



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](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>



Universitat Autònoma de Barcelona

# **FENOTIPS DELIRANTS EN PACIENTS AMB ESQUIZOFRÈNIA: CARACTERITZACIÓ CLÍNICA I EVOLUCIÓ ALS 6 MESOS**



Tesi doctoral presentada per

**Domènec Serrano Sarbosa**

Dirigida per

**Joan Vilalta Franch**

Barcelona, 2016





Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina  
Programa de Doctorat en Psiquiatria  
Departament de Psiquiatria i Medicina Legal

## **FENOTIPS DELIRANTS EN PACIENTS AMB ESQUIZOFRÈNIA: CARACTERITZACIÓ CLÍNICA I EVOLUCIÓ ALS 6 MESOS**

Tesi presentada per

**Domènec Serrano Sarbosa**

per a l'obtenció del Grau de Doctor

Director:

**Dr. Joan Vilalta Franch** (Universitat de Girona)

Tutor Acadèmic:

**Dr. Víctor Pérez Sola** (Universitat Autònoma de Barcelona)

Universitat Autònoma de Barcelona, 2016



El **Dr. Joan Vilalta Franch**, psiquiatre de l'Institut d' Assistència Sanitària i professor del Departament de Medicina de la Universitat de Girona,

DECLARO:

Que el treball titulat "**Fenotip delirant en pacients amb esquizofrènia: caracterització clínica i evolució als 6 mesos**", que presenta en **Domènec Serrano Sarbosa** per a l'obtenció del títol de doctor, ha estat realitzat sota la meua direcció.

I perquè així consti i tingui efectes oportuns, signo aquest document.

Dr. Joan Vilalta Franch

Girona 14 de juliol de 2016



A l'Isa, la Júlia i l'Anna

Als meus pares





*...Her mind kept fading in the growing mist.  
She still could speak. She paused, and groped, and found  
What seemed at first a serviceable sound,  
But from adjacent cells impostors took  
The place of words she needed, and her look  
Spelt imploration as she sought in vain  
To reason with the monsters in her brain.*

Pale Fire. **Vladimir Nabokov**

**Imatge de portada**

White Matter Connections Obtained with MRI Tractography.png

Gigandet X, Hagmann P, Kurant M, Cammoun L, Meuli R, et al. (2008) Estimating the Confidence Level of White Matter Connections Obtained with MRI Tractography. PLoS ONE 3(12): e4006. doi:10.1371/journal.pone.0004006

Sota llicència de Creative Commons

## Agraïments

Hauria estat del tot impossible fer aquesta tesi sense la supervisió constant i el suport del Dr. Joan Vilalta. Ell és l'origen inspirador d'aquest treball, que ha anat enriquint de forma persistent amb savis consells i observacions en les continuades revisions i lectures. Des de la més gran admiració, el meu primer agraïment és per ell.

Per la recollida de dades absolutament necessària per a poder portar a terme l'estudi, feina exhaustiva i, en ocasions, feixuga, els meus agraïments també per la Montse Ariño, la Isabel Ferrer, l'Eduard Fernández, en Jordi Llinàs, la Montse Sitjas i l'Eugènia Vilagran, així com també a tot l'equip de recerca de l'IAS a qui vaig envair l'espai durant l'escriptura de la tesi, i de qui vaig rebre consells i, sempre, una desinteressada i amigable col·laboració (i molts cafès que jo mai volia prendre). Gràcies Laia, Pep i Oriol.

D'una forma molt especial al Servei d'Aguts que m'han hagut de suportar tots aquests darrers mesos sentint-me parlar de la tesi. Per la seva ajuda i la seva demostrada professionalitat, gràcies Berta Anido, Eduard Cama, Laura Santaengracia, Marta Bellido, Marta Font, Montse Sitjas, Núria Rigau, Sacra Mayoral, Patrícia Segura, Paz Castillo, Sandra Cassà... i a tots els resis que hi han anat passant durant els darrers anys. I a en Jordi Font (company de fatigues en això de fer tesis) i tot l'equip d'infermeria del servei. També a la direcció de la Xarxa de Salut Mental pel seu suport i comprensió, i a en Gabriel Beceiro, impecable cercador bibliogràfic.

Amb la Dolors Puigdemont vam compartir els primers anys de formació com a psiquiatres i ara en compartim els records. Moltes gràcies pel teu suport sempre, moltes gràcies per ser la Dolors... i ara et toca a tu.

Pel que fa als sirgadors de la Cort Reial, amb qui he compartit neures i tertúlies vora el foc primigeni, gràcies pels consells i pels ànims. Per moltes lectures!.

In Proelio és una font constant d'inspiració. No sé com heu sortit tots tan genials. Molts dels projectes que, en la nostra ment efervescent, fa anys volíem creure possibles, han anat donant els seus fruits. Gràcies per la vostra amistat duradora, per ser els meus germans. IPV!

Gràcies, pares, perquè a vosaltres us ho dec tot, i gràcies a tota la família per ser-hi.

Finalment és imprescindible agrair a les meves filles, la Júlia i l'Anna, la paciència que han tingut amb mi els darrers mesos (no hem anat tan sovint al cine ni hem vist sèries junts, però ara hi tornarem, eh?)...

... i sobretot a tu, Isa, que ets la persona de qui he rebut el suport més ferm i infatigable. Sense tu no hauria pogut ni començar a escriure la primera paraula d'aquest treball. Tu dónes sentit a tot plegat. Gràcies!!!

---

# ÍNDEX

Llistat d'abreviatures .....	1
Abstract .....	3
Resumen .....	4
Resum .....	5
Introducció .....	7
I. Marc Teòric .....	13
1. Esquizofrènia .....	15
1.1. Característiques clíniques .....	15
1.2. Podem parlar d'etiologia? .....	16
1.3. Fisiopatologia o com es produeixen els símptomes .....	19
1.4. Història del diagnòstic d'esquizofrènia .....	21
1.5. El problema del diagnòstic .....	26
1.6. El concepte d'heterogeneïtat .....	26
2. Els deliris .....	31
2.1. Sobre la conceptualització del deliri .....	31
2.2. Perspectiva històrica en el concepte de deliri .....	35
2.3. De la definició de deliri .....	38
2.4. Deliri respecte altres creences .....	42
2.5. Classificació dels deliris .....	50
2.6. Epidemiologia dels deliris .....	54
2.7. Formació dels deliris, perspectiva històrica .....	56
2.8. Neuropsicologia: formació i manteniment dels deliris .....	66
2.9. Neurobiologia dels deliris .....	76
2.10. Deliris i neuroimatge .....	81
2.11. Deliris i resposta terapèutica .....	82
2.12. Deliris i tòxics .....	84
2.13. El paper de les emocions .....	85
2.14. Circuits del deliris segons contingut .....	88

---

---

3. Esquizofrènia i deliris .....	95
3.1. Dificultats en l'estudi .....	96
3.2. Deliris a l'esquizofrènia .....	97
3.3. Deliris i al·lucinacions .....	99
3.4. Les dimensions i els fenotips en els símptomes positius .....	106
3.4.1. Dimensions i deliris en l'esquizofrènia .....	107
3.4.2. Símptomes de primer rang de Kurt Schneider .....	108
4. L'esquizofrènia com a connectopatia .....	111
4.1. Xarxes cerebrals i <i>hubs</i> .....	112
4.2. Esquizofrènia i <i>hubs</i> .....	113
4.3. Símptomes psicòtics i xarxes cerebrals de connexió .....	114
4.4. Model de xarxa integrada de símptomes psicòtics .....	119
II. Justificació, Objectius i Hipòtesi .....	121
III. Metodologia .....	127
1. Disseny .....	129
2. Població .....	129
3. Mostra .....	129
4. Procediment .....	130
5. Protocol d'estudi .....	131
6. Instruments .....	132
7. Variables d'estudi .....	142
8. Mida de la mostra i potència estadística .....	145
9. Anàlisi estadística .....	145
10. Aspectes ètics .....	147
IV. Resultats .....	149
1. Anàlisi descriptiva .....	151
1.1. Dades sociodemogràfiques .....	151
1.2. Descripció de la malaltia .....	153
1.3. Avaluació basal .....	156
1.4. Avaluació als 6 mesos .....	163
2. Anàlisi factorial deliris .....	169

---

---

3. Classificació segons freqüència de fenotip delirant .....	173
4. Comparació grups, basal .....	176
4.1. Anàlisi bivariant .....	176
4.2. Anàlisi multivariant .....	181
5. Comparació grups als 6 mesos .....	183
6. Remissió i recuperació funcional .....	186
6.1. Influència del fenotip alienació en la remissió .....	186
6.2. Influència del fenotip alienació en la recuperació .....	188
V. Discussió .....	191
1. Dades de la mostra .....	194
2. Anàlisi factorial .....	199
3. Distribució per fenotips .....	202
4. Característiques diferencials fenotip delirant d'alienació .....	206
5. Diferències als 6 mesos .....	221
6. Remissió i recuperació funcional .....	222
7. Limitacions .....	235
8. Noves línies de recerca .....	237
VI. Conclusions .....	241
VII. Bibliografia .....	247

---



---

---

---

## LLISTA D'ABREVIATURES

ADN	Àcid desoxiribonucleic
AMPA	Àcid $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoazolepropionic
ATV	Àrea tegmental ventral
AVC	Accident vascular cerebral
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CASH	Comprehensive assessment of Symptoms and History
CNV	Copy number variants
COMT	Catecol-O-Metiltransferrassa
CDSS	Calgary Depression Scale for Schizophrenia
DI	Discapacitat intel·lectual
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders
EEG	Electroencefalograma
GABA	Àcid Gamma-aminobutíric
GAF	Global Assessment of Functioning
ICD	International Classification of Diseases
MEG	Magnetoencefalografia
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview
MHC	Major Histocompatibility Complex
NMDA	Receptor de N-metil-D-aspartat
OCS	Obstetric Complication Scale
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PET	Positron Emission Tomography
rCBF	Regional Cerebral Blood Flow
RMnf	Ressonància Magnètica Nuclear funcional
RSWG	Remission in Schizophrenia Working Group
SANS	Scale for Assessment of Negative Symptoms

---

SAPS	Scale for Assessment of Positive Symptoms
SNP	Single Nucleotide Polymorphisms
SOFAS	Social and Occupational Functional Assessment Scale
SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomography
QI	Quocient intel·lectual
TDAH	Trastorn per Dèficit d'Atenció i Hiperactivitat
TdM	Teoria de la Ment
THC	Tetrahidrocannabinol
TOC	Trastorn Obsessivocompulsiu
WAIS	Weschler Adult Intelligence Scale
YMRS	Young Mania Rating Scale

---

## ABSTRACT

Schizophrenia is a psychiatric disorder characterized by the presence of delusions and hallucinations, in addition to other emotional and cognitive symptoms, and it seems to have a causal basis related to the neurodevelopment. At a phenomenological level, schizophrenia has been characterized using clinical symptoms, constituting what has been designated as positive, negative and cognitive symptomatology. These syndromic groups however, have a very heterogeneous clinical presentation. To date, several attempts to classify schizophrenia into specific subgroups have been performed with the aim of obtaining a rough classification in terms of etiology, physiopathology, and anatomy. However, these classifications have always been performed using the three big syndromic groups, and a classification using individual symptoms has been never attempted. The study of specific symptoms may shed some light on the physiopathogenic and anatomic brain correlates, which may lead to a broader knowledge on the etiological mechanisms of schizophrenia.

**Objective:** to use the contents of the delusional symptomatology of a sample of patients with schizophrenia to characterize their phenomenological phenotypes and to study the clinical characteristics and evolution, as well as the existence and characteristics of a possible specific neuropsychological correlate.

