Jordi Riba and the late Prof. Manel J. Barbanoj. Subject recruitment and data collection was performed by Mireia Rabella and Eva Grasa. Rosa Maria Antonijoan provided logistical support. Data was analyzed by Mireia Rabella, Sergio Romero, Miquel Àngel Mañanas, Thomas Münte and Jordi Riba. All authors participated in data interpretation and article preparation, and approved the final manuscript version.

Conflict of interest

All authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements

We would like to thank patients and healthy volunteers for their participation. This study is dedicated to Prof. Manel J. Barbanoj in memoriam.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2016.05.019>.

References

- Abi-Dargham, A., Kegeles, L.S., Zea-Ponce, Y., et al., 2004. Striatal amphetamine-induced dopamine release in patients with schizotypal personality disorder studied with single photon emission computed tomography and [¹²³I]iodobenzamide. *Biol. Psychiatry* 55, 1001–1006.
- Allen, A.J., Griss, M.E., Folley, B.S., et al., 2009. Endophenotypes in schizophrenia: a selective review. *Schizophr. Res.* 109, 24–37.
- American Psychiatric Association, 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. fifth ed. American Psychiatric Publishing, Arlington, VA.
- Bates, A.T., Kiehl, K.A., Laurens, K.R., Liddle, P.F., 2002. Error-related negativity and correct response negativity in schizophrenia. *Clin. Neurophysiol.* 113, 1454–1463.
- Bates, A.T., Liddle, P.F., Kiehl, K.A., Ngan, E.T.C., 2004. State dependent changes in error monitoring in schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 38, 347–356.
- Cools, R., D'Esposito, M., 2011. Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biol. Psychiatry* 69, e113–e125.
- Cools, R., Frank, M.J., Gibbs, S.E., et al., 2009. Striatal dopamine predicts outcome-specific reversal learning and its sensitivity to dopaminergic drug administration. *J. Neurosci.* 29, 1538–1543.
- Crowley, K.E., Colrain, I.M., 2004. A review of the evidence for P2 being an independent component process: age, sleep and modality. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 115, 732–744.
- de Bruijn, E.R.A., Sabbe, B.G.C., Hulstijn, W., et al., 2006. Effects of antipsychotic and antidepressant drugs on action monitoring in healthy volunteers. *Brain Res.* 1105, 122–129.
- Debrulle, J.B., Kumar, N., Saheb, D., et al., 2007. Delusions and processing of discrepant information: an event-related brain potential study. *Schizophr. Res.* 89, 261–277.
- Dehaene, S., Posner, M.I., Tucker, D.M., 1994. Localization of a neural system for error detection and compensation. *Psychol. Sci.* 5, 303–305.
- Doñamayor, N., Heilbronner, U., Münte, T.F., 2012. Coupling electrophysiological and hemodynamic responses to errors. *Hum. Brain Mapp.* 33, 1621–1633.
- Egerton, A., Chaddock, C.A., Winton-Brown, T.T., et al., 2013. Presynaptic striatal dopamine dysfunction in people at ultra-high risk for psychosis: findings in a second cohort. *Biol. Psychiatry* 74, 106–112.
- Eriksen, B.A., Eriksen, C.W., 1974. Effects of noise letters upon the identification of target letters in a non-search task. *Percept. Psychophys.* 16, 143–149.
- Falkenstein, M., Hohnsbein, J., Hoormann, J., Blanke, L., 1991. Effects of crossmodal divided attention on late ERP components. II. Error processing in choice reaction tasks. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 78, 447–455.
- Falkenstein, M., Hielscher, H., Dziobek, I., et al., 2001. Action monitoring, error detection, and the basal ganglia: an ERP study. *Neuroreport* 12, 157–161.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., Buchner, A., 2007. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav. Res. Methods* 39, 175–191.

- First, M.B., Gibbon, M., Smith, B.S., et al., 1999. Guía del usuario para la entrevista clínica estructurada para los trastornos de la personalidad del eje II del DSM-IV: SCID-II. (Structured clinical interview for DSM-IV axis II personality disorders (SCID-II)) (Masson, Barcelona, Spain).
- Ford, J.M., Mathalon, D.H., Whitfield, S., et al., 2002. Reduced communication between frontal and temporal lobes during talking in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 51, 485–492.
- Foti, D., Kotov, R., Bromet, E., Hajcak, G., 2012. Beyond the broken error-related negativity: functional and diagnostic correlates of error processing in psychosis. *Biol. Psychiatry* 71, 864–872.
- Frith, C.D., 1995. The cognitive abnormalities underlying the symptomatology and the disability of patients with schizophrenia. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 10 (Suppl. 3), 87–98.
- Frith, C.D., Done, D.J., 1989. Experiences of alien control in schizophrenia reflect a disorder in the central monitoring of action. *Psychol. Med.* 19, 359–363.
- Gehring, W.J., Knight, R.T., 2000. Prefrontal-cingulate interactions in action monitoring. *Nat. Neurosci.* 3, 516–520.
- Gehring, W.J., Goss, B., Coles, M.G.H., et al., 1993. A neural system for error detection and compensation. *Psychol. Sci.* 4, 385–390.
- Holroyd, C.B., Coles, M.G.H., 2002. The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychol. Rev.* 109, 679–709.
- Hong, L.E., Moran, L.V., Du, X., et al., 2012. Mismatch negativity and low frequency oscillations in schizophrenia families. *Clin. Neurophysiol.* 123, 1980–1988.
- Houthoofd, S., Morrens, M., Sabbe, B., et al., 2013. Trait and state aspects of internal and external performance monitoring in schizophrenia. *Int. J. Psychophysiol.* 87, 42–51.
- Howes, O.D., Montgomery, A.J., Asselin, M.-C., et al., 2009. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 13–20.
- Howes, O.D., Williams, M., Ibrahim, K., et al., 2013. Midbrain dopamine function in schizophrenia and depression: a post-mortem and positron emission tomographic imaging study. *Brain J. Neurol.* 136, 3242–3251.
- Kapur, S., Zipursky, R.B., Remington, G., 1999. Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 156, 286–293.
- Kessler, R.M., Woodward, N.D., Riccardi, P., et al., 2009. Dopamine D₂ receptor levels in striatum, thalamus, substantia nigra, limbic regions, and cortex in schizophrenic subjects. *Biol. Psychiatry* 65, 1024–1031.
- Kim, S.-H., Jang, K.-M., Kim, M.-S., 2015. Deficits in error-monitoring by college students with schizotypal traits: an event-related potential study. *PLoS One* 10, e0122861.
- Koenigsberg, H.W., Reynolds, D., Goodman, M., et al., 2003. Risperidone in the treatment of schizotypal personality disorder. *J. Clin. Psychiatry* 64, 628–634. Luu, P., Tucker, D.M., 2001. Regulating action: alternating activation of midline frontal and motor cortical networks. *Clin. Neurophysiol.* 112, 1295–1306.
- Manoach, D.S., Agam, Y., 2013. Neural markers of errors as endophenotypes in neuropsychiatric disorders. *Front. Hum. Neurosci.* 7, 350.
- Mathalon, D.H., Fedor, M., Faustman, W.O., et al., 2002. Response-monitoring dysfunction in schizophrenia: an event-related brain potential study. *J. Abnorm. Psychol.* 111, 22–41.
- Mohr, C., Ettinger, U., 2014. An overview of the association between schizotypy and dopamine. *Front. Psychiatry* 5, 184.

- Morris, S.E., Holroyd, C.B., Mann-Wrobel, M.C., Gold, J.M., 2011. Dissociation of response and feedback negativity in schizophrenia: electrophysiological and computational evidence for a deficit in the representation of value. *Front. Hum. Neurosci.*
- Nieuwenhuis, S., Ridderinkhof, K.R., Blom, J., et al., 2001. Error-related brain potentials are differentially related to awareness of response errors: evidence from an antisaccade task. *Psychophysiology* 38, 752–760.
- Raine, A., 2006. Schizotypal personality: neurodevelopmental and psychosocial trajectories. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2, 291–326.
- Raine, A., Lencz, T., Mednick, S.A. (Eds.), 1995. *Schizotypal Personality*. Cambridge University Press, New York.
- Riba, J., Rodríguez-Fornells, A., Morte, A., et al., 2005. Noradrenergic stimulation enhances human action monitoring. *J. Neurosci.* 25, 4370–4374.
- Ridderinkhof, K.R., Ullsperger, M., Crone, E.A., Nieuwenhuis, S., 2004. The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science* 306, 443–447.
- Riesel, A., Endrass, T., Kaufmann, C., Kathmann, N., 2011. Overactive error-related brain activity as a candidate endophenotype for obsessive-compulsive disorder: evidence from unaffected first-degree relatives. *Am. J. Psychiatry* 168, 317–324.
- Rosell, D.R., Futterman, S.E., McMaster, A., Siever, L.J., 2014. Schizotypal personality disorder: a current review. *Curr. Psychiatry Rep.* 16, 452.
- Rusnáková, S., Daniel, P., Chládek, J., et al., 2011. The executive functions in frontal and temporal lobes: a flanker task intracerebral recording study. *J. Clin. Neurophysiol. Off. Publ. Am. Electroencephalogr. Soc.* 28, 30–35.
- Sarpal, D.K., Robinson, D.G., Lencz, T., et al., 2015. Antipsychotic treatment and functional connectivity of the striatum in first-episode schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 72, 5–13.
- Shin, Y.-W., Krishnan, G., Hetrick, W.P., et al., 2010. Increased temporal variability of auditory event-related potentials in schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Schizophr. Res.* 124, 110–118.
- Siever, L.J., Koenigsberg, H.W., Harvey, P., et al., 2002. Cognitive and brain function in schizotypal personality disorder. *Schizophr. Res.* 54, 157–167.
- Simmonite, M., Bates, A.T., Groom, M.J., et al., 2012. Error processing-associated event-related potentials in schizophrenia and unaffected siblings. *Int. J. Psychophysiol.* 84, 74–79.
- Stephan, K.E., Friston, K.J., Frith, C.D., 2009. Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr. Bull.* 35, 509–527.
- Suhara, T., Okubo, Y., Yasuno, F., et al., 2002. Decreased dopamine D2 receptor binding in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 59, 25–30.
- Turken, A.U., Vuilleumier, P., Mathalon, D.H., et al., 2003. Are impairments of action monitoring and executive control true dissociative dysfunctions in patients with schizophrenia? *Am. J. Psychiatry* 160, 1881–1883.
- Ullsperger, M., Danielmeier, C., Jocham, G., 2014.
- Neurophysiology of performance monitoring and adaptive behavior. *Physiol. Rev.* 94, 35–79.
- Wang, K., Wang, Y., Yan, C., et al., 2013. Semantic processing impairment in individuals with schizotypal personality disorder features: a preliminary event-related potential study. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 40, 93–102.
- Woodward, N.D., Cowan, R.L., Park, S., et al., 2011. Correlation of individual differences in schizotypal personality traits with amphetamine-induced dopamine release in striatal and extrastriatal brain regions. *Am. J. Psychiatry* 168, 418–426.