**Methods:** Six-month prospective cohort study using a sample of patients with a diagnosis of schizophrenia hospitalized in a Psychiatric Unit. Sociodemographic information was collected, as well as clinical information on the severity of psychotic symptoms, and on the contents of delusional symptoms. Neuropsychological data were obtained through the administration of several subscales of the Weschler Adult Intelligence Scale (WAIS).

**Results:** A factor analysis of the delusions' contents yielded three separate factors which constitute three distinct phenotypes: a paranoid phenotype, an affective/strange phenotype, and an alienation phenotype. The latter is a clear-cut group that has a distinctive association with Kurt Schneider's first-rank symptoms. We selected the group of patients presenting with this phenotype, and compared them with the other patients. The results indicate that the clinical and neuropsychological characteristics, as well as the course of the disease of the alienation phenotype are distinct and separate from those of the other phenotypes. Neuropsychological tests indicate that the delusional phenotype is probably related to possible changes in the left frontoparietal regions, compensated by the hyperactivation of the right hemisphere.

**Conclusion:** A study based on a specific symptom rather than on a cluster of symptoms has allowed describing a phenotypic subgroup of patients with similar phenomenological characteristics and with a specific physiopathogenic and neurobiological background.

---

---

## RESUMEN

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico caracterizado por la presencia de delirios y alucinaciones aparte de otros síntomas de tipo emocional y cognitivo, que parece tener una base causal relacionada con el neurodesarrollo. A nivel fenomenológico se ha podido caracterizar la esquizofrenia a través de los síntomas observables, que son descritos como sintomatología positiva, negativa y cognitiva, representando una amplia heterogeneidad en su presentación clínica. Hasta ahora ha habido diferentes intentos de definir subgrupos específicos dentro del trastorno para conseguir una caracterización aproximada en términos de etiología y fisiopatología, y del posible sustrato anatómico, y estas caracterizaciones han sido básicamente siempre realizadas a partir de estos grandes grupos sindrómicos pero no a través de los síntomas por separado. Es posible que el estudio individualizado de los diferentes síntomas presentes en el trastorno puedan aportar también una información válida en cuanto a su correlato fisiopatológico y anatómico cerebral, dando pie a un mayor conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos del trastorno. **Objetivo:** Partiendo de la base del contenido de la sintomatología delirante de un grupo de pacientes con esquizofrenia, caracterizar sus fenotipos fenomenológicos de presentación y estudiar sus características clínicas y evolutivas diferenciadas, así como su posible correlato neuropsicológico. **Metodología:** Estudio de cohorte prospectivo a seis meses sobre una muestra de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia hospitalizados en una unidad de agudos, de quien se recogen los datos sociodemográficos, los datos clínicos relevantes referidas a la gravedad de los síntomas psicóticos así como al contenido de los síntomas delirantes y los datos neuropsicológicos obtenidos a través de las diferentes subescalas de la Escala de Inteligencia para Adultos de Weschler (WAIS). **Resultados:** Tras un análisis factorial del contenido de los delirios, se observa que estos se agrupan en tres factores que permiten caracterizar tres fenotipos específicos que llamamos fenotipo paranoide, fenotipo afectivo/extraño y fenotipo alienación. Este último, como subgrupo bien definido, que característicamente presenta una asociación con los síntomas de primer rango de Kurt Schneider, se toma como grupo de estudio, comparándolo con aquellos que no presentan este fenotipo. Este fenotipo delirante presenta unas características clínicas, neuropsicológicas y evolutivas diferenciadas respecto el grupo comparador (ausencia del fenotipo). Se relaciona el fenotipo delirante, a través de las pruebas neuropsicológicas, con posibles alteraciones a nivel frontoparietal izquierdo siendo compensadas con una hiperactivación hemisférica derecha. **Conclusiones:** Un estudio basado en el síntoma en concreto, más que en la agrupación de diferentes síntomas, permite caracterizar subgrupos fenotípicos de pacientes con unas características fenomenológicas similares y con un sustrato fisiopatológico y neurobiológico específico.

---

---

## RESUM

L'esquizofrènia és un trastorn psiquiàtric caracteritzat per la presència de deliris i al·lucinacions a banda d'altres símptomes de tipus emocional i cognitiu, que sembla tenir una base causal relacionada amb el neurodesenvolupament. A nivell fenomenològic s'ha pogut caracteritzar l'esquizofrènia a través dels símptomes observables, que són descrits com a simptomatologia positiva, negativa i cognitiva, representant una àmplia heterogeneïtat en la seva presentació clínica. Fins ara hi hagut diferents intents de definir subgrups específics dins del trastorn per tal d'aconseguir una caracterització aproximada en termes d'etiologia i fisiopatogènia i del possible substrat anatòmic, i aquestes caracteritzacions han estat bàsicament sempre realitzades a partir d'aquests grans grups sindròmics però no a través dels símptomes per separat. És possible que l'estudi individualitzat dels diferents símptomes presents en el trastorn puguin aportar també una informació vàlida pel que fa al seu correlat fisiopatogènic i anatòmic cerebral, donant peu a un coneixement més ampli dels mecanismes etiopatogènics del trastorn. **Objectiu:** Agafant com a base els continguts de la simptomatologia delirant d'un grup de pacients amb esquizofrènia, caracteritzar-ne els fenotips fenomenològics de presentació i estudiar-ne les característiques clíniques i evolutives diferenciades, així com el seu possible correlat neuropsicològic. **Metodologia:** Estudi de cohort prospectiu a sis mesos sobre una mostra de pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia hospitalitzats en una unitat d'aguts, de qui es recullen les dades sociodemogràfiques, les dades clíniques rellevants referides a la gravetat dels símptomes psicòtics així com al contingut dels símptomes delirants i les dades neuropsicològiques obtingudes a través de les diferents subescales de la Escala d'Intel·ligència per adults de Weschler (WAIS). **Resultats:** Després d'una anàlisi factorial del contingut dels deliris, s'observa que aquests s'agrupen en tres factors que permeten caracteritzar tres fenotips específics que anomenem fenotip paranoide, fenotip afectiu/estrany i fenotip alienació. Aquest darrer, com a subgrup ben definit, que característicament presenta una associació amb els símptomes de primer rang de Kurt Schneider, s'agafa com a grup d'estudi, comparant-lo amb aquells que no presenten aquest fenotip. Aquest fenotip delirant presenta unes característiques clíniques, neuropsicològiques i evolutives diferenciades respecte el grup comparador (absència del fenotip). Es relaciona el fenotip delirant, a través de les proves neuropsicològiques, amb possibles alteracions a nivell frontoparietal esquerres i compensacions amb hiperactivació hemisfèrica dreta. **Conclusions:** Un estudi basat en el símptoma en concret, més que en l'agrupació de diferents símptomes, permet caracteritzar subgrups fenotípics de pacients amb unes característiques fenomenològiques similars i amb un substrat fisiopatogènic i neurobiològic específic.

---

---

---

# INTRODUCCIÓ

---





Quan un intenta aproximar-se al món de les idees i les creences, tant aquelles que són pròpies com aquelles que són alienes, i tant les que només són pensades o bé les que arriben a ser manifestades, ràpidament se n'adona com n'és de difícil assolir un grau fiable de coneixement.

La capacitat de pensar, aquella que d'entrada ens ha permès ser conscients de la pròpia consciència i que de retruc ens ha conduït, de la mateixa manera que a fer-nos únics i diferents, a ser un més entre els altres i socialitzar-nos, i que en definitiva ens permet ser i estar, també pot ser el contrari de tot això, i ens pot conduir a dissoldre'ns en la pròpia consciència, a aïllar-nos dels altres, a deixar de ser un més.

Potser no és possible donar una definició única al terme idea, i la subjectivitat a què estem sotmesos encara ens fa més difícil donar-ne una per a les creences (n'hi pot haver tantes com persones), però en tot cas aquestes idees, aquestes creences, són el que ens caracteritza, ens perfila, ens fa ser com som. Les idees conformen el nostre pensament, i aquest pensament és el que ens dóna consciència. Antonio Damasio ens explica com el cervell, a través de les emocions i els sentiments, arriba a les idees i confecciona el jo (1). I aquest jo, en la seva interacció amb altres "jos", és el que dóna sentit de realitat.

Quan la idea (o la creença) està malalta, es perd el contacte amb la realitat, apareix el trastorn, la malaltia. Hi ha moltes disciplines encarregades de l'estudi de les idees. I de les encarregades de l'estudi (i prevenció i tractament) de la idea malalta, la psiquiatria en seria la disciplina mèdica. En aquest cas es parlarà de malalties mentals, tot i que, tal com comenta Manuel Valdés al seu llibre "La arquitectura de la psiquiatria" de 2016 (2), no queda clar si les disfuncions de l'activitat psíquica generada pel cervell poden rebre el qualificatiu de malalties mentals perquè moltes de les alteracions relacionades amb aquesta "idea malalta" no ho són i per aquest motiu es parla de "trastorns". Trastorns, a la seva vegada, que alguns anomenen "mentals" i d'altres anomenen "psíquics". Tenint en compte que, i encara seguint a Valdés, *"Mental y psíquico no son términos intercambiables: la mente acostumbra a definirse como el conjunto de contenidos simbólicos que vertebran la identidad personal (autoconsciencia), mientras que la actividad psíquica incluye procesos, aprendizajes y experiencias que modifican el cerebro sin requerir el concurso de la mente"*. (2)

---

Aquest és un treball que intenta aproximar-se a aquest món de les idees o les creences malaltes (o trastornades, si seguim a Valdés), és a dir, al que els que s'han dedicat a l'estudi d'aquesta "activitat psíquica" (o mental?) han donat el nom de deliri. Tot i l'ambigüitat que se li suposa al terme. En aquest sentit, Antonio Colodrón prefereix el terme "delusión" pel que suposa d'avanç conceptual, tot i que sigui poc acceptat entre nosaltres: mentre que deliri faria més referència a un trastorn de la consciència i un trastorn global de l'experiència viscuda (delírium...), delusió (si se'm permet la traducció), seria la convicció delirant, la idea delirant que suposa un canvi radical en el significat de la realitat (3). Sens dubte, d'acord amb Colodrón, aquest darrer seria el terme més adequat, però durant tot el treball es farà servir el terme deliri per ser el que per comú acord tothom ha utilitzat sempre en el nostre medi.

I és que el deliri no deixa de ser una de les màximes expressions d'allò que es va mal anomenar "bogeria", el que defineix la malaltia psiquiàtrica per excel·lència, que d'entrada es pensa com a única, però que es manifesta amb múltiples formes. I d'entre elles en l'esquizofrènia, un dels altres elements centrals d'aquest treball.

Tot i la seva llarga història com a terme rellevant en psicopatologia (més de 3 segles), i la conceptualització "d'inici" de Jaspers, la comprensió que tenim del deliri encara ara és escassa, tant per les dificultats a l'hora de definir-lo, com pel fet que és un fenomen que apareix en diferents trastorns, amb més d'un possible mecanisme fisiopatogènic de formació.

En aquesta tesi es farà, també i necessàriament, una aproximació al concepte d'esquizofrènia, tant des d'una perspectiva històrica (els darrers dos segles han estat importants tant en la seva conceptualització com, potser també, en la seva "complexització"), com de diagnòstic, i es parlarà de la seva unió al concepte d'heterogeneïtat que arrossega des de fa temps i que s'expressa a molts nivells. Així, el propi concepte d'esquizofrènia va molt lligat a una visió complexa de trastorn (n'hi ha que la neguen). Com a trastorn del cervell (aquell òrgan que pensa) cal parlar de trastorn del pensament, però també trastorn de la percepció, trastorn de la consciència d'un mateix... Això complica el diagnòstic, dificulta la seva categorització (potser l'hem d'entendre de forma més dimensional: hi ha un percentatge de població sana que té símptomes perceptius atenuats o pensament paranoide) (4), i impedeix o dificulta la seva descripció com a malaltia de la manera en què estem acostumats a descriure qualsevol altra malaltia de les que (mal)anomenem "orgàniques". I a través de l'esquizofrènia s'arribarà a la seva màxima

---

---

expressió fenomenològica que, junt amb les al·lucinacions i el símptomes negatius, són els deliris.