- Zirnheld, P.J., Carroll, C.A., Kieffaber, P.D., et al., 2004. Haloperidol impairs learning and error-related negativity in humans. *J. Cogn. Neurosci.* 16, 1098–1112.

Supplementary information related to “Neurophysiological evidence of impaired self-monitoring in schizotypal personality disorder and its reversal by dopaminergic antagonism”

1. Methods and Materials

1.1 Participants

We recruited potential participants through newspaper advertisements. These ads stated that we were looking for persons having any of the following characteristics: a “special sensitivity”, experiencing premonitions or paranormal experiences, an interest in esoteric topics, being shy and having few friends. The recruitment process proved difficult, in part due to the fact that suspicion is high among the target population. Initial interest was high, with 307 persons calling after reading the ad. Of these, 248 were unable to participate for the following reasons: did not meet criteria at first screening over the phone (97), work obligations (14), not interested (18), medical condition (65), major psychiatric disorder (29), refused to participate in a study involving a drug (25). The remaining 59 made an appointment. Of these, 18 did not show up, 8 manifested no interest in the study during the personal interview and 12 did not meet diagnostic criteria for SPD. Of the 59, 21 were cited for the medical screening. Seven did not meet physical health criteria. A total of 14 started the study, but 5 freely decided to abandon and did not complete all the experimental sessions. This reduced the final sample to only 9 participants (7 women).

Participants were diagnosed using the Spanish version of the Structured Clinical Interview for the DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II) (First et al. 1999). Participants were excluded from participation if evidence of an Axis I disorder was found in the course of the interview. Given that the study involved the administration of a drug (risperidone), in addition to a positive diagnose of SPD, inclusion criteria included: 1) absence of any other physical or psychiatric condition; 2) normal values in hematological and biochemical parameters; 3) normal vital signs; and 4) use of effective contraceptive medication in the case of female participants. Exclusion criteria included: 1) history of alcoholism or drug dependence or use of psychiatric medication; and 2) any physical or psychiatric condition.

The recruited individuals were not seeking treatment, had never been hospitalized or exposed to antipsychotic medications. A control group of 12 (5 women) healthy volunteers, free of a history of psychiatric or neurologic disorders were also recruited. Mean (SD) age in the SPD group was 30.4 (5.8) years and 28.2 (6.8) years in the control group. The statistical comparison did not find significant differences between groups age [$t(19)=-0.81$, $p=0.430$]. The unexpected drop-outs during the course of the study left the patient and control samples with a slightly different sex distribution, although this was not significantly different [$\chi^2=2.74$, $df=1$, $p=0.098$]. The small sample size also precluded correlational analyses.

In addition to the structured psychiatric interview, we administered two questionnaires measuring schizotypal personality traits: the Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences (O-LIFE) and the Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ).

The O-LIFE (Mason et al. 1995) is an instrument designed to measure schizotypy in the normal population that taps more than one feature of DSM-IV SPD. It includes 159 “yes/no” items assigned to four scales: 1) The Unusual Experiences scale (perceptual aberrations, magical thinking, and hallucinations); 2) The Cognitive Disorganization scale (poor

attention and concentration as well as poor decision-making and social anxiety); and 3) The Introvertive Anhedonia scale (lack of enjoyment from social and physical sources of pleasure, as well as avoidance of intimacy); and 4) The Impulsive Nonconformity scale (impulsive, anti-social, and eccentric forms of behavior). This questionnaire has been translated and adapted into Spanish, and its psychometric characteristics have been evaluated in a population living in Barcelona (Spain) (Aguilar et al. 1997).

The SPQ (Raine 1991) is a 74-item self-report questionnaire with “yes/no” type answers. Each item endorsed “yes” is scored 1 and each “no” is scored 0. It includes nine subscales that reflect the nine traits of the schizotypal personality disorder (SPD) listed in the DSM-III-R (unchanged from DSM-III-R through DSM-V): Ideas of reference (9 items); Odd beliefs/Magical thinking (7 items); Unusual perceptual experiences (9 items); Paranoid ideation (8 items), Social anxiety (8 items); No close friends (9 items); Constricted affect (8 items); Eccentric/odd behavior (7 items); and Odd speech (9 items). The SPQ yields a total score (range: 0-74) and nine subscales scores, together with scores for each of the three factors (cognitive-perceptual, interpersonal, and disorganized). We used a Spanish version of the questionnaire (Grasa et al. 2004).

All participants who finally entered the study (patients and controls) were in good health confirmed by medical history, laboratory tests, ECG and urinalysis. They refrained from taking any prescription medication or illicit drugs except oral contraceptives in the period from two weeks before the study until the end of the experimental sessions. They also abstained from alcohol, tobacco and caffeinated drinks in the 48 hours prior to each experimental day.

1.2. Eriksen Flanker task stimuli and procedure

A choice reaction time task, the Eriksen flanker task (Eriksen and Eriksen 1974), was used. Participants were required to respond to the center letter of a 5 letter array, designated as “target”, with either a left-hand or right-hand response. Additional letters flanking the target letter either favored the target response (compatible trials, HHHHH or SSSSS) or primed the other response (incompatible trials, HSHSH or SSHSS). To optimize the number of errors produced, 60% of the trials were incompatible. Each stimulus array subtended about 2.5° of visual angle in width, and a fixation cross was presented in the middle of the computer monitor just below the target letter in the array. The duration of the stimuli was 100 ms with a random stimulus onset asynchrony between 900 ms and 1100 ms. Letter/hand assignments were counterbalanced between subjects. Prior to the first experimental session, participants were trained with 200 trials to reach a reaction time (RT) baseline level. Stimuli were presented in four groups of 50 trials and the experimenter monitored the percentage of choice errors. Participants were encouraged to respond faster until a certain percentage of errors was committed. The goal of this procedure was to aim for a reaction time that would yield approximately 10-15 % of errors. The experiment proper consisted of 6 blocks of 4 minutes and 200 stimuli each. A 30 second rest period was allowed between blocks.

In order to standardize behavior across subjects and treatments, participants were encouraged to respond to the stimuli as fast as possible and to correct their errors as fast as possible whenever they detected them. In a previous study by our group we found that encouraging or discouraging error correction has an influence on ERN amplitude (Rodríguez-Fornells et al. 2002). By encouraging all subjects to correct their errors we avoided the confounding factor of differences in ERN being due variations in the nature of the error (perceived vs. non-perceived). It also had the advantage of yielding a very informative behavioral parameter: the percentage of erroneous responses that were later corrected.

1.3. Neurophysiological Recording

The electroencephalogram (EEG) was recorded continuously from the scalp using gold electrodes placed at 19 standard positions (Fp1/2, F3/4, C3/4, T3/4, T5/6, P3/4, O1/2, F7/8, Fz, Cz, Pz) referenced to the two mastoid leads. The vertical electro-oculogram (VEOG) was recorded to control for eye movements with an electrode at the infraorbital ridge of the left eye. Electrode impedances were kept below 5 kOhm. The electrophysiological signals were filtered with a bandpass of 0.1-35 Hz and digitized at a rate of 250 Hz.

In order to maximize the information available for the subsequent event-related potential analysis (ERPs), raw EEG signals were subjected to an ocular artifact minimization process based on Blind Source Separation (BSS). This technique expresses a set of signals as a linear combination of statistically independent component signals. For this purpose, the SOBI algorithm (Belouchrani et al. 1997) was used, which is based on an eigenvalue decomposition of time delayed covariance matrices. After identifying the source signals associated with eye movements, corrected EEG signals were obtained from the remaining components. The identification of ocular signal sources was based on frequency and scalp topography analyses as described by Romero and coworkers (Romero et al. 2008).

The continuous ocular artifact-corrected EEG recordings were segmented into *Response-locked* epochs. These epochs were created around the time point when participants emitted a response (button press). Each epoch was 1400 ms long, starting 400 ms before the subject's response and ending 1000 ms thereafter. Epochs were baseline corrected subtracting the mean activity between 10 and 0 ms prior to emission of the response. The short time interval used for baseline correction of was selected due to marked differences in the pre-response baseline between the risperidone and placebo conditions in the SPD group. However, baseline choice did not have an effect on the subsequent quantification of the ERN and Pe components, as a trough-to-peak measurement was conducted (see below). In addition to the ocular artifact minimization procedure described above, an additional two-step artifact rejection was conducted. First, epochs showing amplitude values greater than $\pm 300 \mu\text{V}$ in any channel were excluded from further analysis. Additionally, epochs were rejected if amplitude surpassed than $\pm 75 \mu\text{V}$ in the Fz, Cz, Pz or VEOG channels. Artifact-free epochs were filtered using a 0.3-12 Hz low-pass filter. Two types of response-locked ERP averages were generated: averages associated with correct responses and averages associated with choice errors, where the ERN and Pe were expected to be observed.

In addition to response-locked averages, *Stimulus-locked ERPs* were also generated. These epochs were created around the time point when each stimulus was presented (from -100 ms to 1000 ms). Baseline correction was performed subtracting the mean activity between 100 and 0 ms prior to stimulus presentation from the subsequent activity. The same artifact rejection procedure described above was used to reject contaminated epochs. Epochs were then 0.3-12 Hz band-pass filtered. Stimulus-locked averages were obtained for correctly-responded stimuli to avoid contamination with post-error commission ERN activity. Stimulus-locked averages were used to study stimulus identification and categorization using the P2 and P300 component of the ERP. First, global averages were generated for all stimuli and the P2 and P300 identified and quantified. Subsequently, averages were created separately for correctly-responded compatible and incompatible stimuli. Again, the P2 and P300 components were studied in each of these two types of averages.

1.4. ERP component quantification

The ERN was identified in the response-locked averages as the negative deflection in the ERP appearing between 0 and 100 ms following a choice error. The ERN was quantified as the peak voltage in the 0-100 ms post-error time window relative to the preceding trough (trough-to-peak amplitude). The error positivity or Pe was identified as the positive-going deflection reaching its maximum after the ERN, and was quantified as the peak-to-peak difference between the positivity and the preceding ERN. As mentioned above, differences in pre-response baseline activity were observed between the risperidone and placebo conditions in the patient group. A -10 to 0 ms baseline correction was chosen to help visualize the drug induced amplitude differences on the ERN and Pe independent from prior activity (see Figure 1, main text). However, baseline correction had no impact on the amplitude measures obtained and subsequently introduced in the statistical analysis, as trough-to-peak and peak-to-peak measurements are independent of baseline values.

The P2 was identified as the most positive deflection in the 150-250 time range following stimulus presentation in correctly-responded epochs in the stimulus-locked averages. The P300 was identified as the most positive deflection, also in the stimulus-locked ERPs, between 250 and 600 ms following stimulus presentation. The peak amplitude value relative to pre-stimulus baseline was calculated at Fz, Cz and Pz. Peak latencies, defined as the time taken to reach the peak value after stimulus presentation, were also calculated. The P300 amplitude and latency values were introduced into the subsequent statistical analysis.

2. Results

2.1. *Quantification of the ERN in non-corrected erroneous trials*

Following the request from a reviewer, we reanalyzed the ERN data by quantifying the amplitude of the ERN only in those trials where participants had committed a choice error, but had not corrected the error. The reviewer argued that “the error-correction process is quite distinct from error-detection (see seminal work of Rabbitt, 2002) and therefore might not be a good measure of patients self-monitoring abilities.”

Since the experimental procedure encouraged participants to correct their errors, only a minority of trials were non-corrected. Three healthy controls did not have more than one non-corrected erroneous trial, thus averages could not be obtained for them and the control group was left with only 9 subjects. Figure S1 shows the averages for the two groups and treatment conditions.

Visual inspection of the averages shows that the effects reported in the original analysis are also observed in this subset of trials: a) ERN amplitude following placebo is larger in the control group than in the SPD patients; and b) risperidone induces opposite effects in the two participant groups: amplitude decreases in the controls and increases in the patients.

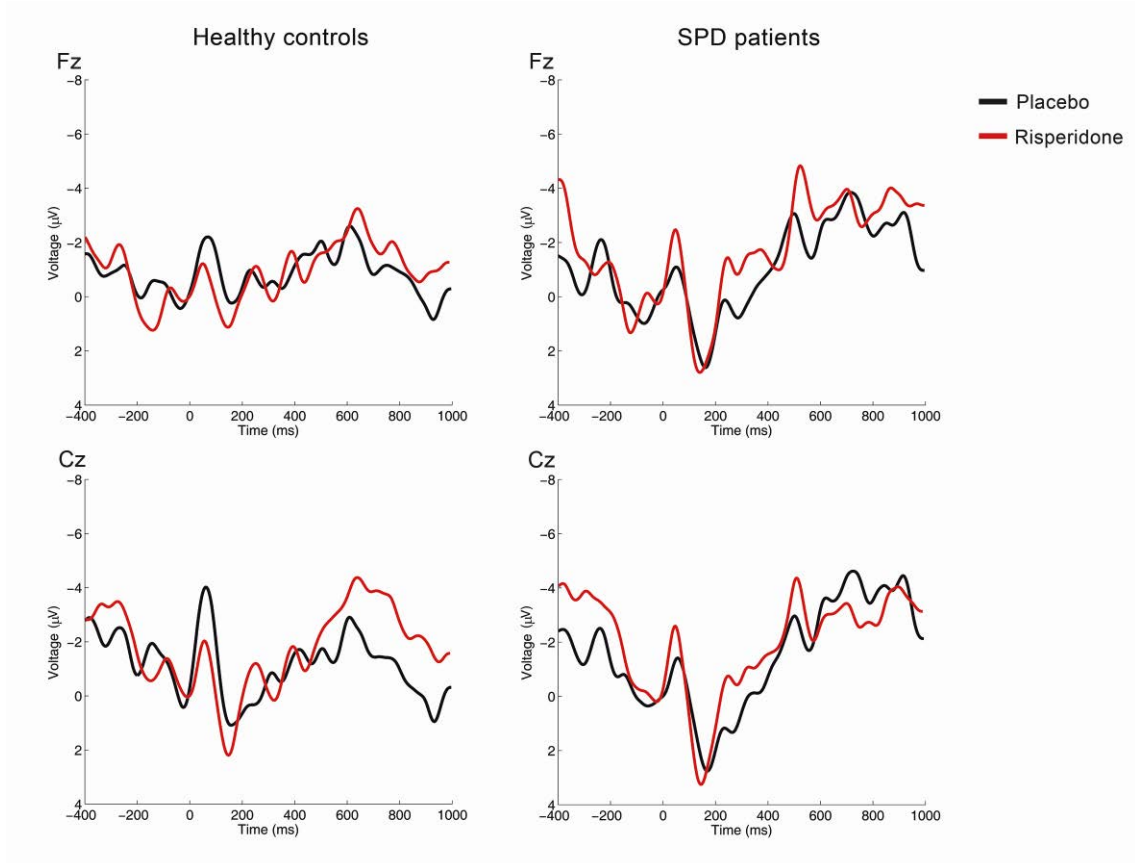
With the loss of three participants and the greater variability associated with averages containing less trials, the statistical analysis did not reach statistical significance. Still, the trends observed support the conclusions of our paper:

a) Under placebo conditions ERN amplitude at Cz (average \pm SD) is smaller in the SPD patients (-0.61 ± 1.07) than in the controls (-2.44 ± 2.56). The independent samples comparison using Student’s t-test yields the following result: $t(16) = -1.98$, $p = 0.074$.

b) After risperidone, ERN amplitude at Cz (average \pm SD) is increased relative to placebo in the SPD patient group (-1.39 ± 1.96), and decreased in the controls (-1.58 ± 2.71). The repeated-measures ANOVA with treatment and group as factor yields the following result for the treatment x group interaction: $F(1,16) = 2.27$, $p = 0.151$.

Figure S1

Grand-mean averages using only non-corrected erroneous trials for 9 controls (left panels) and 9 SPD patients (right panels) following placebo (black traces) and risperidone (red traces). The ERN is the negative (upward-going) deflection appearing after time 0 ms and peaking around 100 ms.



References

- Aguilar, A, Gutiérrez, J, Aguilar, E (1997) Estudio psicométrico de la adaptación española de las escalas O-LIFE (Psychometric study of the Spanish O-LIFE adaptation). Madrid, Spain,
- Belouchrani, A, Cardoso, JF, Moulines, E (1997) A blind source separation technique using second-order statistics. *IEEE Trans Signal Process* 45:434–444.
- Eriksen, BA, Eriksen, CW (1974) Effects of noise letters upon the identification of target letters in a non-search task. *Percept Psychophys* 16:143–149.
- First, MB, Gibbon, M, Smith, BS, et al (1999) Guía del usuario para la entrevista clínica estructurada para los trastornos de la personalidad del eje II del DSM-IV: SCID-II. (Structured clinical interview for DSM-IV axis II personality disorders (SCID-II)). Masson, Barcelona, Spain
- Grasa, E, Morte, A, Benito, LL, et al (2004) Development of a spanish version of the schizotypal personality questionnaire (SPQ). Zaragoza, Spain,
- Mason, O, Claridge, G, Jackson, M (1995) New scales for the assessment of schizotypy. *Personal Individ Differ* 1:7–13.
- Raine A (1991) The SPQ: a scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM-III-R criteria. *Schizophr Bull* 17:555–564.

- Rodriguez-Fornells A, Kurzbuch AR, Münte TF (2002) Time course of error detection and correction in humans: neurophysiological evidence. *J Neurosci* 22:9990–9996.
- Romero S, Mañanas MA, Barbanj MJ (2008) A comparative study of automatic techniques for ocular artifact reduction in spontaneous EEG signals based on clinical target variables: a simulation case. *Comput Biol Med* 38:348–360.

6. DISCUSSIÓ

6. DISCUSSIÓ

La recerca sobre l'esquizofrènia està encarant una nova direcció, i és que, tal i com hem mencionat anteriorment, els esforços s'estan centrant en la identificació i prevenció de la malaltia.