Es parlarà, doncs, sobretot, dels deliris, per intentar explicar l'esquizofrènia des d'un dels símptomes característics, nuclears, del trastorn. Un dels símptomes que, junt amb les al·lucinacions, fan perdre el contacte amb la realitat als individus que els pateixen. Des de sempre hem explicat la malaltia subtipificant-la segons l'aparició dels símptomes (positius o negatius), segons el seu curs o segons el pronòstic, però potser no ens hem aturat suficientment a explicar-la directament des d'un dels seus símptomes principals i de com aquest s'expressa. Hi haurà per tant una revisió més o menys extensa del terme deliri.

L'estructura de la tesi consta d'un marc teòric centrat en els temes de rellevància per aquesta tesi, que conduiran a una justificació, amb definició dels objectius i hipòtesi de treball, una descripció de la metodologia utilitzada en l'estudi, presentació de resultats i discussió teòrica i conclusions finals.

El marc teòric consta de quatre capítols de contingut clínic que permetin contextualitzar l'estat actual dels temes centrals del treball: es comença parlant del trastorn, l'esquizofrènia, per passar a parlar de forma àmplia d'un dels seus símptomes, els deliris, i a continuació tornar des d'aquests deliris de nou cap el trastorn i veure'ls dins del context de l'esquizofrènia, junt amb la resta de símptomes positius, i d'aquests, sobretot les al·lucinacions. Finalment es farà un repàs de la visió actual del trastorn des del punt de vista de l'alteració de xarxes cerebrals interconnectades, necessari per donar peu a un dels aspectes de la discussió. En tots els casos es tracta d'una revisió actualitzada que permetrà donar raó als objectius del treball: caracteritzar diferents fenotips clínics dins de l'esquizofrènia segons el contingut de la seva simptomatologia delirant, trobar-ne un que estigui ben delimitat i estudiar-ne les característiques diferencials tant pel que fa a la seva expressió com a la seva evolució.

Per acabar, parlava al principi de la dificultat per assolir un grau fiable de coneixement. Aquesta tesi és un intent de donar certa explicació (humil, fregant-la només o potser només albirant-la de molt lluny) al fenomen dels deliris des del trastorn que millor els representa: l'esquizofrènia.



---

# I. MARC TEÒRIC

---



## 1. ESQUIZOFRÈNIA

L'esquizofrènia és un trastorn mental sever caracteritzat per la presència de deliris i al·lucinacions a banda d'altres símptomes de tipus emocional i cognitiu (5, 6), i que produeix un efecte important tant en els individus que la pateixen i la seva família, com en la resta de la societat, essent considerada una de les malalties que provoquen més incapacitats (7). La seva etiologia, epidemiologia i nosologia són motiu de constant debat (8, 9).

Està present en un 0,7 % de la població mundial, que en una estimació del 2005 suposaria uns 48 milions de persones (10). D'aquests, més d'un 50% tenen problemes psiquiàtrics intermitents però de llarg recorregut i un 20% tenen símptomes crònics i incapacitat (11). Almenys un 80-90% dels individus afectats tenen una situació de manca de feina (12) i es calcula que la seva esperança de vida està reduïda entre 10 i 20 anys (13).

Per altra banda, pel que fa als costos que suposa, es calcula, a Anglaterra, que són d'uns 11,8 bilions de lliures a l'any, un terç dels quals dedicats a la cura de salut i social, tant hospitalària com comunitària, tot i que a Espanya els costos directes per esquizofrènia són de fins a 10 vegades inferiors als referits a d'altres països europeus com el Regne Unit, tenint en compte que els costos atribuïbles a càrrega familiar suposen el 70% dels costos totals atribuïbles a aquest trastorn (14,15,16).

En definitiva, l'esquizofrènia és una síndrome conductual i cognitiva complexa i heterogènia, que sembla que té el seu origen en una alteració en el desenvolupament cerebral causada per factors genètics o ambientals, o ambdós (17).

### **1.1 Clínica**

L'esquizofrènia, té una presentació psicopatològica diversa: la característica central és la presència de símptomes positius (deliris i al·lucinacions, trastorns formals del pensament...), símptomes negatius (manca de motivació, al·lògia, aïllament social...) i deteriorament cognitiu (pitjor rendiment en moltes funcions cognitives, tot i que hi ha una alta variabilitat individual) (18). Els símptomes positius normalment tendeixen a

---



reaparèixer i remetre tot i que alguns pacients solen tenir símptomes residuals duradors. Els símptomes negatius i cognitius tendeixen a ser crònics i estan associats amb efectes a llarg termini en la funció social. El primer episodi sol ocórrer a l'adolescència tardana o primera joventut, però normalment està precedit per una fase prodròmica, i en alguns casos amb deterioraments premòrbids en el funcionament social o cognitiu (19).

## **1.2 Podem parlar d'etiologia?**

Fins ara els esforços per a trobar una causa que expliqui la síndrome esquizofrènica han estat múltiples. En aquest sentit, durant tot aquest temps a l'esquizofrènia se li han atribuït múltiples mecanismes biològics, psicològics i interpersonals, que inclourien la *degeneració psicològica* de Kraepelin el 1896 i el *trastorn metabòlic* també de Kraepelin, una *neurotoxina hipotètica anomenada toxina X* per Jung (1907), una *debilitat en l'associació* de Bleuler (1911), la *malaltia infecciosa aguda* de Menninger (1927), les *deficiències en el metabolisme de la glucosa* de Sakel (1935), les *interaccions socials a doble cec* de Bateson (1956), la *victimització del nucli familiar i/o la societat* a nivell ampli de Laing (1959), una *metilació anormal de les catecolamines* de Bourdillon et al. (1965), la *disfunció dopaminèrgica* de Snyder (1974), la *vulnerabilitat genètica* de Kety et al. (1976), el "*synnaptic slippage*" de Meehl (1990), la *lateralització atípica del llenguatge* de Crow (1990), la *desconnexió funcional dels lòbuls prefrontals i parietal* de Frinston i Frith (1995), el *trastorn lipídic de la membrana* de Horrobin (1996), i les *alteracions de la regulació del salience (prominència en català? es mantindrà el terme en anglès durant tot el treball)* de van Os el 2009 (20).

### **1.2.1 Des de l'estructura**

Sigui com sigui, tot i la manca d'una causa etiològica concreta pel trastorn, a mesura que s'avança en la recerca, la comprensió d'aquest millora i cada vegada hi ha més evidència que l'esquizofrènia pot tenir múltiples causes biològiques que es manifesten amb símptomes psicològics similars (21). Així, la malaltia s'ha associat a un conjunt de 'lesions' subtils que poden ser captades per morfometria (22), neuroimatge (23), electrofisiologia (24) i amb proves cognitives (25) molt abans que la malaltia es manifesti, i semblen estar determinades tant per una predisposició genètica com per influències ambientals.

---

Molts estudis avalen els dèficits en el volum cerebral i en el rendiment cognitiu en una àmplia gamma de tasques en malalts amb esquizofrènia donant suport a la hipòtesi que en la seva fisiopatogènia existeixen mecanismes que determinen una progressió d'aquest trastorn (26). L'acceleració relacionada amb l'edat del declivi en l'àrea prefrontal i del gruix cortical temporal en els malalts no medicats suggereix un procés neuroprogressiu, almenys en algunes regions del cervell (27). Així mateix, l'aprimament cortical lentament progressiu de l'escorça parietal superior relacionat amb l'edat i les anomalies volumètriques estriatals no relacionades amb l'edat fan pensar en la presència de diferents processos patològics amb diferents conseqüències estructurals en aquestes regions (28). Algunes localitzacions geogràfiques de la disminució de la substància grisa estan relacionades amb els símptomes psicòtics tant positius com negatius (29). Per altra banda, el deteriorament de la qualitat de vida en pacients amb esquizofrènia es relaciona amb els canvis microestructurals en una extensa xarxa cerebral, el que suggereix que la qualitat de vida es pot utilitzar com un marcador biopsicosocial global (30). Aquestes troballes han facilitat el marc teòric que sustenta la hipòtesi que l'esquizofrènia és una malaltia neurodegenerativa (31).

### **1.2.2 Des de la complexitat de la genètica**

Hi ha molts estudis que en el darrer mig segle han mostrat que els factors genètics contribueixen de forma substancial, tot i que no de forma exclusiva, a la causa subjacent de l'esquizofrènia (32). I en els darrers anys això ha millorat amb la contribució dels variants ADN específics i els diferents tipus d'al·lels de risc.

En aquest sentit, a la dècada dels 60 els investigadors ja teoritzaven sobre el fet que l'esquizofrènia és altament poligènica (33) i en l'actualitat, amb els estudis d'associació genòmica àmplia, s'han distingit més de 100 *loci* genètics diferents així com els efectes que generen, suggerint una presència de polimorfismes de nucleòtids únics (9, 32). Així mateix s'han identificat 11 variants de còpia (CNV en les sigles en anglès per a *copy number variants*) que individualment confereixen un elevat risc d'esquizofrènia (34).

A més a més, el risc genètic sembla ser altament pleiotròpic (un gen o al·lel pot afectar a múltiples trets fenotípics aparentment no relacionats) (35), tot i que, en absència de límits clars entre els trastorns en els estudis clínics, semblaria que hi ha mecanismes de solapament i que les categories diagnòstiques existents podrien no ser les millors per a

una estratificació adequada de casos de cara a la recerca de causes del trastorn i la seva patogènesi.

Tot i així, malgrat la manca d'explicació encara del risc genètic a nivell de l'ADN per l'esquizofrènia, sembla que hi ha signes de convergència cap a una situació de processos biològics plausibles, identificant indels, mutacions, CNVs i SNPs (sigles per a *single-nucleotide polymorphisms* en anglès) de gens que codifiquen una sèrie de proteïnes sinàptiques que inclouen components de la proteïna de la densitat postsinàptica i membres de la família de proteïnes del canal de calci voltatge dependent (36).

També cal destacar el paper de la neuroimmunologia en el trastorn: gràcies a estudis d'associació genòmics amplis de l'esquizofrènia, es té coneixement de l'associació significativa amb variants altament correlacionades del complex major d'histocompatibilitat (MHC, *major histocompatibility complex* en les sigles en anglès). Aquest *locus* conté molts gens que no estan implicats amb la funció immune, però semblaria que, segons estudis preliminars, les variants associades amb l'esquizofrènia també estan enriquides per regions genòmiques de fora del MHC, que estarien potencialment implicades en la immunitat adquirida (9). Aquestes troballes anirien a favor dels estudis epidemiològics i clínics que impliquen processos immunes i inflamatoris en diversos estadis dels trastorns psiquiàtrics (37, 38).

### **1.2.3 Des de l'ambient**

Tal com s'ha anat comentant, durant les darreres tres dècades el paradigma per entendre les contribucions de l'ambient sobre l'esquizofrènia ha estat la hipòtesi del neurodesenvolupament, que ha dirigit l'atenció cap a factors de risc per l'esquizofrènia que afecten al neurodesenvolupament inicial durant l'embaràs i que serien condicions tals com l'estrès maternal (39), les infeccions maternals (40), les deficiències nutricionals (41), el retard de creixement intrauterí i les complicacions durant el part (42).

També, com a factors psicosocials, s'han trobat altes taxes d'esquizofrènia entre individus nascuts al final de l'hivern o principi de l'estiu (43), en aquells nascuts en ciutats (44), o en individus amb pares grans (45). Els factors socioeconòmics (46), la immigració (47) i els problemes durant la infància (48) també han estat assenyalats com a factors de risc. Altres factors de risc assenyalats serien l'ús del cànnabis amb alt contingut en THC durant

---

l'adolescència (49), traumatismes cranials (50), epilèpsia (51), malalties autoimmunes (52) i infeccions greus (53).

Totes aquestes troballes suggereixen que l'esquizofrènia podria ser concebuda com a un més en un espectre d'evolucions clíniques (autisme, TDAH, DI, epilèpsia) que són resultat d'una disrupció en el cervell que es desenvolupa induïda per factors genètics o ambientals, o ambdós (17). Tot i que cal ser cauts a l'hora de fer aquestes afirmacions perquè l'epidemiologia encara no és capaç de distingir entre l'autèntica causalitat i la simple associació, tot i que a través de l'epigenètica podem començar a intuir com interactua l'ambient amb la genètica.

### **1.3 Fisiopatologia o com es produeixen els símptomes**

Hi ha molts estudis neuropatològics i de neuroimatge cerebral que han intentat relacionar les manifestacions de l'esquizofrènia amb funcions i estructures alterades de regions i circuits específics del cervell (54). Alguns aspectes del trastorn s'han associat amb neurobiologia específica subjacent i hi ha moltes línies d'evidència que impliquen el còrtex prefrontal amb dèficits cognitius específics (55, 56).

No obstant, hi ha reducció de matèria grisa i anormalitats a la matèria blanca en moltes altres regions cerebrals i circuits dels pacients. Així hi ha reducció de matèria grisa temporal que progressa amb el trastorn (57) i sembla que va associat amb el tractament antipsicòtic (58). Tot i que pacients que no han rebut tractament antipsicòtic també mostren reduccions del volum cerebral, especialment al nucli caudat i al tàlem (59).

Sigui com sigui, no s'han pogut identificar, tot i els múltiples estudis, anomalies anatòmiques o funcionals específiques per al trastorn (54) probablement degut a la complexitat i l'heterogeneïtat de la psicopatologia i les discapacitats cognitives associades, així com a l'absència de límits clars que separin l'esquizofrènia d'altres trastorns o inclús de la salut.

Per altra banda, hi ha evidència suficient, a través d'estudis farmacològics (agonistes dopaminèrgics) i de neuroimatge cerebral, de la relació d'una disfunció de la neurotransmissió dopaminèrgica amb els símptomes psicòtics com ara les al·lucinacions i els deliris, símptomes que, tot i que majoritàriament es descriuen com a característics de

---

l'esquizofrènia, també estan presents en altres trastorns psiquiàtrics (60). A més a més, altres estudis demostren que la disfunció dopaminèrgica no pot explicar totes les característiques clíniques del trastorn. També la funció glutamatèrgica estaria aquí implicada, contribuint en el procés biològic que subjau en algun dels símptomes, sobretot en aquells relacionats amb la disfunció cognitiva (61). Una teoria és que la disfunció glutamatèrgica en l'esquizofrènia està relacionada amb una disfunció a les interneurons parvalbumina positives del còrtex cerebral i l'hipocamp, que són sensibles a alteracions en els receptors NMDA del glutamat (56). Aquestes neurones sincronitzen el tret de les neurones piramidals, necessàries per a una apropiada funció cognitiva: una disfunció en aquesta població de neurones podria comportar els dèficits cognitius de l'esquizofrènia (62).

Els avenços en la genètica humana han donat suport a la importància d'una bona sintonització de la transmissió sinàptica en l'esquizofrènia, sobretot a les sinapsis dopaminèrgiques i glutamatèrgiques (9), tot i que hi ha un buit important entre la genètica i el coneixement molecular: sabem que hi ha gens específics implicats en la funció sinàptica (que codifiquen els receptors dopaminèrgic i glutamatèrgic i les proteïnes implicades) però no tenim dades sobre les etapes de desenvolupament, les regions cerebrals i els circuits en què les molècules poden tenir un rol en la patogènesi.

Almenys hi ha dos tipus de mecanismes implicats en l'esquizofrènia (17):

1. El desenvolupament i el manteniment de la funció sinàptica normal depèn d'un ampli nombre de vies moleculars que seran afectades per molts factors ambientals mentre el cervell es desenvolupa.
2. Les cascades associades a l'estrès, particularment aquelles que impliquen processos inflamatoris i estrès oxidatiu, modulen el desenvolupament i manteniment de la connectivitat sinàptica.

Així, la micròglia (cèl·lules gials que mediatitzen la inflamació cerebral) estan implicades en el manteniment i el deteriorament sinàptic, particularment en la poda sinàptica durant l'adolescència (63, 64, 65), i el MHC classe I i el sistema complementari han estat implicats en la plasticitat cerebral (65, 66, 67, 68, 69). A més a més les interneurons parvalbumina positiva són particularment sensibles a l'estrès oxidatiu (70, 71), i l'estrès oxidatiu també causa dèficits en la mielinització (72).

---

Resumint, la neurobiologia de l'esquizofrènia es manté poc coneguda, tot i que, en vista dels estudis abans descrits, hi ha evidència clara que (17):

- A la gènesi dels símptomes psicòtics hi intervindria una disfunció de la neurotransmissió dopaminèrgica i que els símptomes negatius i cognitius estarien relacionats amb anormalitats en l'assenyalament glutamatèrgic.
- Algunes àrees cerebrals han estat lligades a disfuncions cognitives específiques (còrtex prefrontal amb deteriorament de la memòria de treball), però també hi podrien estar implicades altres àrees.
- La presència d'alteracions en la funció sinàptica podria conduir a anomalies en la connectivitat neuronal, possiblement a través d'efectes en les interneurons, tot i que encara no se sap la naturalesa, la localització i el moment d'aquests esdeveniments.
- La progressió cap a l'esquizofrènia pot ser disparada per exposicions ambientals postnatsals (que podrien ser modulades per factors genètics i factors ambientals en el desenvolupament primerenc), i en alguns casos, també per mecanismes inflamatoris i oxidatius.

Més endavant en aquest treball, es parlarà dels mecanismes cognitius que originen els símptomes positius, aspecte central de la tesi.

#### **1.4 Història del diagnòstic d'esquizofrènia. De Kraepelin (i abans) al DSM-5**

Els conceptes diagnòstics juguen un paper important en l'atenció i el tractament dels pacients amb esquizofrènia, però també en la recerca, interessada en identificar factors de risc i mecanismes etiològics. La complexitat del seu concepte és deguda a la complexitat de trastorn per si mateix i a la debilitat inherent del seu diagnòstic, que es basa en l'assumpció d'un procés de la malaltia encara no del tot establert: la patologia funcional i estructural encara no és ben coneguda, sense marcadors biològics validats o tests diagnòstics objectius (73). Aquesta dificultat s'ha anat trobant al llarg de la seva història com a entitat nosològica amb una evolució complexa.

A continuació hi ha un repàs de l'evolució del diagnòstic al llarg del temps.

### **1.4.1 Orígens, Kraepelin, Bleuler**

El concepte d'esquizofrènia és relativament nou. A mitjans del segle XIX els psiquiatres europeus van començar a descriure uns trastorns de causa desconeguda que afectaven als joves i que generaven un deteriorament progressiu. Va ser estudiat com a "*Démence précoce*" per Morel a França o "*Adolescence insanity*" per Clouston a Escòcia. En aquells moments també s'havia descrit la Síndrome catatoniforme per Kahlbaum i l'Hebefrènia per Hecker, a Alemanya (73).

**Emil Kraepelin (1856-1926)** va integrar totes aquestes variants clíniques en una sola entitat sota el nom de "*Dementia praecox*". En aquell moment Kraepelin ja va assumir la diversitat de la presentació clínica del trastorn, articulant nou diferents formes clíniques (la simple, l' hebefrènica, la depressiva, la circular, l'agitada, la periòdica, la catatònica, la paranoide i l'esquizofàsia). Tot i que no hi havia unes característiques identificables centrals de confiança per al trastorn, Kraepelin insistia que en cadascuna de les formes clíniques es trobaven les mateixes alteracions fonamentals, que eren el dèficit cognitiu i la disfunció executiva que es manifestaven clarament en els estadis terminals de la malaltia. La seva definició del trastorn es basava en l'observació dels pacients i mai va donar uns criteris diagnòstics o uns símptomes patognomònics per aquesta, tot i que esperava que la validació del diagnòstic vindria a través de la neuropatologia, la fisiologia i la neuroquímica cerebrals (73).

Tot i que en principi havia fet una aproximació categorial dels diagnòstics psiquiàtrics, al final de la seva carrera, a principis del segle XX, va aproximar-se a una visió més dimensional dels diagnòstics, proposant tres registres psicopatològics jeràrquicament estructurats (afectius, esquizofrènics i encefalopàtics) que es recombinarien entre ells de manera que produïrien les diferents síndromes dels trastorns mentals (73).

**Eugen Bleuler (1857-1939)** va modificar la idea de Kraepelin afegint al concepte expressions clíniques que no evolucionaven cap a un deteriorament. Ell va forjar el terme d'Esquizofrènia per a substituir el de demència precoç i considerava que aquesta no era una malaltia en sentit estricte sinó un conjunt de malalties i que s'hauria de parlar "d'esquizofrènies" en general. Va introduir també una distinció entre símptomes bàsics o obligatoris (que serien les "A" de Bleuler: manca d'associació en el llenguatge, ambivalència, autisme), i símptomes accessoris o suplementaris, que són els que ara anomenem símptomes positius (deliris i al·lucinacions). També estava en desacord amb la

---

---

subcategorització en paranoide, catatònica, hebefrènica i simple per no ser entitats nosològiques “naturals” i perquè l’esquizofrènia hauria de ser un concepte molt més ampli (73).

#### **1.4.2 Post-Kraepelin, post-Bleuler**

Posteriorment, psiquiatres europeus i americans van proposar més subclassificacions nosològiques dins de l’ampli fenotip d’esquizofrènia, com ara el trastorn esquizoafectiu de Kasanin el 1933 o les psicosis esquizofreniformes de Langfeld el 1956 (73).

**Kurt Schneider**, el 1950, va proposar els anomenats “criteris de primer rang” per a l’esquizofrènia, nou grups de manifestacions psicòtiques que tenien un pes decisiu en el diagnòstic de la malaltia: pensament sonor, veus que discuteixen amb el pacient, veus que comenten les accions del pacient, experiències d’influència sobre el cos, robatori del pensament, inclusió del pensament, difusió del pensament, percepció delirant i experiències referides a sentiments i impulsos causats per un agent extern (74).

**Karl Leonhard**, en un intent d’agrupar les psicosis en base a la localització del dany cerebral presumible, va elaborar una classificació de les psicosis “endògenes” que se separava força de la nosologia de Kraepelin i Bleuler. Ell es va basar en els signes objectius del trastorn així com en el seu curs, l’evolució i història familiar de la psicopatologia, per a diferenciar tres grups: les esquizofrènies sistemàtiques (parafrènies, hebefrènies i catatonies), les no sistemàtiques o atípiques (parafrènia, catafàsia i catatonía periòdica) i el grup de psicosis cicloides (psicosis d’ansietat-felicitat, psicosis de motilitat i psicosis confusionals). Era una manera de repartir l’espectre de l’esquizofrènia d’una altra manera (75).

#### **1.4.3 Concepte d’espectre esquizofrènic**

La noció d’un contínuum o espectre en els fenotips relacionats amb l’esquizofrènia s’origina en l’observació de que tendeixen a trobar-se molts trastorns diferents en els parents biològics de moltes persones amb esquizofrènia (76).

Així, el terme “esquizotípia”, introduït per **Rado** el 1960 (77) i per **Meehl** el 1962 (78), descriu una personalitat caracteritzada per anhedònia, ambivalència, rebuig social, distorsió de la imatge corporal, “lliscament” cognitiu i aberracions sensorials, vestibulars o

---



cinestèsiques. Aquests constructes es van afegir després a la categoria dels DSM de trastorn de personalitat esquizotípic, que es considera central en el concepte d'espectre.