Durant els anys precedents, nombrosos estudis han centrat la seva atenció en les alteracions cognitives i clíniques del TEP, relacionant-lo amb l'esquizofrènia, tant dins un contínuum entre salut i malaltia, com també com a trastorns diferenciats. Tot i així, les evidències en la literatura sobre la continuïtat dels símptomes entre els dos trastorns són encara escasses i poc clares. D'altra banda, els estudis realitzats fins el moment no proporcionen una informació precisa sobre com es podrien detectar aquests trets en població esquizotípica per a una millor prevenció de la malaltia. La majoria d'estudis sobre la predisposició a la psicosi, sovint no fan una diferenciació concreta sobre diversos tipus de pròdroms de la psicosi. Alguns parlen de pacients Ultra High Risk, altres de familiars de pacients amb esquizofrènia, altres de trets de personalitat esquizotípica... Per tant, caldria una millor delimitació dels símptomes que s'estudien, per tal de poder arribar a conclusions més sòlides.

Aquesta tesi pretén aprofundir en la detecció de marcadors de vulnerabilitat a desenvolupar psicosi per a la prevenció i tractament precoç de l'esquizofrènia. Per una banda s'ha validat al castellà una eina de detecció precoç de trets esquizotípics en la població com ho és el Qüestionari de Personalitat Esquizotípica de Raine (SPQ), i per l'altra, s'ha estudiat el marcador biològic ERN en pacients amb diagnòstic de Trastorn Esquizotípic de la Personalitat.

Validació al castellà del Qüestionari de Personalitat Esquizotípica

La nostra intenció és la d'aportar un instrument per la població de parla castellana que permeti detectar símptomes psicòtics sub-clínic de manera fiable, facilitant la detecció precoç d'aquesta població. Els nostres anàlisis van mostrar que les puntuacions obtingudes en la versió castellana, administrada en una mostra d'estudiants universitaris, es troben en la mateixa línia en termes de mitjana, rang i percentils que les dades publicades en diverses versions: l'anglesa, la francesa, la xinesa, la italiana, la grega i la turca. Tot i així, la mostra americana i la grega mostren majors puntuacions en simptomatologia positiva, i la versió xinesa mostra puntuacions més altes en totes les subescales del SPQ. Aquest fenomen és justificable per les diferències culturals entre aquestes dues poblacions (Iwamasa et al., 2000).

Tot i que no s'han observat diferències en les puntuacions totals del qüestionari, els homes van mostrar puntuacions més elevades en simptomatologia desorganitzada (subescala Conducta estranya), i les dones en simptomatologia afectiva (subescala Ansietat social), de la mateixa manera que s'observa en l'esquizofrènia segons la literatura (Bora et al., 2009; Fossati et al., 2001; Wuthrich & Bates, 2006).

La versió castellana del SPQ ha preservat les propietats psicomètriques de l'escala original (Raine, 1991) mostrant una bona consistència interna per la puntuació total, i acceptable per a la major part de les nou subescales. Per tant, es compleix la hipòtesi 1 de la present tesi. La nostra versió mostra un grau de consistència interna similar a les altres versions adaptades, com ara la francesa (Dumas et al., 2000) (alfa = 0.91; rang = 0.57-0.76), la italiana (Rossi & Daneluzzo, 2002) (alfa = 0.90; rang = 0.57-0.84), la grega (Stefanis et al., 2004) (alfa = 0.91; rang = 0.58-0.80), la turca (Bora et al., 2009) (alfa = 0.91; rang = 0.66-0.83), i la xinesa (Yu et al., 2016) (alfa = 0.91; rang = 0.52-0.79).

Estructura factorial del TEP

Basant-nos en la recerca més recent, vam analitzar el model *paranoide* de quatre factors (Barron et al., 2015; Compton et al., 2009; Fonseca-Pedrero et al., 2014). Aquesta estructura assumeix que l'esquizotípic comprèn quatre factors: el negatiu i el desorganitzat, que corresponen respectivament als factors interpersonal i desorganitzat descrits per Raine (1994), i el cognitiu/perceptual i el paranoide, que mesuren els símptomes positius esquizotípics. Els nostres resultats derivats de l'anàlisi factorial de l'SPQ donen suport a la idea de la multidimensionalitat del constructe dels símptomes positius. Utilitzant aquest model que tracta els factors cognitiu/perceptual i paranoide com a entitats separades, s'obtingueren millors índexs de bondat d'ajust, fet que ofereix una millor explicació de la variança de les nostres dades, i dóna evidència del compliment de la hipòtesi 2.

Per tant, el model de quatre factors aporta importància a la paranoia. Així doncs, la paranoia ocupa un lloc important a l'esquizotípic, d'acord amb les paraules d'Stefanis i cols. (2004). Es troba present als diversos trastorns de l'espectre de l'esquizofrènia, i pot causar profundes conseqüències tant en les relacions socials com en la qualitat de vida. S'entén com un continuïum de pensaments, sentiments, i conductes de sospita sobre la intencionalitat dels demés de fer-nos mal, i la seva avaluació podria ser útil per a millorar la identificació del risc de patir trastorn clínic, ja que podria permetre'n l'avaluació més detallada dels símptomes dins un rang de severitat clínic. Si la paranoia clínic és un antecedent de preocupacions suspicaces lleus, examinar el rang d'experiències paranoïdes en la població general i la seva relació amb experiències d'ansietat social o esquizotípic, podria ajudar-nos a comprendre la trajectòria de com la suspicàcia es converteix en símptoma clínic, com els deliris paranoïdes (Horton et al., 2014).

El nostre treball suggereix que la concepció d'una estructura de quatre factors en l'esquizotípic és adequada per tal d'incrementar la sensibilitat de l'SPQ per a detectar símptomes prodròmics en poblacions amb risc de desenvolupar psicosis, i per a prevenir recaigudes en pacients amb simptomatologia psicòtica.

ERN com a biomarcador de vulnerabilitat a desenvolupar psicosis

La recerca de marcadors biològics relacionats amb el risc de desenvolupar psicosis ens ha permès detectar patrons neurofisiològics específics en persones amb TEP. D'acord amb la hipòtesi 3 del present treball, hem observat una reducció en les amplituds de l'ERN en població TEP (Foti et al., 2012; Mathalon et al., 2002; Morris et al., 2011; Simmonite et al., 2012), com també s'ha observat en pacients amb esquizofrènia (Bates et al., 2002, 2004; De la Asuncion et al., 2015; Horan et al., 2012; Houthoofd et al., 2013; Mathalon et al., 2002). Aquestes reduccions del potencial aporten evidència sobre una possible alteració del sistema de monitorització de la conducta en aquesta població, i aquesta evidència suscita qüestions respecte a la seva estabilitat en el temps i a la influència del tractament en l'amplitud de l'ona. L'efecte que podria ocasionar la medicació sobre les reduccions de l'ERN ha sigut discutida, conclouent que no n'és la causa, ja que aquesta característica es troba present ja en persones amb vulnerabilitat a desenvolupar psicosis sense cap diagnòstic ni tractament (p.ex., persones sanes amb trets esquizotípics) (Simmonite i cols., 2012).

Les diferències en els tamanys dels efectes de l'ERN en l'electrode Fz ($d=0.76$) entre els participants són majors que les reportades per Kim et al. (2015) en la seva mostra d'individus sans amb altes puntuacions d'esquizotípic ($Fz=0.46$), però inferiors que els valors en pacients amb esquizofrènia en nombrosos estudis ($Fz:1.17$ en Simmonite et al., 2012; $FCz:0.84$ en Morris et al., 2011; $Fz:1.76$ en Bates et al., 2004). Aquestes diferències suggereixen la continuïtat de l'alteració del BMS des de l'extrem de salut fins a l'esquizofrènia, amb el TEP com a punt intermig. I és que existeix nombrosa literatura que confirma l'absència de dèficits en l'extrem salut, i majors dèficits a l'altre extrem del continuïum que correspon a l'esquizofrènia. En l'estudi

de Cochrane et al. (2012) es van associar menors tamanys d'efecte de dèficits cognitius en una mostra de persones amb TEP comparat amb pacients, indicant un major declivi cognitiu en l'esquizofrènia.

Tot i que en el present treball s'ha tractat de l'atenuació del potencial ERN com a indicador de pitjor monitorització de la conducta en població vulnerable a desenvolupar esquizofrènia, en la literatura també s'han observat atenuacions de les ones P300 (processament d'estímul més lent), P2 (identificació erràtic d'estímul), i N400 (pitjor processament semàntic), entre d'altres (Crowley & Colrain, 2004; Debruille et al., 2007; Wang et al., 2013). Els nostres resultats es sumen a altres d'estudis previs en esquizofrènia, on s'observaren dèficits en el BMS, definit com l'habilitat de controlar la conducta auto-iniciada i els processos cognitius. Aquests dèficits en l'atribució correcta de les accions i pensaments a fonts internes o externes representen un element clau en l'esquizofrènia (Frith, 1995; Frith & Done, 1989; Stephan et al., 2009) en cas d'absència de dèficits atencionals (Turken et al., 2003). Un BMS defectuós podria explicar una atribució de la pròpia parla a factors externs en el cas de les al·lucinacions auditives i en fenòmens d'inserció de pensament o control de pensaments (Stephan et al., 2009).

Els nostres resultats donen suport a l'ús de l'ERN per a l'estudi de l'auto-monitorització de la conducta com a endofenotip de trastorns de l'espectre psicòtic, i com a marcador afegit de resposta al tractament (Manoach & Agam, 2013), i és que la reducció del potencial evocat ERN també es troba present en altres trastorns psicòtics amb el BMS i la consciència compromesos (Foti et al., 2012).