Així, es consideraria un contínuum que inclouria: l'esquizofrènia "típica", els trastorns de personalitat esquizotípic i esquizoide, el trastorn esquizoafectiu tipus depressiu, altres trastorns psicòtics no afectius (esquizofreniforme, psicosi atípica) i els trastorns psicòtics afectius (73).

#### **1.4.4. Més classificacions**

Posteriorment a tot això, hi ha hagut diversos intents de subclassificar o subtipificar l'esquizofrènia.

Així, **TJ Crow**, el 1980, va proposar una subclassificació de l'esquizofrènia basada en la presència de simptomatologia positiva o negativa (79): **La positiva**, o tipus I, que estaria caracteritzada per al·lucinacions, deliris i trastorns formals del pensament amb una proposada disfunció dopaminèrgica subjacent, i **la negativa** o tipus II, que es caracteritzaria per l'aïllament social, amotivació, aplanament afectiu i pobresa de llenguatge, que estaria associada amb anormalitats estructurals cerebrals. **Andreasen i Olsen** van fer criteris i escales per als símptomes positius (SAPS) i negatius (SANS) (80). Tot i que en principi eren grups exclusius, posteriorment es va reemplaçar per "dimensions" positives i negatives, de manera que els dos tipus de símptomes podien passar conjuntament en un mateix individu.

Per altra banda, **Carpenter**, el 1988, va proposar un subtipus d'esquizofrènia caracteritzat per símptomes primaris negatius persistents que no podien ser considerats com a secundaris a cap altra psicopatologia (81). Se la va anomenar "**Esquizofrènia deficitària**" i es va hipotetitzar que era una malaltia diferent dins de l'espectre de la malaltia

Posteriorment els estudis estadístics d'anàlisi factorial (basats en els resultats de diferents escales de valoració dels símptomes: SANS/SAPS, PANSS, BPRS...) han donat altres mètodes de classificació. Un d'ells seria el model de l'**estructura de tres factors**, que estaria compost per un primer factor que seria el dels símptomes negatius, un de segon que seria el dels deliris i les al·lucinacions i finalment el tercer que seria el corresponent a alteracions del llenguatge (82). L'altre model correspon al dels **5 factors** de McGrath (positiu, negatiu, desorganitzat, afectiu i d'inici precoç) (83).

---

#### **1.4.5. Les classificacions diagnòstiques actuals**

Més enllà de les possibles controvèrsies referents a la seva validesa i utilitat, i gràcies a tots els estudis portats a terme fins ara, actualment comptem amb dos classificacions diagnòstiques, el DSM-5 (84) i el ICD-10 (85), que amb petites diferències, ens donen l'abast actual de les possibilitats de diagnòstic d'aquesta malaltia tan heterogènia en origen, presentació, curs i tractament (73).

**DSM:** Mentre que la psiquiatria europea, d'alguna manera, mai va abandonar els conceptes nosològics i l'escola diagnòstica formulats per Kraepelin, als Estats Units durant molt temps hi va haver un predomini de la psiquiatria psicodinàmica. Però això va acabar cap als anys 70, amb el que es va anomenar la "revolució neo-Kraepeliniana" (86). Això va conduir a una reformulació en el desenvolupament dels criteris diagnòstics, intentant reflectir la nosologia categorial de Kraepelin, reformulació que es va fer evident en la tercera edició del DSM, on va haver-hi una clara reconceptualització dels trastorns psiquiàtrics, i particularment de l'esquizofrènia. Els posteriors DSM són hereus d'aquests canvis.

**ICD:** Els guanys en fiabilitat i reproductibilitat de l'avaluació diagnòstica basada en criteris, va fer que en la 10<sup>a</sup> revisió de la Classificació Internacional de malalties s'adoptés una aproximació similar en la part de la classificació destinada a les malalties mentals (que a la vegada va estimular el desenvolupament del DSM-IV).

Els criteris diagnòstics per l'esquizofrènia de tant una com altra classificació pretenen, en global, aconseguir almenys tres objectius: identificar grups de pacients amb àmplia presentació similar clínica i de pronòstic, facilitar el diagnòstic precoç i la decisió pel que fa al tractament, i definir una categoria diagnòstica heretable homogènia per a la recerca genètica o d'altre tipus. Mentre que els dos primers propòsits s'han assolit, pel que fa al tercer encara sembla remot.

## **1.5 El problema del diagnòstic en Esquizofrènia**

Tal com ja s'ha dit, la manca de marcadors biològics i proves diagnòstiques específiques per la malaltia en la majoria dels trastorns psiquiàtrics, fa que el diagnòstic estigui basat en l'anamnesi i l'exploració psicopatològica.

En aquest sentit, doncs, l'esquizofrènia, com la majoria dels diagnòstics psiquiàtrics, és encara un concepte sindròmic. L'ús de criteris operacionals, com ara els del DSM-5 (84) o els de la ICD (85), han aportat una aproximació força fiable als diagnòstics psiquiàtrics clínics. No obstant, assumir que les síndromes clíniques definides a través d'aquests criteris representen entitats mèdiques vàlides amb diferents causes subjacents i una patogènesi concreta és vist cada vegada més com un tema controvertit (87, 88).

Així, els diagnòstics psiquiàtrics tenen la característica inusual de ser simultàniament o massa amplis o massa restrictius (89). Per una banda, els individus amb un diagnòstic d'esquizofrènia varien molt pel que fa als símptomes predominants, a la resposta al tractament, al curs i a l'evolució. No obstant, els intents de resoldre aquesta heterogeneïtat en subtipus vàlids han fallat repetidament. Per altra banda, molts diagnòstics psiquiàtrics tenen símptomes en comú, i els límits entre el que és esquizofrènia i altres trastorns són indistints, com ho són els límits entre el trastorn i la salut. És destacable que símptomes psicòtics, com ara les al·lucinacions o el pensament paranoide, es poden trobar d'una forma atenuada en un 5-8% de la població sana (90) el que porta a suggerir que es podrien reemplaçar o millorar els mètodes categorials existents per una aproximació dimensional al diagnòstic i a la classificació (8, 91).

## **1.6 El concepte d' heterogeneïtat en l'esquizofrènia**

Les persones que pateixen esquizofrènia varien substancialment pel que fa a la presentació dels seus símptomes, la resposta al tractament, l'impacte de la malaltia a nivell funcional i als correlats biològics (92). Com s'ha vist abans, Bleuler (1908), que de fet va ser qui va inventar-se el terme, veia l'esquizofrènia com un grup de trastorns més que una entitat nosològica única. Hi ha hagut, des de llavors, una discussió gairebé continuada sobre si aquesta heterogeneïtat reflecteix múltiples trastorns dins d'una síndrome clínica

---

---

o bé si són variacions individuals dels efectes d'un trastorn únic. S'han arribat a descriure tres models fisiopatològics possibles per l'esquizofrènia: 1. Esquizofrènia com a malaltia única en què la fisiopatologia causa diversos complexos simptomàtics, 2. Esquizofrènia com a síndrome que conté diferents malalties, per les que cada fisiopatologia causa múltiples complexos simptomàtics i 3. Esquizofrènia com a entitat que conté molts complexos simptomàtics i cada complex té la seva pròpia fisiopatologia (93). El primer model assumeix que l'esquizofrènia és un trastorn homogeni i que és la manifestació d'un procés patològic únic: no obstant hi hauria d'haver relacions úniques entre la implicació patològica de regions cerebrals específiques i els dominis psicopatològics. Els altres dos models assumeixen que l'esquizofrènia és una malaltia heterogènia.

Carpenter et al. (1993) donaven tres aproximacions a l'hora de definir els subgrups d'esquizofrènia. Així diferenciaven: 1. Segons els factors de risc (història familiar positiva vs negativa), 2. Marcadors fisiològics (signes neurològics menors o ona P50), 3. Grups de símptomes (primari, negatiu, síndrome deficitària...) (94).

### **1.6.1. Heterogeneïtat a nivell de fenotip**

Com s'ha vist, l'ús dels símptomes a l'hora de definir subgrups de pacients amb esquizofrènia es va originar amb Kraepelin i Bleuler i ha estat l'aproximació més habitual per a definir subgrups de pacients més homogenis. Hi ha hagut estudis d'anàlisi factorial per examinar l'estructura dels símptomes de l'esquizofrènia per tal d'intentar subtipificar el trastorn i buscar malalties específiques, ben definides, amb unes característiques clíniques, evolutives i de tractament diferenciades, diferenciant-les segons els símptomes rellevants (80). En general, s'han agrupat en tres complexos relativament independents: 1. Al·lucinacions i deliris, 2. Símptomes negatius i 3. Desorganització conductual.

**Carpenter** el 1988 ja va proposar un subtipus definit pels símptomes negatius (81): en aquest cas seria un grup que manifestaria símptomes negatius persistents més que transitoris, i en què es manifestarien com a primaris o idiopàtics de la malaltia i no com deguts a factors secundaris com seria l'acinèsia per neurolèptics, l'anhedònia depressiva, el retraïment social per paranoia o la preocupació pels símptomes somàtics que els farien excloure's de relacions socials i de participar normalment en altres activitats. En aquest sentit es van crear uns criteris de síndrome deficitària en l'esquizofrènia (93).

**Tsuang** et al, el 1990, per altra banda, també feien referència a l'heterogeneïtat de la clínica en l'esquizofrènia, i intentaven esbrinar si aquesta era deguda a l'existència de subtipus ben delimitats. En aquests sentit, van dividir els indicadors d'esquizofrènia en tres nivells: fenomenològic, fisiopatològic i etiològic. Va descriure 5 models d'heterogeneïtat pel trastorn (95).

### **1.6.2. Heterogeneïtat a nivell de genotip (96)**

Així doncs, molts investigadors han suggerit que l'esquizofrènia no és una malaltia única, sinó que podria reflectir simptomatologia comú causada per molts factors genètics i ambientals (95, 97, 98, 99, 100).

L'heterogeneïtat fenotípica és característica de l'esquizofrènia, però també ho és l'heterogeneïtat genètica (101) i aquesta heterogeneïtat dificulta la clarificació de l'etiologia genètica de l'esquizofrènia (96). Les dues heterogeneïtats probablement són un reflex de la complexitat del neurodesenvolupament.

L'estudi de l'heterogeneïtat en l'esquizofrènia hauria de ser part del disseny d'estudi quan es vol estudiar l'etiologia genètica de l'esquizofrènia des del moment en què les malalties humanes tenen una heterogeneïtat genètica més que notable. Hi ha estudis sobre el CNV que indiquen aquesta alta heterogeneïtat. Com que els resultats han mostrat una mutació rara amb un efecte CNV ampli i una mutació més comú amb un efecte petit/modest per SNP, l'esquizofrènia hauria d'estar caracteritzada per una heterogeneïtat genètica més gran del que es pensava prèviament (101).

Així doncs, si bé l'heterogeneïtat a nivell fenotípic ha diferenciat síndromes com la deficitària dins del trastorn esquizofrènic, no hi ha molts estudis en relació a l'heterogeneïtat en relació als símptomes positius (tot i que darrerament hi ha estudis que fan una caracterització dels símptomes de primer rang d'Schneider i busquen com a subtipus d'esquizofrènia el seu correlat neurobiològic, en aquest cas relacionat amb les característiques més perceptives dels seus símptomes i la participació del parietal inferolateral dret en tot això) (508, 509), o bé s'han centrat a buscar correlats per a la simptomatologia sensoperceptiva i no tant per a la delirant basada en les falses creences.

Per altra banda, les dificultats en delinear la neuroanatomia de l'esquizofrènia també estan relacionades en part tant amb la naturalesa subtil de les anomalies

---

---

neuropatològiques, com amb la impossibilitat d'adreçar adequadament l'heterogeneïtat fisiopatològica del trastorn. Els símptomes de l'esquizofrènia s'agreguen en complexos simptomàtics relativament independents, cosa que suggereix que hi podria haver un substrat neural diferent per a cada complex (93).