Reversibilitat farmacològica de dèficits executius del TEP

Estudis previs que impliquen l'administració de medicació antipsicòtica a voluntaris sans han trobat un efecte inhibitori en aquest potencial evocat, tant en el cas d'antipsicòtics típics o atípics, com per exemple l'haloperidol o l'olanzapina (Bruijn et al., 2006; Zirnheld et al., 2004). En la línia dels efectes observats en la nostra mostra, l'equip de Bates va observar que, tot i que l'ERN es trobava reduïda en pacients amb esquizofrènia en estadis primerencs d'un episodi agut, aquesta augmentava després del tractament farmacològic amb antipsicòtics atípics. Tot i que no existeixen estudis previs que tractin els efectes de medicació antipsicòtica sobre l'ERN en pacients TEP, l'equip de Koenigsberg va demostrar que baixes dosis de risperidona són efectives per a reduir els símptomes positius i negatius en aquesta població (Koenigsberg et al., 2003). D'acord amb els nostres resultats, la risperidona podria normalitzar els dèficits neurofisiològics i conductuals del trastorn.

Les diferències en la modulació de la risperidona observades en aquest estudi podrien ser explicades per les diferències en el to dopaminèrgic entre controls sans i pacients TEP, i la funció d'U invertida entre els nivells de DA i el rendiment, proposada per Cools i D'Esposito (Cools & D'Esposito, 2011). En els controls, el bloqueig de receptors D2 condueix a un to dopaminèrgic inferior als nivells normals en la via mesocorticoestriatal, que és la que origina l'ERN i regula el BMS. En el grup de pacients, la risperidona va disminuir el to massa elevat de DA, millorant la funció cognitiva i incrementant l'ERN (Kapur et al., 1999). Aquests efectes oposats després de l'administració d'un antagonista dopaminèrgic confirmen la nostra hipòtesi 4. Aquests efectes basal-depenents en el rendiment de voluntaris sans també s'ha observat en un estudi on es realitzava una tasca de reversal learning després de l'administració d'un agonista dopaminèrgic. Aquells qui mostraven un nivell de síntesi de DA previ baix milloraven el seu rendiment, però els qui tenien un alt nivell de síntesi de DA previ, l'empitjoraven (Cools & D'Esposito, 2011).

El tractament del TEP resulta rellevant des del punt de vista de salut pública, degut a la seva prevalència a la població general, i a la relació que comparteix amb l'esquizofrènia. Les psicosis no tractades poden tenir conseqüències devastadores per a la salut dels malalts i aquells

que els envolten, i el tractament en podria ser beneficiós tant per a una milloria de la simptomatologia, com també per a evitar una futura transició a la psicosi. Però la recerca en el tractament farmacològic per al TEP és molt limitada. Des de l'any 1972 fins al 2012, només s'han publicat 16 estudis que avaluessin l'efecte de fàrmacs sobre la simptomatologia del TEP, dels quals només 4 estudis mostren un nivell d'evidència científica A (Goldberg et al., 1968; Koenigsberg et al., 2003, McClure et al., 2009; Koychev et al., 2012). Cal una major avaluació d'aquesta faceta del TEP per a poder seguir avançant en el coneixement i prevenció de l'esquizofrènia.

7. CONCLUSIONS

7. CONCLUSIONS

En la present tesi es discuteix la continuïtat simptomatològica entre l'esquizotípic i l'esquizofrènia a través de l'estudi del marcador biològic ERN i la validació de l'escala SPQ. A continuació es presenten les conclusions que es poden extreure dels dos treballs que aquí s'integren:

Validació al castellà del Qüestionari de Personalitat Esquizotípica

- 1) Les característiques psicomètriques del qüestionari mostren que és un instrument útil per a la detecció de trets esquizotípics en la població. Els paràmetres de fiabilitat, validesa convergent, validesa divergent, i validesa de criteri indiquen que conserva les característiques de l'original de l'autor Adrian Raine.
- 2) A través d'un Anàlisi Factorial Confirmatori, el model factorial que més s'ajusta a la multidimensionalitat de l'esquizotípic és el model de 4 factors *paranoide* d'Stefanis (2004). Així doncs, el TEP es compon de 4 factors: Cognitiu-Perceptiu, Paranoide, Negatiu, i Desorganitzat.

ERN com a biomarcador de risc de psicosi

- 3) Els pacients amb TEP van mostrar un pitjor rendiment en la tasca Eriksen Flanker i una menor amplitud del potencial evocat ERN, fet que indica que existeixen dèficits en el sistema de monitorització de la conducta en el grup TEP.
- 4) L'administració d'un antagonista dopaminèrgic a dosis baixes va ocasionar efectes oposats en els pacients TEP i controls. Mentre que en els voluntaris sans va produir un empitjorament del rendiment i una disminució de l'ERN, en els pacients va millorar-ne el rendiment, a la vegada que va normalitzar l'amplitud de la ona ERN. Així doncs, els dèficits cognitius inicials es van poder revertir amb medicació antipsicòtica.

8. PLANTEJAMENTS FUTURS

8. PLANTEJAMENTS FUTURS

Al llarg d'aquesta tesi s'han discutit diversos aspectes relacionats amb la identificació precoç dels trets esquizotípics de la personalitat mitjançant la validació d'una escala. D'altra banda s'ha identificat un paràmetre neurofisiològic l'ERN com a potencial marcador específic de l'esquizofrènia. La consolidació d'aquestes eines en el diagnòstic precoç del trastorn esquizotípic i de l'esquizofrènia, permetrien desplegar de forma precoç un seguit de recursos per tal de disminuir l'impacte d'aquest dos trastorns.

Els resultats i conclusions preliminars d'aquesta tesi, no obstant, ens plantegen noves línies de treball:

- 1) Desenvolupar un estudi prospectiu mitjançant l'avaluació a través del SPQ en una mostra de primers episodis de psicosi en el que:
 - a. Es comparin els paràmetres clínic-epidemiològics i els resultats en l'escala SPQ entre els pacients que es recuperen del primer episodi psicòtic, i aquells que recauen, per tal d'aprofundir en factors protectors i/o predisponents a les recaigudes.
 - b. També seria interessant avaluar el concepte de paranoia de forma afegida, per a observar si aquesta dimensió es trobaria més present en aquells pacients que recauen.
- 2) D'altra banda, per tal d'estudiar els paràmetres biològics de vulnerabilitat a desenvolupar esquizofrènia vinculats a persones amb diagnòstic de TEP, seria interessant comparar mitjançant un estudi prospectiu les amplituds de l'ERN entre persones que han evolucionat a esquizofrènia, d'aquelles persones que no hagin desenvolupat la malaltia, per tal de poder tipificar dos subgrups de diferent pronòstic. Tanmateix caldria estudiar els canvis d'ERN en funció de la resposta al tractament.
- 3) Seria interessant també incloure l'ERN com a marcador de control en persones amb alt risc a desenvolupar psicosi, per a utilitzar-la per a incrementar la precisió diagnòstica i prevenir el desenvolupament de l'esquizofrènia.
 - a. El fet d'implementar el potencial evocat en programes de prevenció de desenvolupament d'esquizofrènia podria aportar informació objectiva intra-individual sobre la progressió de les alteracions del BMS en aquesta població. El fet d'obtenir més informació personal podria ajudar la presa de decisions respecte el tractament adient d'una forma més personalitzada.
 - b. Aquesta implementació esdevindria de gran utilitat també en casos de familiars de primer grau amb un Trastorn de l'Espectre de l'esquizofrènia.
- 4) Per últim, i pel que fa al tractament farmacològic precoç, caldria realitzar més estudis sobre l'administració de baixes dosis de medicació antipsicòtica de segona generació a aquesta població amb risc a desenvolupar esquizofrènia. Avaluar les conseqüències a llarg plaç en l'esfera psicopatològica, neuropsicològica, funcional i de qualitat de vida permetria generar més evidència sobre les diferents estratègies terapèutiques a aplicar.

9.RESUM

9.RESUM

La vulnerabilitat a desenvolupar psicosis vista des del Trastorn Esquizotípic de la Personalitat: Estudi del continuum entre salut i esquizofrènia.

La recerca del Trastorn Esquizotípic de la Personalitat (TEP) proveeix dades per a una millor comprensió de l'esquizofrènia, ja que permet estudiar les bases psicopatològiques que comparteixen ambdós trastorns sense factors confussors com ara el tractament farmacològic, la institucionalització i la cronicitat de la malaltia. Pel fet que el deteriorament clínic de la malaltia s'iniciï abans de l'emergència de la simptomatologia psicòtica, les estratègies per a modificar el curs de l'esquizofrènia s'han centrat en la identificació tant de factors de risc com de simptomatologia prodròmica que permetin realitzar una intervenció precoç. L'objectiu de la present tesi és el d'aprofundir en la detecció de marcadors de vulnerabilitat a desenvolupar esquizofrènia. En primer lloc, s'ha validat el Qüestionari de Personalitat Esquizotípica (SPQ) per a detectar trets esquizotípics de forma precoç en la població, i en segon lloc, s'ha estudiat el biomarcador *ERN* per a detectar dèficits en la monitorització de la conducta i la seva reversibilitat amb el fàrmac antagonista dopaminèrgic risperidona. Els resultats mostren, per una banda, unes bones propietats psicomètriques per a l'SPQ (alfa de cronbach= 0.90 (0.57-0.83)), i el model factorial que millor s'ajusta al constructe és el de 4 factors *paranoide*, que diferencia els factors: Cognitiu-Perceptiu, Negatiu, Desorganitzat, i Paranoide. D'altra banda, les persones amb TEP varen mostrar una disminució de l'ona *ERN* en comparació amb el grup control i també un pitjor rendiment en una tasca de temps de reacció amb elecció (Eriksen Flanker Task). Aquests dèficits en la monitorització de la conducta varen ser revertits posteriorment amb l'administració de risperidona en el grup TEP, en que va empitjorar el rendiment del grup control. Aquests fet obeeix al fet que la dopamina regula les funcions cognitives seguint un model d'U invertida, en que els efectes dels fàrmacs dopaminèrgics depenen dels nivells basals de rendiment. Així, mentre que en voluntaris sans l'administració del fàrmac desplaça el rendiment cap a l'esquerra del punt òptim empitjorant-lo, la reducció de la hiperactivació dopaminèrgica en l'esquizotípic millora la monitorització de la conducta.