Després d'haver iniciat aquest marc teòric amb una revisió resumida del concepte, etiopatogènia, història del diagnòstic, i característiques relacionades amb l'heterogeneïtat de l'esquizofrènia, l'objectiu en el següent capítol és el de, degut precisament a la complexitat en el seu estudi, intentar centrar el tema en el concepte de deliri com a fenomen aïllat, contextualitzat en el trastorn cerebral com a terme ampli (neurològic i psiquiàtric). Es passa, doncs, d'un trastorn a un dels seus símptomes, per a veure'l des de fora d'aquest i tornar, en la tercera part del marc teòric, a pujar en la jerarquia i veure el símptoma delirant com a part del subgrup de símptomes psicòtics positius dins del trastorn esquizofrènic.



## 2. ELS DELIRIS

### 2.1 Sobre la conceptualització del deliri

#### 2.1.1 El pensament com a creença

A l'hora d'intentar definir el deliri, és necessari delimitar també el terme de creença. I per fer-ho, cal també, diferenciar primer el que és una creença del que és un desig.

Quan es desitja que una cosa sigui o s'espera que sigui, això és manifestat com a una esperança, com un acte de la imaginació que també es pot expressar com un lament, o com una planificació per alguna cosa. La creença el que fa és agafar aquest desig i elaborar-lo, cosa que ens permet representar les coses com són... o com esperem que siguin. És a dir, que la creença tindria, des d'aquest punt de vista, una funció representativa del desig o l'esperança i de la planificació (102).

**Lisa Bortolotti**, en el seu llibre "*Delusions and other irrational beliefs*" (2010), per tal d'explicar el concepte de creença, fa tres diferenciacions que li permeten contextualitzar el terme (102):

- La primera fa referència a la distinció de les creences segons els tipus, dividint-les en:
    - Ocorrents o disposicionals,
    - Implícites o explícites,
    - De curta o de llarga durada,
    - Amb continguts que són atesos o amb continguts no atesos
  
  - La segona està relacionada amb el procés d'elaboració d'una creença en què diferencia dos estats rellevants, que conformen un procés d'avaluació:
    - Aquell estat que fa que una idea generada per a explicar un fet rellevant de la vida d'entrada només es valori com a hipòtesi, pendent de ser avaluada, sense acceptar-la com a certa.
    - Aquell estat que, un cop avaluada la idea i comparada amb altres idees i creences que es tenen, si aquestes poden explicar el fet rellevant de forma satisfactòria, s'adscriu com a nova creença.
-



- Finalment, categoritza la racionalitat de les creences en tres dimensions:
  - o Procedimental: Les creences tenen relacions amb les altres creences de l'individu i altres estats intencionals. Són, per tant, lògiques. Segons Stein (1996) "ser racional és tenir creences que conformen els estàndards d'un raonament correcte" (104). S'hi pot no estar d'acord, però, i no creure que hagin de provenir d'estàndards lògics, i més aviat creure que els homes haurien de tenir uns estàndards normatius que reflecteixin les seves capacitats cognitives i les seves limitacions.
  - o Epistèmica: Les creences són sensibles a l'evidència disponible per l'individu i haurien de tenir un bon suport de l'evidència disponible per al subjecte, i respondre a aquesta. Se serà irracional, doncs, quan es tinguin creences que no tinguin suport en l'evidència. Alguns autors, però, es pregunten què és l'evidència, fins on cal arribar per a tenir-la i com decidir quina de dues plausibles hipòtesis adoptar (105).
  - o Agencial: Les creences es manifesten a través de la conducta de l'individu. El subjecte ha d'estar disposat a proveir les seves creences de raons i actuar segons elles quan les circumstàncies ho demanin. Tracta de què fa el subjecte amb les seves creences (103).

Per altra banda, **Stephens i Graham** (2004) caracteritzen de forma diferent la creença. Segons ells les creences només impliquen una reclamació de contingut, de confiança, de raó i acte, i d'afecte. Així, allò que és una creença té un contingut representacional (representa el món d'una manera determinada) (103). Per aquests autors, doncs:

- La creença és caracteritzada per l'individu amb convicció de que aquesta representació del món és veritat.
- El contingut representacional cregut es té en compte tant per la raó com per l'acció.
- Les creences s'acompanyen de respostes afectives i emocions.

Així, aquesta darrera perspectiva ens pot fer pensar que totes les creences han de ser racionals, des del moment en que expressen emocions. Però com entronca això amb el concepte de racionalitat? Quan podem dir que una creença és racional o no? La noció de racionalitat pel que fa a la creença precisa captar quan aquesta es considera normativa, en el sentit que comporta un benefici en el coneixement de la persona. En aquest sentit es pot dir que quan hi ha una manca de racionalitat en la creença això pot comportar dificultats a l'hora d'entendre segons quines conductes, i hi ha qui diu que sense una racionalitat de fons àmplia no hi pot haver-hi creences (103).

---

Bortolotti, però, assenyala que no totes les creences es comporten igual: n'hi ha que mai arriben a ser manifestades i es mantenen en un rerefons tot i que siguin rellevants per a la nostra vida diària, n'hi ha que es mostren constantment per les nostres accions o afirmacions i n'hi ha que no necessàriament han de ser raonables (o guiades per la raó).

Podem pensar, segons això, que la racionalitat està restringida en segons quines creences? Bortolotti afirma que aquesta restricció és possible i dóna tres exemples (102):

- *La restricció de la racionalitat ideal*: quan el que comunica un individu no és adient a les normes de racionalitat, no es pot considerar que sigui la comunicació d'una creença i s'explica segons la constitució o l'estat de l'individu, i no segons les seves intencions. "Crec que tots els mamífers alleten les seves cries i els cavalls són mamífers, però no crec que els cavalls alletin les seves cries". Segons això, quan es diu "Els cavalls no alleten" no s'està manifestant una creença i un altra persona podria no ser capaç de predir una conducta futura en base a aquesta creença.
- *Argument de rerefons*: és suficient que la conducta exhibida sigui racional per a adscriure racionalitat a una creença, però hi ha un límit quan la desviació de la norma és molt àmplia: "he perdut pes però prefereixo no creure-ho" és una afirmació que es desvia de la racionalitat comprovable però que ve modificada per motius emocionals, o de motivació. Aquest argument no necessita negar que hi ha certa irracionalitat en la conducta, però es pot donar una explicació per a la desviació (en aquest cas motivacional).
- *Escala mòbil*: si l'individu es desvia de les normes de la raó, no se li adscriurà una creença completa, però sí parcial. La creença permet una gradació en la seva racionalitat. "Dono diners per una ONG perquè crec que és preferible a adoptar a un nen a distància... però no puc donar raó de perquè".

### 2.1.2 De la creença al deliri

Un cop tenim una perspectiva de les creences com a possible fet racional, caldria preguntar-nos si els deliris, com a tals, també són creences, i si a la vegada aquests són racionals o irracionals.

D'entrada, i des d'una perspectiva més àmplia, no tothom pensa que el que necessita explicació en el fenomen dels deliris és si són creences falses o irracionals.

- Campbell 1999, Berrios 1991, Sharfetter 2003: distingeixen entre *humor delirant* com un component afectiu del comportament i la *interpretació delirant* com un component cognitiu del comportament (106,107,108).
- Sass 1994, Gold i Hohwy 2000: remarquen el *caràcter experimental i fenomenològic* dels deliris com a fet més important que el caràcter doxàstic (relatiu a les creences) d'aquest (109,110).
- Fulford 1993, 1998: prefereix descriure els deliris com a errors de raons per l'acció més que com a purament errors cognitius (111,112).
- Currie 2000, Currie i Jureidini 2001, Stephens i Graham 2006: conceben els deliris no com a representacions sinó com a actituds cap a les representacions (113, 114, 115).
- Gallagher 2009: argumenta que una explicació del deliri com a mer error cognitiu podria ser inadequat i introdueix la terminologia de les *realitats delirants*, modes d'experiència que impliquen canvis en la familiaritat i en el sentit de la realitat i abraça la cognició, canvis del cos, i factors afectius, socials i ambientals. Compara les realitats delirants amb realitats alternatives que experimentem diàriament (com quan ens identifiquem amb l'heroi d'una novel·la o una pel·lícula) (116).
- Bartolotti (2010): fa referència al fet que si bé algunes consideracions experimentals, fenomenològiques i metarepresentacionals dels deliris són crítiques envers la concepció doxàstica, no necessàriament neguen que el fenomen dels deliris suposen la formació, aprovació o manteniment de les creences. Més aviat la idea central seria que inclús si els subjectes dels deliris comuniquen creences falses o irracionals, fixar-se només en els estats cognitius de primer ordre del subjecte i a la dimensió doxàstica de la seva patologia pot portar a una visió parcial i incorrecta del fenomen (102).

Així, seguint l'argument que els deliris són creences, ens trobem, ja a la definició del terme segons el DSM-5 que el deliri és una: "**Creença** falsa basada en deduccions incorrectes sobre la realitat externa que es manté fermament malgrat del que la resta de persones creuen, i malgrat les proves evidents i indiscutibles del contrari. La creença no és ordinàriament acceptada per altres membres de la cultura o subcultura de la persona (no és un principi de la fe religiosa). Quan una falsa creença implica un judici de valor, es considera com un deliri només quan el judici és tan extrem com per a desafiar la credibilitat." (84)

Què és doncs el que ens permet separar el deliri d'una creença? Ara com ara, totes les explicacions sobre els deliris fan referència a les característiques observables d'aquests més que a les seves causes, com podrem veure a la definició del DSM-5 "*els deliris són resistents a l'evidència*". És a dir que els deliris són detectats gràcies a allò que veiem, que

---

són les seves conseqüències, de la mateixa manera que observem les creences i que també observem les idees obsessives, les confabulacions, l'autoengany... I moltes creences són resistents a l'evidència (creences religioses...).

Així doncs, les condicions que ens proposen en les explicacions epistèmiques sobre els deliris, com veurem, no són suficients per a permetre fer una diferenciació, i així es mantindrà mentre no tinguem una major evidència sobre els mecanismes etiològics, que són subjacents als deliris. Un cop coneixem aquests mecanismes podrem ser capaços d'identificar un criteri que separin el deliri de la creença. Potser això també farà que el concepte de deliri desaparegui, perquè, de fet, aquest agrupa fenòmens que podrien tenir un origen o una causalitat significativament diferent (són heterogenis).

## **2.2 Perspectiva històrica en el concepte de deliri**

La primera descripció de deliri, trobada en un text del 1552, fa referència a “una opinió fixa i falsa en relació a coses objectives, especialment com una forma de trastorn mental” (117). Aquestes serien les característiques centrals del terme en què els fenomenologistes alemanys (Kraepelin, Bleuler, Jaspers) es va basar en la seva definició.

### **2.2.1 Jaspers**

Ell seria el primer gran teòric sobre els deliris, des del 1913 amb la seva Psicopatologia general, però també en l'assaig “Deliri i consciència de la realitat”. Ell diu que, simplement, un deliri és una idea equivocada que és mantinguda per un pacient i que no pot ser corregida, és superficial i incorrecta (117).

Per ell, un deliri és un fenomen primari en que s'experimenta i es pensa en alguna cosa com a real: “això constitueix una transformació de la concepció total de la realitat”. Ell mateix distingia dos tipus de deliris d'acord amb criteris psicològics (118):

- Idees deliroides (*delusion-like*): les que estan en relació a l'afecte, a les al·lucinacions, a les experiències.
- Idees delirants genuïnes: les que són fenomenològicament irreductibles

Així, segons Jaspers (118) els deliris:

- Es mantenen amb una convicció extraordinària, amb una certesa subjectiva incomparable.
- Es mantenen immutables a altres experiències i contra-arguments, és incorregible (i per ell aquest és un aspecte central).
- El seu contingut és impossible.
- En el rerefons de tots el judicis delirants hi ha una experiència de la realitat transformada.

Així mateix, descriu tres subgrups de deliris (118)

- Percepció delirant: hi ha un canvi immediat en el sentit d'una percepció particular tot i que la percepció es manté inalterada. S'estableix una referència infundada. "Veure una taula i dir que s'acosta la fi del món"
- Idea o noció delirant: nocions súbdites, aspectes nous i sentits nous d'experiències vitals recordades. "M'ha caigut el vel de la vista i ara veig clar que..."
- Consciència delirant: coneixement d'esdeveniments immensos i universals sense una ideació clara o percepció sensorial. Simplement el fet de pensar en coses els dóna un significat especial perquè semblen estar lligades d'alguna manera amb moltes altres coses.

Finalment, doncs, Jaspers veu els deliris primaris com derivats d'una alteració de la personalitat, la natura exacta de la qual és desconeguda, o bé d'un trastorn hipotètic. Mentre que la personalitat premòrbida podria explicar el tema del deliri, no podria explicar l'existència real del deliri. Des de Jaspers, doncs, s'inicia la discussió en la diferenciació entre **deliri primari** i **secundari** (117).

La necessitat de dividir els deliris entre primaris i secundaris s'entén pel fet que Jaspers esperava que l'agent patogènic de l'esquizofrènia (demència precoç en aquell moment) seria trobat aviat (com en el cas de la sífilis). Mentrestant, el diagnòstic s'havia de basar en la psicopatologia. Per tant, la distinció entre deliris amb desenvolupament comprensible (trastorns afectius) i deliris no comprensibles causats per una malaltia determinada suposada, era molt important en aquell moment (119).

---

### **2.2.2. Després de Jaspers**

Matussek (1952) es va referir al fet que l'aproximació Jasperiana en la distinció entre deliris psicològicament irreductibles i la natura comprensible d'altres ha tingut implicacions serioses, perquè implica que les primeres només es poden explicar en termes orgànics i desencoratjava els intents d'investigar la seva estructura psicològica independentment de la causa (120).

Winters i Neale (1983) fan esment que la distinció entre primari i secundari és menys popular als països germànics que a Gran Bretanya o els Estats Units, i argumenten que la distinció no és fiable ni té cap significació diagnòstica (121), tot i que Schneider digués que la percepció delirant és d'una importància diagnòstica cabdal per l'esquizofrènia (73) i de fet és un dels símptomes de primer rang que ell proposa com a característics del trastorn.

### **2.2.3 Altres perspectives en l'estudi dels deliris (117)**

- *Sigmund Freud* (1856-1939), i les pulsions libidinoses
  
- *Carl Gustav Jung* (1875-1961), i els arquetips
  
- *Ramon Sarró* (1900-1993) i els mitologemes
  - Com a unitat temàtica delirant, el deliri és abiogràfic o antibiogràfic en la seva essència i l'estructura dels deliris és mítica-religiosa
  - La temàtica dels deliris endògens és uniforme, només modificat plàsticament pels factors personals i socials
  - L'esquizofrènia és una nova forma de vida en la que l'individu s'instal·la en un món nou com una nova persona
  
- *Avram Chomsky*: neurociència i arquetips delirants com a explicació de certa homogeneïtat en els deliris
  - Hi hauria una circuiteria neuronal específica, amb uns elements gramaticals universals.
  - Això faria que hi hagués una circuiteria neuronal específica per determinats continguts delirants.

- *Germán Berrios*: anàlisi dels deliris com a actes de parla buits, enfront al postulat Jaspersià que pressuposa l'existència en el deliri d'un acte de parla declaratiu transmissor d'una creença subjectiva incorregible amb un contingut impossible. Serien actes de parla desproveïts d'informació en relació al mòdul cerebral on han estat formats i que no poden ser integrats o inscrits en la pragmàtica del discurs entre el metge i el malalt.

## **2.3 De la definició de deliri**

En general i de forma històrica hi ha hagut, doncs, un problema en la conceptualització dels deliris, ja des de la seva definició (etimològica, fenomenològica, epistemològica), com en els termes emprats: creença, convicció, irreversibilitat.

### **2.3.1 Sobre la definició de deliri en base a Jaspers**

Mullen (1979): un deliri és una creença anormal, sorgeix de judicis alterats en què l'experiència de realitat es torna una font de significats nous i falsos. El seu concepte de deliri és Jaspersià. Diu que una creença veritable pot ser també un deliri, ja que la manera en què la creença apareix i les raons de la seva acceptació són les que determinaran la seva classificació com a tal. També accepta la distinció primari/secundari. Per ell, els deliris tindrien les següents característiques (122):

- Es mantenen amb absoluta convicció
- S'experimenten com veritats autoevidents amb gran significació personal
- No es poden conduir per la raó o modificar amb l'experiència
- Es seu contingut sovint és fantàstic
- No són compartits per aquells amb un substrat social o cultural comú.

Oltmanns (1988), obviant la distinció entre primari i secundari, i també respecte a Jaspers, afirma que els deliris són un fenomen molt complex i que la seva definició hauria d'incorporar una llista de característiques definitòries, però que cap d'elles seria necessària o suficient (123):

- El balanç de l'evidència envers o contra la creença és tant com el que l'altra gent considera increïble.
- La creença no és compartida per altres.

- 
- La creença és mantinguda amb convicció ferma. Les declaracions i comportaments de la persona són insensibles a la presentació d'evidència contrària a la creença.
  - La persona està emocionalment compromesa amb la creença i troba difícil evitar pensar-hi o parlar sobre ella.
  - La creença és una font d'angoixa subjectiva o interfereix amb el funcionament social o ocupacional
  - La persona no manifesta esforços subjectius per a resistir la creença (en contrast amb les persones amb idees obsessives).

Tot i així, pot semblar evident que molts deliris no tenen una convicció absoluta. Però, com es pot avaluar la incorregibilitat del deliri?

Moor i Tucker (1979), defensen que les creences falses són habituals, i que, per tant, tothom seria delirant (124), mentre que Walkup (1990), parla d'algunes idees delirants no tant com a falses sinó com a infalsificables, ja que no busquen la veritat, com algunes creences religioses. Aquests deliris serien descripcions d'experiències subjectives (125). Spitzer (1990), contesta però que aquests deliris infalsificables no són més que trastorns de l'experiència, ja que els deliris serien esdeveniments de la realitat externa (121).

El DSM III-R, el 1987, també assumia la dicotomia entre deliris i creences habituals. Definia el deliri com a una creença personal falsa basada en inferències incorrectes sobre la realitat externa i mantinguda de forma ferma malgrat tot el que la resta de la gent creu i malgrat el que constitueix una prova incontrovertible i òbvia del contrari. La creença no és aquella habitualment acceptada per altres membres de la subcultura de la persona (no és un article de la fe religiosa).

Pel DSM-5, els deliris són creences fixes que no són susceptibles de canvi a la llum de proves en la seva contra. El seu contingut pot incloure varis temes (persecutoris, referencials, somàtics, religiosos, de grandesa). La distinció entre un deliri i una creença ferma és a vegades difícil de realitzar i en part depèn del grau de convicció amb el que es manté malgrat de les proves clares o raonables en contra de la seva veracitat (84).



### **2.3.2 Sobre el concepte de contínuum en el deliri**

Per altra banda, i enfront el concepte de Jaspers de que el deliris s'haurien d'entendre com una part del contínuum del desenvolupament de la personalitat, Strauss (1968) va argumentar que els deliris no eren discrets i discontinus i que haurien de ser conceptualitzats com a punts en una distribució contínua que anés de la normalitat a la patologia (126) i Spitzer (1990) també suggereix que els deliris estarien en un contínuum (121).

En definitiva, ens trobem doncs amb una gran dificultat a l'hora de definir el terme ja que, tot i l'àmplia acceptació de la definició convencional, no tots els deliris mostren totes o almenys una de les mateixes característiques (125).

### **2.3.3 Sobre la definició del DSM**

Diversos autors han criticat els deliris tal com es defineixen al DSM:

Gillen i David (2005): Els deliris generalment s'accepta que són creences que (a) es mantenen amb gran convicció, (b) desafien la contra-argumentació racional i (c) podrien ser rebutjades per falses o estranyes per membres del mateix grup sociocultural. Una definició més precisa és probablement impossible des del moment en què els deliris són dependents del context, determinats de forma múltiple i multidimensionals. Són fàcils de trobar exemples de la categoria de deliri que compleix tot els atributs definitoris habituals, pel que seria prematur abandonar el constructe per complet. Igualment, en la pràctica diària hi ha pacients que reconeixem com a delirants i de qui els deliris per separat podrien no complir els criteris estàndard de deliri. D'aquesta manera el deliri és més aviat una síndrome que un símptoma (128).

Coltheart (2007): per altra banda, es fa vàries preguntes: 1. No podria ser que una creença veritable fos un deliri, des del moment en que el que hi creu no té cap bona raó per a mantenir la creença? 2. Els deliris han de ser realment creences i no en canvi imaginacions que són tingudes per creences per part dels que hi creuen? 3. Tots els deliris han d'estar basats en la deducció? 4. No hi ha deliris que no són sobre la realitat externa? "No tinc òrgans interns" o "els meus pensaments no són meus sinó que altres me'ls han inserit a la ment" són deliris de les persones amb esquizofrènia que no són sobre la realitat externa; no són això encara creences delirants? 5. Una creença mantinguda per tots els membres de la comunitat no pot ser tot i així delirant? (129).

---

---

### **2.3.4 Ampliant la definició de deliri**

Les definicions estàndard dels deliris en termes epistèmics purs (les definicions segons les quals els deliris són creences falses resistents a l'evidència, que no es comparteixen, etc.) no reconeixen que tenir un deliri té repercussions a la vida del subjecte i en la vida de la gent que l'envolta.

Tot i així, hi ha hagut autors que sí han ampliat la definició en aquest sentit i així McKay, Langdon i Coltheart (2005) afirmen que una persona delira quan manté una creença particular amb un grau de fermesa que és absolutament injustificada per l'evidència i altera el seu funcionament diari (130).

En el mateix sentit Freeman (2008) també fa referència a la naturalesa multidimensional dels deliris, i enllista entre les característiques clau dels deliris no només que els deliris són infundats, mantinguts fermament i resistents al canvi, sinó també que causen preocupació i malestar, i que interfereixen amb el funcionament social (131). Garety i Freeman, el 1999, ja feien referència a que la preocupació i el malestar o l'acció que acompanya una creença afecta al diagnòstic i augmenta la probabilitat que aquesta sigui descrita com a delirant (132).

Per Hamilton (2007), una altra opció és definir els deliris en termes de característiques epistèmiques soles (sense el funcionament disruptiu) i després distingir entre deliris del "dia a dia" i els deliris psicòtics. Així, per aquest autor, els primers serien creences falses que resisteixen l'evidència però no tindrien efectes alteradors en la salut del subjecte i la vida social i laboral, i podrien ser creences amb contingut poc plausible que podrien ser acceptades en algunes subcultures (com ara el fet de creure que "Déu ens ha parlat") (133).

Finalment, hi ha estudis epidemiològics que refereixen que els factors de risc per esquizofrènia demogràfics, socials i ambientals, com ara el victimisme, l'ús del cànnabis i l'urbanisme, també estan correlacionats amb la incidència d'experiències no clíniques que són similars a les experiències comunicades pels subjectes amb deliris (134).

En tot cas, l'estàndard de pensament racional, deductiu, no s'aplica al pensament normal, i molts o la majoria de persones mantenen en privat creences estranyes que es podrien diagnosticar com a delirants si es comunicuessin al clínic (135).