The vulnerability to develop psychosis through the Schizotypal Personality Disorder: Study of the continuum between health and schizophrenia.

Schizotypal Personality Disorder (SPD) research provides data for a better understanding of schizophrenia, as it allows to study the psychopathological bases that share both disorders without confusing factors such as pharmacological treatment, institutionalization and chronicity of the illness. Due to the fact that the clinical deterioration of the disease starts before the emergence of psychotic symptoms, the strategies to modify the schizophrenia course have focused on the identification of risk factors and prodromic symptoms that allows an early intervention. The objective of this thesis is to deepen in the detection of vulnerability markers to develop schizophrenia. First of all, the Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ) has been validated to detect early-stage schizotypal features in the population, and secondly, ERN biomarker has been studied to detect deficits in behavioral monitoring and its reversibility with the dopaminergic antagonist drug risperidone. The results show, on the one hand, good psychometric properties for the SPQ (cronbach's alpha = 0.90 (0.57-0.83)), and the factorial model that best fits the construct is the 4-factor *paranoid*, which differentiates the following factors: Cognitive-Perceptive,

Negative, Disorganized, and Paranoid. On the other hand, people with TEP showed a decrease in ERN wave compared to the control group and also a worse performance in a time of reaction with choice (Eriksen Flanker Task). These behavior monitoring deficits were subsequently reversed with the administration of risperidone in the TEP group. Paradoxically, the control group performance worsened with the administration of risperidone. This is due to the fact that dopamine regulates cognitive functions following an inverted-U model, in which the effects of dopaminergic drugs depend on the basal performance levels. Thus, whereas in healthy volunteers the drug administration displaces the performance to the left of the optimum point by worsening it, the reduction of the dopaminergic hyperactivation in schizotypy improves the monitoring of the behavior.

10.BIBLIOGRAFIA

10.BIBLIOGRAFIA

- Abi-Dargham, A., Kegeles, L. S., Zea-Ponce, Y., Mawlawi, O., Martinez, D., Mitropoulou, V., ... Siever, L. J. (2004). Striatal amphetamine-induced dopamine release in patients with schizotypal personality disorder studied with single photon emission computed tomography and [123I]iodobenzamide. *Biological Psychiatry*, 55(10), 1001–1006.
- Alvarez-López, E. (2005). Personalidad esquizotípica y marcadores cognitivos. *Correlatos Cognitivos de La Esquizotipia Psicométrica*.
- APA. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th, Text revision*. (American Psychiatric Association, Ed.). Washington, DC.
- Balluerka, N., Gorostiaga, A., Alonso-Arbiol, I., & Haranburu, M. (2007). La adaptación de instrumentos de medida de unas culturas a otras: Una perspectiva práctica. *Psicothema*, 19(1), 124–133.
- Barrantes-Vidal, N., Grant, P., & Kwapil, T. R. (2015). The role of schizotypy in the study of the etiology of schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 41(2), S408–S416.
- Barron, D., Swami, V., Towell, T., Hutchinson, G., & Morgan, K. D. (2015). Examination of the factor structure of the schizotypal personality questionnaire among British and Trinidadian adults. *BioMed Research International*, 2015, 12–16.
- Bates, A. T., Kiehl, K. A., Laurens, K. R., & Liddle, P. F. (2002). Error-related negativity and correct response negativity in schizophrenia. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 113(9), 1454–1463.
- Bates, A. T., Liddle, P. F., Kiehl, K. A., & Ngan, E. T. C. (2004). State dependent changes in error monitoring in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 38(3), 347–356.
- Beauchamp, M. S. (2015). The social mysteries of the superior temporal sulcus. *Trends in Cognitive Sciences*, 1–2.
- Bleuler, E. (1950). Dementia Praecox or the group of Schizophrenias.
- Bora, E., & Baysan Arabaci, L. (2009). Confirmatory factor analysis of schizotypal personality traits in university students. *Türk psikiyatri dergisi = Turkish journal of psychiatry*, 20(4), 339–345.
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological Review*, 108(3), 624–652.
- Browne, M. W., & Cudeck, R. (1993). Alternative ways of assessing model fit. *Sage Focus Editions*, 154, 136.
- Bruijn, E. R. A. De, Sabbe, B. G. C., Hulstijn, W., Ruijt, G. S. F., & Verkes, R. J. (2006). Effects of antipsychotic and antidepressant drugs on action monitoring in healthy volunteers, 5.
- Brunke, J. J., Pogue-Geile, M. F., Garrett, A. H., & Hall, J. K. (1991). Impaired social functioning and schizophrenia: A familial association? *Schizophrenia Research*, 4(3), 250–251.
- Burton, S. C. (2005). Strategies for improving adherence to second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia by increasing ease of use. *Journal of Psychiatric Practice*, 11(6), 369–378.
- Chan, C. C., Trachik, B. J., & Bedwell, J. S. (2015). An event-related potential investigation of error monitoring in adults with a history of psychosis. *Clinical Neurophysiology*, 126(9), 1717–1726.
- Chapman, L. J., Chapman, J. P., & Raulin, M. L. (1976). Scales for physical and social anhedonia. *Journal of Abnormal Psychology*, 85(4), 374.
- Chapman, L. J., Chapman, J. P., & Raulin, M. L. (1978). Body-image aberration in Schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 87(4), 399.
- Chapman LJ, Chapman JP, R. M. (1995). Scales for the measurement of schizotypy. In *Schizotypal Personality Disorder* (pp. 79–106). Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Cochrane, M., Petch, I., & Pickering, A. D. (2012). Aspects of cognitive functioning in schizotypy and schizophrenia: Evidence for a continuum model. *Psychiatry Research*, 196(2–3), 230–234.
- Compton, M. T., Goulding, S. M., Bakeman, R., & McClure-Tone, E. B. (2009). Confirmation of a four-factor structure of the Schizotypal Personality Questionnaire among undergraduate students. *Schizophrenia Research*, 111(1–3), 46–52.
- Cools, R., & D'Esposito, M. (2011). Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biological Psychiatry*, 69(12), e113–e125.

- Crowley, K. E., & Colrain, I. M. (2004). A review of the evidence for P2 being an independent component process: age, sleep and modality. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *115*(4), 732–744.
- de Bruijn, E. R. A., Sabbe, B. G. C., Hulstijn, W., Ruigt, G. S. F., & Verkes, R. J. (2006). Effects of antipsychotic and antidepressant drugs on action monitoring in healthy volunteers. *Brain Research*, *1105*(1), 122–129.
- de la Asuncion, J., Bervoets, C., Morrens, M., Sabbe, B., & De Bruijn, E. R. A. (2015). EEG correlates of impaired self-other integration during joint-task performance in schizophrenia. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *10*(10), 1365–1372.
- De la Asuncion, J., Docx, L., Morrens, M., Sabbe, B., & De Bruijn, E. R. A. (2015). Neurophysiological evidence for diminished monitoring of own, but intact monitoring of other's errors in schizophrenia. *Psychiatry Research*, *230*(2), 220–226.
- de Loye, C., Beaucousin, V., Bohec, A.-L., Blanchet, A., & Kostova, M. (2013). An event-related potential study of predictive and integrative semantic context processing in subjects with schizotypal traits: Semantic context processing in schizotypy. *Psychophysiology*, *50*(11), 1109–1119.
- Debruille, J. B., Kumar, N., Saheb, D., Chintoh, A., Gharghi, D., Lionnet, C., & King, S. (2007). Delusions and processing of discrepant information: An event-related brain potential study. *Schizophrenia Research*, *89*(1–3), 261–277.
- Del Re, E. C., Spencer, K. M., Oribe, N., Mesholam-Gately, R. I., Goldstein, J., Shenton, M. E., ... Niznikiewicz, M. A. (2015). Clinical high risk and first episode schizophrenia: auditory event-related potentials. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *231*(2), 126–133.
- Dumas, P., Bouafia, S., Gutknecht, C., Saoud, M., Dalery, J., & d'Amato, T. (2000). [Validation of the French version of the Raine Schizotypal Personality Disorder Questionnaire--categorical and dimensional approach to schizotypal personality traits in a normal student population]. *L'Encephale*, *26*(5), 23–29.
- Eckblad, M., & Chapman, L. J. (1983). Magical ideation as an indicator of schizotypy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *51*(2), 215.
- Eckblad, M. L., Chapman, L. J., Chapman, J. P., & Mishlove, M. (1982). The revised social anhedonia scale. *Unpublished Test*.
- Egerton, A., Chaddock, C. A., Winton-brown, T. T., Bloomfield, M. A. P., Bhattacharyya, S., Allen, P., ... Howes, O. D. (2013). Presynaptic Striatal Dopamine Dysfunction in People. *Biological Psychiatry*, *74*(2), 106–112.
- Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Attention, Perception, & Psychophysics*, *16*(1), 143–149.
- Falkenstein, M., Hohnsbein, J., Hoormann, J., & Blanke, L. (1991). Effects of crossmodal divided attention on late ERP components. II. Error processing in choice reaction tasks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *78*(6), 447–455.
- First MB, Gibbon M, Smith Benjamin S, Spitzer RL, W. J. (1999). *Structured clinical interview for DSM-IV axis II personality disorders (SCID-II)*. Barcelona: Masson.
- Fonseca-Pedrero, E., Fumero, A., Paino, M., de Miguel, A., Ortuño-Sierra, J., Lemos-Giráldez, S., & Muñiz, J. (2014). Schizotypal personality questionnaire: new sources of validity evidence in college students. *Psychiatry Research*, *219*(1), 214–220.
- Fonseca-Pedrero, E., Muñiz, J., Lemos-Giráldez, S., Paino, M., & Villazón-García, U. (2010). ESQUIZO-Q: Cuestionario Oviedo para la Evaluación de la Esquizotipia [ESQUIZO-Q: Oviedo Schizotypy Assessment Questionnaire]. *Madrid, Spain: TEA Ediciones S.A.*
- Fonseca-Pedrero, E., Ortuño-Sierra, J., Mason, O. J., & Muñiz, J. (2015). The Oxford–Liverpool inventory of feelings and experiences short version: further validation. *Personality and Individual Differences*, *86*, 338–343.
- Fonseca-Pedrero, E., Paino-Pineiro, M., Lemos-Giraldez, S., Villazon-Garcia, U., & Muniz, J. (2009). Validation of the Schizotypal Personality Questionnaire-Brief Form in adolescents. *Schizophrenia Research*, *111*(1–3), 53–60.
- Fonseca-Pedrero, E., Paino, M., Lemos-Giráldez, S., García-Cueto, E., Villazón-García, Ú., Bobes, J., & Muñiz, J. (2009). Psychometric properties of the revised physical and social anhedonia scales in non-clinical young adults. *The Spanish Journal of Psychology*, *12*(2), 815–822.
- Fossati, A., Maffei, C., Battaglia, M., Bagnato, M., Donati, D., Donini, M., ... Novella, L. (2001). Latent class analysis of DSM-IV schizotypal personality disorder criteria in psychiatric patients. *Schizophrenia Bulletin*,

- Foti, D., Kotov, R., Bromet, E., & Hajcak, G. (2012). Beyond the broken error-related negativity: Functional and diagnostic correlates of error processing in psychosis. *Biological Psychiatry*, *71*(10), 864–872.
- Frith, C. D. (1995). The cognitive abnormalities underlying the symptomatology and the disability of patients with schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*, *10 Suppl 3*, 87–98.
- Frith, C. D., & Done, D. J. (1988). Towards a neuropsychology of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, *153*(4), 437–443.
- Frith, C. D., & Done, D. J. (1989). Experiences of alien control in schizophrenia reflect a disorder in the central monitoring of action. *Psychological Medicine*, *19*(2), 359–363.
- Fusar-Poli, P., Crossley, N., Woolley, J., Carletti, F., Perez-Iglesias, R., Broome, M., ... McGuire, P. (2011). Gray matter alterations related to P300 abnormalities in subjects at high risk for psychosis: longitudinal MRI-EEG study. *Neuroimage*, *55*(1), 320–328.
- Gehring, W. J., Goss, B., Coles, M. G. H., Meyer, D. E., & Donchin, E. (1993). A NEURAL SYSTEM FOR ERROR DETECTION AND COMPENSATION. *Psychological Science*, *4*(6), 385–390.
- George, D. and Mallery, P. (2013). *SPSS for Windows Step by Step: A Simple Guide for Reference 11.0 Update. 4th Edition*. Boston: Allyn & Bacon.
- Grant, P., Gabriel, F., Kuepper, Y., Wielpuetz, C., & Hennig, J. (2014). Psychosis-proneness correlates with expression levels of dopaminergic genes. *European Psychiatry*, *29*(5), 304–306.
- Hazlett, E. A., Lamade, R. V., Graff, F. S., McClure, M. M., Kolaitis, J. C., Goldstein, K. E., ... Moshier, E. (2014). Visual-spatial working memory performance and temporal gray matter volume predict schizotypal personality disorder group membership. *Schizophrenia Research*, *152*(2), 350–357.
- Holroyd, C. B., & Coles, M. G. H. (2002). The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychological Review*, *109*(4), 679–709.
- Horan, W. P., Foti, D., Hajcak, G., Wynn, J. K., & Green, M. F. (2012). Impaired neural response to internal but not external feedback in schizophrenia. *Psychological Medicine*, *42*(8), 1637–1647.
- Horton, L. E., Barrantes-vidal, N., Silvia, P. J., & Kwapił, T. R. (2014). Worries about Being Judged versus Being Harmed : Disentangling the Association of Social Anxiety and Paranoia with Schizotypy, *9*(6).
- Houthoofd, S., Morrens, M., Sabbe, B., Schrijvers, D., Vandendriessche, F., Hulstijn, W., & de Bruijn, E. R. A. (2013). Trait and state aspects of internal and external performance monitoring in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, *87*(1), 42–51.
- Howes, O., Bose, K., Turkheimer, F., Valli, I., Egerton, A., Valmaggia, L. R., & Murray, R. M. (2011). Dopamine Synthesis Capacity Before Onset of Psychosis: A Prospective [18F]-DOPA PET Imaging Study, (11), 1311–1317.
- Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III - The final common pathway. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(3), 549–562. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006>
- Howes, O. D., Montgomery, A. J., Asselin, M.-C., Murray, R. M., Valli, I., Tabraham, P., ... Grasby, P. M. (2009). Elevated Striatal Dopamine Function Linked to Prodromal Signs of Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *66*(1), 13.
- Hu, L., & Bentler, P. M. (1999). Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*, *6*(1), 1–55.
- Huttunen, J., Heinimaa, M., Svirskis, T., Nyman, M., Kajander, J., Forsback, S., ... Ristkari, T. (2008). Striatal dopamine synthesis in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *63*(1), 114–117.
- Iwamasa, G. Y., Larrabee, A. L., & Merritt, R. D. (2000). Are personality disorder criteria ethnically biased? A card-sort analysis. *Cultural Diversity & Ethnic Minority Psychology*, *6*(3), 284–296.
- Jöreskog, K. G., & Sörbom, D. (1993). *LISREL 8: Structural equation modeling with the SIMPLIS command language*. Scientific Software International.
- Kapur, S., Zipursky, R. B., & Remington, G. (1999). Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *156*(2), 286–293.
- Kendler, K. S., & Diehl, S. R. (1993). The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic

- perspective. *Schizophrenia Bulletin*, 19(2), 261–285.
- Kim, M. S., Oh, S. H., Hong, M. H., & Choi, D. B. (2011). Neuropsychologic profile of college students with schizotypal traits. *Comprehensive Psychiatry*, 52(5), 511–516.
- Kim, S.-H., Jang, K.-M., & Kim, M.-S. (2015). Deficits in error-monitoring by college students with schizotypal traits: an event-related potential study. *PLoS One*, 10(3), e0122861.
- Koenigsberg, H. W., Reynolds, D., Goodman, M., New, A. S., Mitropoulou, V., Trestman, R. L., ... Siever, L. J. (2003). Risperidone in the treatment of schizotypal personality disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64(6), 628–634.
- Koychev, I., El-Deredy, W., Mukherjee, T., Haenschel, C., & Deakin, J. F. W. (2012). Core dysfunction in schizophrenia: electrophysiology trait biomarkers. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 126(1), 59–71.
- Kwapil, T. R., Gross, G. M., Silvia, P. J., Raulin, M. L., & Barrantes-Vidal, N. (2017). Development and psychometric properties of the Multidimensional Schizotypy Scale: A new measure for assessing positive, negative, and disorganized schizotypy. *Schizophrenia Research*.
- Laurens, K. R., Hodgins, S., Mould, G. L., West, S. A., Schoenberg, P. L. A., Murray, R. M., & Taylor, E. A. (2010). Error-Related Processing Dysfunction in Children Aged 9 to 12 Years Presenting Putative Antecedents of Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 67(3), 238–245.
- Lener, M. S., Wong, E., Tang, C. Y., Byne, W., Goldstein, K. E., Blair, N. J., ... Hazlett, E. A. (2015). White matter abnormalities in schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 41(1), 300–310.
- Luu, P., & Tucker, D. M. (2001). Regulating action: alternating activation of midline frontal and motor cortical networks. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 112(7), 1295–1306.
- Machón, R. A., Huttunen, M. O., Mednick, S. A., Sinivuo, J., Tanskanen, A., Bunn Watson, J., ... Pyhälä, R. (2002). Adult schizotypal personality characteristics and prenatal influenza in a Finnish birth cohort. *Schizophrenia Research*, 54(1–2), 7–16.
- Manoach, D. S., & Agam, Y. (2013). Neural markers of errors as endophenotypes in neuropsychiatric disorders. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7(July), 1–19.
- Mason, O., Claridge, G., & Jackson, M. (1995). New scales for the assessment of schizotypy. *Personality and Individual Differences*, 18(1), 7–13.
- Mason O, Claridge G, J. M. (1995). New scales for the assessment of schizotypy. *Personality and Individual Differences*, 18(1), 7–13.
- Mathalon, D. H., Fedor, M., Faustman, W. O., Gray, M., Askari, N., & Ford, J. M. (2002). Response-monitoring dysfunction in schizophrenia: An event-related brain potential study. *Journal of Abnormal Psychology*, 111(1), 22–41.
- Matsuno, H., Ohi, K., Hashimoto, R., Yamamori, H., Yasuda, Y., Fujimoto, M., ... Hayashi, Y. (2015). A naturally occurring null variant of the NMDA type glutamate receptor NR3B subunit is a risk factor of schizophrenia. *PLoS One*, 10(3), e0116319.
- Meehl, P. E. (1962). Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia. *American Psychologist*, 17(12), 827.
- Meehl, P. E. (1989). Schizotaxia revisited. *Archives of General Psychiatry*, 46(10), 935–944.
- Milev, P., Ho, B., Arndt, S., & Andreasen, N. C. (2005). Predictive Values of Neurocognition and Negative Symptoms on Functional Outcome in Schizophrenia: A Longitudinal First-Episode Study With 7-Year Follow-Up. (12), 495–506.
- Modinos, G., McLaughlin, A., Egerton, A., McMullen, K., Kumari, V., Barker, G. J., ... Williams, S. C. R. (2017). Corticolimbic hyper-response to emotion and glutamatergic function in people with high schizotypy: A multimodal fMRI-MRS study. *Translational Psychiatry*, 7(4), e1083-10.
- Morris, S. E., Holroyd, C. B., Mann-wrobel, M. C., & Gold, J. M. (2011). Dissociation of response and feedback negativity in schizophrenia: electrophysiological and computational evidence for a deficit in the representation of value. (October), 1–16.
- Mueller, R. O., & Hancock, G. R. (2008). Best practices in structural equation modeling. *Best Practices in Quantitative Methods*, 488508.
- Ohi, K., Hashimoto, R., Nakazawa, T., Okada, T., Yasuda, Y., Yamamori, H., ... Takeda, M. (2012). The p250GAP gene is associated with risk for schizophrenia and schizotypal personality traits. *PLoS ONE*,

7(4), 1–8.

- Olvet, D. M., & Hajcak, G. (2008). The error-related negativity (ERN) and psychopathology: toward an endophenotype. *Clinical Psychology Review, 28*(8), 1343–54. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2008.07.003>
- Perez, V. B., Ford, J. M., Roach, B. J., Woods, S. W., McGlashan, T. H., Srihari, V. H., ... Mathalon, D. H. (2012). Error monitoring dysfunction across the illness course of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology, 121*(2), 372.
- Peters, E., Joseph, S., Day, S., & Garety, P. (2004). Measuring delusional ideation: the 21-item Peters et al. Delusions Inventory (PDI). *Schizophrenia Bulletin, 30*(4), 1005.
- Prévost, C., Pessiglione, M., Météreau, E., Cléry-Melin, M.-L., & Dreher, J.-C. (2010). Separate valuation subsystems for delay and effort decision costs. *Journal of Neuroscience, 30*(42), 14080–14090.
- Pulay, A. J., Stinson, F. S., Dawson, D. A., Goldstein, R. B., Chou, S. P., Huang, B., ... Grant, B. F. (2009). Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV schizotypal personality disorder: results from the wave 2 national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry, 11*(2), 53–67.
- Rado, S. (1953). Dynamics and classification of disordered behavior. *American Journal of Psychiatry, 110*(6), 406–416.
- Raine, A., Lencz, T., Mednick, S.A. (Eds.). (1995). *Schizotypal Personality*. New York: Cambridge University Press.
- Raine, A. (1991). The SPQ: a scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM-III-R criteria. *Schizophrenia Bulletin, 17*(4), 555–564.
- Raine, A., & Benishay, D. (1995). The SPQ-B: A Brief Screening Instrument for Schizotypal Personality Disorder. *Journal of Personality Disorders, 9*(4), 346–355.
- Ridderinkhof, R., Segalowitz, S. J., & Carter, C. S. (2004). Neurocognitive mechanisms of cognitive control : The role of prefrontal cortex in action selection , response inhibition , performance monitoring , and reward-based learning, *56*, 129–140. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2004.09.016>
- Ros-Morente, A., Rodriguez-Hansen, G., Vilagra-Ruiz, R., Kwapil, T. R., & Barrantes-Vidal, N. (2010). Adaptación de las Escalas de Vulnerabilidad a la Psicosis de Wisconsin al Castellano. *Actas Españolas de Psiquiatria, 38*(1), 33–37.
- Rosell, D. R., Futterman, S. E., McMaster, A., & Siever, L. J. (2014). Schizotypal personality disorder: a current review. *Current Psychiatry Reports, 16*(7), 452.
- Rossi, A., & Daneluzzo, E. (2002, March). Schizotypal dimensions in normals and schizophrenic patients: a comparison with other clinical samples. *Schizophrenia Research*. Netherlands.
- Salisbury, D. F., Shenton, M. E., & McCarley, R. W. (1999). P300 topography differs in schizophrenia and manic psychosis. *Biological Psychiatry, 45*(1), 98–106.
- Sekine, Y., Iyo, M., Ouchi, Y., Matsunaga, T., Tsukada, H., Okada, H., ... Mori, N. (2001). Methamphetamine-related psychiatric symptoms and reduced brain dopamine transporters studied with PET. *American Journal of Psychiatry, 158*(8), 1206–1214.
- Selten, J.-P., & Cantor-Graae, E. (2007). Hypothesis: social defeat is a risk factor for schizophrenia?
- Siever, L. J., Koenigsberg, H. W., Harvey, P., Mitropoulou, V., Laruelle, M., Abi-Dargham, A., ... Buchsbaum, M. (2002). Cognitive and brain function in schizotypal personality disorder. *Schizophrenia Research, 54*(1), 157–167.
- Simmonite, M., Bates, A. T., Groom, M. J., Jackson, G. M., Hollis, C., & Liddle, P. F. (2012). Error processing-associated event-related potentials in schizophrenia and unaffected siblings. *International Journal of Psychophysiology, 84*(1), 74–79.
- Stefanis, N. C., Hanssen, M., Smirnis, N. K., Avramopoulos, D. A., Evdokimidis, I. K., Stefanis, C. N., ... Van Os, J. (2002). Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in the general population. *Psychological Medicine, 32*(2), 347–358.
- Stefanis, N. C., Smyrnis, N., Avramopoulos, D., Evdokimidis, I., Ntzoufras, I., & Stefanis, C. N. (2004). Factorial composition of self-rated schizotypal traits among young males undergoing military training. *Schizophrenia Bulletin, 30*(2), 335–350.
- Stephan, K. E., Friston, K. J., & Frith, C. D. (2009). Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophrenia Bulletin, 35*(3), 509–527.

- Talati, A., & Hirsch, J. (2005). Functional Specialization within the Medial Frontal Gyrus for Perceptual Go / No-Go Decisions Based on “ What ,” “ When ,” and “ Where ” Related Information : An fMRI Study, 981–993.
- Torgersen, S. (1984). Genetic and nosological aspects of schizotypal and borderline personality disorders: A twin study. *Archives of General Psychiatry*, 41(6), 546–554.
- Turken, A. U., Vuilleumier, P., Mathalon, D. H., Swick, D., & Ford, J. M. (2003). Are impairments of action monitoring and executive control true dissociative dysfunctions in patients with schizophrenia? *The American Journal of Psychiatry*, 160(10), 1881–1883.
- Uezato, A., Hiraaki, E., Iwayama, Y., Toyota, T., Umino, M., Umino, A., ... Nishikawa, T. (2017). Genetic and molecular risk factors within the newly identified primate-specific exon of the SAP97 / DLG1 gene in the 3q29 schizophrenia-associated locus, (June), 1–10.
- Van Nierop, M., Lataster, T., Smeets, F., Gunther, N., Van Zelst, C., De Graaf, R., ... Van Winkel, R. (2014). Psychopathological mechanisms linking childhood traumatic experiences to risk of psychotic symptoms: Analysis of a large, representative population-based sample. *Schizophrenia Bulletin*, 40(SUPPL. 2), 123–130.
- Vu, M.-A. T., Thermenos, H. W., Terry, D. P., Wolfe, D. J., Voglmaier, M. M., Niznikiewicz, M. a., ... Dickey, C. C. (2013). Working memory in schizotypal personality disorder: fMRI activation and deactivation differences. *Schizophrenia Research*, 151(1–3), 113–23.
- Walter, E. E., Fernandez, F., Snelling, M., & Barkus, E. (2016). Genetic consideration of schizotypal traits: A review. *Frontiers in Psychology*, 7(NOV).
- Wang, K., Wang, Y., Yan, C., Wang, Y., Cheung, E. F. C., & Chan, R. C. K. (2013). Semantic processing impairment in individuals with schizotypal personality disorder features: A preliminary event-related potential study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 40, 93–102.
- Wang, Y., Liu, W., Li, Z., Wei, X., Jiang, X., Neumann, D. L., ... Chan, R. C. K. (2015). Dimensional schizotypy and social cognition: an fMRI imaging study. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9.
- Wang, Y., Yan, C., Yin, D. Z., Fan, M. X., Cheung, E. F. C., Pantelis, C., & Chan, R. C. K. (2015). Neurobiological changes of schizotypy: Evidence from both volume-based morphometric analysis and resting-state functional connectivity. *Schizophrenia Bulletin*, 41(2), S444–S454.
- Waters, F., Allen, P., Aleman, A., Fernyhough, C., Woodward, T. S., Badcock, J. C., ... Menon, M. (2012). Auditory hallucinations in schizophrenia and nonschizophrenia populations: a review and integrated model of cognitive mechanisms. *Schizophrenia Bulletin*, 38(4), 683–693.
- Woodward, N. D., Cowan, R. L., Park, S., Ansari, M. S., Baldwin, R. M., Li, R., ... Zald, D. H. (2011). Correlation of Individual Differences in Schizotypal Personality Traits With Amphetamine-Induced Dopamine Release in Striatal and Extrastriatal Brain Regions. *American Journal of Psychiatry*, 168(4), 418–426.
- Wuthrich, V. M., & Bates, T. C. (2006). Confirmatory factor analysis of the three-factor structure of the schizotypal personality questionnaire and Chapman schizotypy scales. *Journal of Personality Assessment*, 87(3), 292–304.
- Wylie, K. P., & Tregellas, J. R. (2010). The role of the insula in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 123(2–3), 93–104.
- Yu, J., Bernardo, A. B. I., & Zaroff, C. M. (2016). Chinese version of the Schizotypal Personality Questionnaire: Factor structure replication and invariance across sex. *Asia-Pacific Psychiatry*, 8(3), 226–237.
- Zhang, Q., Shen, J., Wu, J., Yu, X., Lou, W., Fan, H., ... Wang, D. (2014). Altered default mode network functional connectivity in schizotypal personality disorder. *Schizophrenia Research*, 160(1), 51–56.
- Zirnheld, P. J., Carroll, C. A., Kieffaber, P. D., O'Donnell, B. F., Shekhar, A., & Hetrick, W. P. (2004). Haloperidol impairs learning and error-related negativity in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(6), 1098–1112.