## **2.4 Deliri respecte altres creences/idees**

No tota creença “diferent” o “malalta”, ha de ser necessàriament delirant. Hi ha idees obsessives, autoengany, falses creences... A continuació hi ha un intent de diferenciar aquestes creences o idees dels deliris

### **2.4.1 Deliris i autoengany**

No hi ha un consens sobre si l'autoengany i el deliri es sobreposen. Mentre que l'autoengany havia estat caracteritzat tradicionalment com a promogut per factors motivacionals, els deliris solien ser descrits com a generats d'una manera psicodinàmica i era l'explicació dels deliris la que es basava en termes de motivació (102).

Actualment se sol fer una descripció dels deliris basada en la seva naturalesa neuropsicològica relacionant-los amb dèficits perceptius i cognitius, però els factors motivacionals encara poden jugar un paper important en l'explicació d'alguns deliris, a través de com poden determinar aquests factors el contingut específic de l'estat delirant comunicat (102).

#### **2.4.1.1 Què és el que fa que algú s'autoenganyi**

Per alguns autors, els deliris són casos extrems d'autoengany amb una funció protectora i adaptativa (136). Així, per aquests autors, en l'anosognòsia un pacient paralitzat del braç esquerre pot arribar a creure que no hi ha cap problema i que pot moure el braç normalment en el sentit de prevenir-se del mal (137).

Tot i així, la posició tradicional diu que l'autoengany és degut a un **conflicte doxàstic** (relacionat amb la creença) entre la creença falsa adquirida (puc moure el braç) i la creença veritable que un tendeix a negar (tinc el braç paralitzat). És a dir, que el subjecte té dos creences contradictòries però només és conscient d'una d'elles perquè està motivat a mantenir-se inconscient de l'altra (130). Basat en la teoria de l'autoengany de Davidson, això, però, té punts febles: implica acceptar que els subjectes poden creure una proposició i la seva negació al mateix temps i a més a més ens diu que els subjectes poden negar informació sobre ells mateixos, cosa que sembla contra-intuïtiva. Segons aquesta teoria, en tot cas, la idea seria que cada una de les creences està en un compartiment diferent o en

---

una divisió de la ment del subjecte i això evita que el subjecte reconegui i elimini la inconsistència (138).

Així, i dins d'aquest conflicte, una postura diu que l'autoengany és degut a un **tractament esbiaixat de l'evidència**: hi hauria un prejudici contra considerar o reunir evidència cap a la creença veritable. S'abandona l'evidència cap a la creença veritable (139), tot i que hi ha qui diu que de fet és possible mantenir alhora dos creences contradictòries (140).

Resumint doncs, l'autoengany i el deliri és plausible que siguin fenòmens diferents que es podrien superposar en algunes circumstàncies. En aquest sentit hi ha tres possibles arguments:

1. Els deliris són casos extrems d'autoengany i comparteixen una funció protectora i adaptativa. (Ex.: deliris gelotípic, anosognòsia, somatofrènia)
2. Quan els deliris i l'autoengany se sobreposen, ho fan perquè ambdós impliquen un tractament esbiaixat per la motivació de l'evidència.
3. La literatura sobre els deliris (que mostra que el conflicte doxàstic és possible) és la que pot ajudar-nos a vindicar l'explicació tradicional de l'autoengany. És a dir, que es poden tenir dues creences contradictòries a l'hora. Així, el deliri d'anosognòsia implica el conflicte doxàstic típic de l'autoengany.

#### 2.4.1.2 Què diferencia autoenganyar-se o enganyar els altres?

En l'autoengany, l'engany no necessita ser intencional i l'enganyador no necessita creure la negació de la proposició que està fent creure a l'enganyat. En l'engany als altres l'enganyador sap què és mentida. Quan s'enganya els altres el que es fa és diferent a quan hi ha un autoengany i genuïnament hom es creu l'engany (102).

### 2.4.2 **Deliris i pensaments obsessius**

Pel que fa als pensament obsessius i als deliris, històricament Kraft-Ebing, el 1879, els diferenciava en termes de *dicotomia entre contingut i forma* (102).

- Contingut: Els deliris són patològics perquè tenen un contingut poc plausible mentre que les obsessions són patològiques perquè són recurrents i insistents, independentment de la plausibilitat del seu contingut.
  - Forma: Els obsessius no sempre creuen el contingut del pensament obsessiu amb la convicció, persistència i fixesa que caracteritza els deliris.
-

Per altra banda, Elkin (1999) argumenta que la diferència entre deliri i obsessió recau en la consciència de l'individu sobre la irracionalitat dels pensaments comunicats. En les obsessions els individus són conscients de l'estranyesa dels seus símptomes i tenen un sentit de la realitat intacte (141). Tot i així, en estats aguts de neurosi els subjectes amb pensaments obsessius poden perdre l'insight en la irracionalitat dels seus pensaments, i els subjectes amb deliris poden apreciar que el contingut del seu deliri no és plausible i poden predir la incredulitat en l'altra gent.

Stephens i Graham (2004) fan un sumari dels elements de continuïtat i discontinuïtat entre les obsessions i els deliris, amb especial atenció en les diferències de forma (103):

- A diferència dels obsessius, els subjectes delirants no experimenten el contingut del pensament com a intrusiu o com a una cosa contrària al seu desig o control.
- Els obsessius reconeixen que les seves obsessions provoquen una disrupció en la seva vida i intenten controlar el dany conductual que això genera, mentre que als delirants els manca insight per avaluar el cost i la naturalesa de les seves actituds.

Però el fet es complica quan els pensaments obsessius també presenten conductes psicòtiques i comuniquen creences que no es poden distingir fàcilment d'estats delirants. En aquest cas hi ha qui diu que els subjectes haurien de tenir un diagnòstic dual de TOC i deliri (142), o bé es pot optar per un diagnòstic únic de TOC amb característiques psicòtiques (143) o bé es pot argumentar que els subjectes amb aquestes característiques no haurien de ser tractats diferentment dels subjectes amb TOC i que els subjectes responen bé a tractament dirigit a prevenir els rituals, considerant que els estats delirants d'aquests casos estan molt lligats als pensaments obsessius (144).

### **2.4.3 Deliris i confabulacions**

#### **2.4.3.1 Distinció entre deliri i confabulació**

En aquest cas, la primera distinció és que en el trastorn delirant no hi ha compromís de la memòria, mentre que la confabulació tradicionalment es presenta com un efecte de la distorsió d'aquesta.

Així la confabulació són falses memòries produïdes sense coneixement conscient de la seva falsedat i una forma extrema de distorsió patològica de la memòria, la producció de

---

---

memòries distorsionades, fabricades, sobre un mateix i el món, sense intenció conscient d'enganyar (145).

No obstant, els deliris, a banda d'estar presents en el trastorn delirant, també poden ser trobats en altres condicions psiquiàtriques que impliquen alteracions de la memòria com ara la demència. D'aquesta manera, es poden trobar definicions més àmplies de confabulació en què el deteriorament de la memòria no juga un paper significatiu i en què no necessàriament ha de ser un fenomen patològic: per exemple en el subjecte que explica una història que implica elements poc exactes o que no són suportats per l'evidència disponible tot i que la història sigui genuïnament creguda pel subjecte que l'explica i de vegades la defensi amb gran convicció, argumentant i actuant segons el seu sentit (102).

En aquest sentit algunes de les definicions més àmplies de confabulació són similars a les de deliri, i l'expliquen com a *una representació d'instàncies de creences falses, opinions sobre el món que són manifestament incorrectes i tot i així són mantingudes pel pacient com si fossin veritat malgrat d'evidència clara del contrari* (146) o bé com a *creences inexactes o narrativa falsa que pretén transmetre informació sobre el món o sobre un mateix* (147).

D'altres critiquen les definicions que diuen que les confabulacions impliquen falsedat, i observen que no sempre són incorrectes i, de fet, poden ser fets reals “desplaçats temporalment”: el fet comunicat realment va passar, però no quan el subjecte diu que va passar (148).

El que sembla, però, rellevant a l'hora de detectar el fenomen de la confabulació i el deliri no és si el que es comunica és veritat sinó si el seu contingut entra en conflicte amb altres coses amb les que el subjecte creu o bé si és mantingut amb un nivell de convicció que no s'explica per la seva plausibilitat o pel suport d'evidència que té a l'abast (102).

#### 2.4.3.2 Distinció entre les confabulacions

Kraepelin (1904) proposava una distinció entre confabulació simple i fantàstica, en què la diferència consistia en si el **contingut** de la confabulació era estranya.

Schnider 2001 i Kopelman 2010, suggereixen distincions entre espontani i provocat i entre persistent i momentani, i llavors el que compta és la **forma** (149, 150). En aquest sentit s'han intentat establir correlacions entre les tres distincions més comuns:

---

fantàstic/simple, espontani/provocat i persistent/momentani. Així s'ha proposat que les confabulacions espontànies són greus, persistents i tendeixen a ser més estranyes que les provocades (150) i per altra banda s'ha dit que que les confabulacions espontànies no són sempre més greus que les provocades (136).

També se n'han fet distincions etiològiques argumentant que és necessària una disfunció frontal en la confabulació espontània, mentre que la confabulació provocada està present en subjectes sans quan hi ha buits de memòria que cal omplir o més generalment quan no es pot trobar la informació que es busca (151).

#### 2.4.3.3 Confabulacions secundàries

Quan la confabulació es troba junt amb els deliris, alguns distingeixen entre confabulació *primària* i *secundària*. Així, la confabulació secundària passa quan els subjectes amb deliris o confabulacions primàries intenten justificar el contingut de les seves comunicacions prèvies o explicar inconsistències internes. En la majoria dels casos les confabulacions secundàries són provocades per desafiaments externs i són degudes a posterior elaboració del contingut d'un deliri o confabulació inicial, i són habituals en persones amb deliris clínics, com el deliri de Capgras (152).

Hi ha casos en què els subjectes experimenten tant deliris com memòries falses, i en què no queda clar si el seu comportament confabulador és primari o secundari: no es pot saber si la memòria falsa va donar lloc al deliri o si la memòria va ser fabricada per justificar el deliri quan era desafiada per terceres persones, com una confabulació secundària (153).

Molts estudis mostren que els subjectes amb deliris de diferents tipus solen comportar confabulacions, o confabular en un grau més ampli que els controls: això seria així per l'Alzheimer (154) i els deliris persecutoris (155). En aquest sentit la confabulació pot tenir beneficis pragmàtics, i, indirectament, beneficis epistèmics. Així en la demència les confabulacions han sigut vistes com una resposta als buits de memòria que permeten els subjectes mantenir una identitat personal positiva i interactuar socialment. (156).

#### 2.4.3.4 Relació entre deliri i confabulació

Hi ha dues visions importants en la relació entre els deliris i les confabulacions.

---

---

Per una banda, els deliris i les confabulacions (espontànies i fantàstiques) poden coexistir i exhibir característiques superficials similars, però s'haurien de mantenir distintes fins que se sàpiga més sobre els mecanismes responsables de la seva formació. Les memòries delirants són temàtiques i no estan relacionades amb disfunció executiva mentre que les confabulacions fluctuen, són multifacètiques i virtualment sempre estan relacionades amb una disfunció executiva. I també cal diferenciar memòria delirant (que és un fenomen de la memòria) dels deliris en general, que són més comuns i no relacionats amb la memòria (157).

Per altra banda els deliris i les confabulacions no presenten diferències significatives en les característiques generals (almenys no quan les confabulacions són persistents) des del moment que poden conduir a accions i ser defensats amb arguments (147). En aquest sentit, els deliris i les confabulacions han estat posats en el mateix contínuum i han estat explicats en base a al mateix model neuropsicològic (158 i 159).

#### 2.4.3.5 Causes de la confabulació

La confabulació s'explica pel model dels molts dèficits (més que d'un dèficit sol). Hi ha fets motivacionals i n'hi ha de neuropsicològics, com ara un pobre control de la font d'origen (una cosa imaginada és comunicada com una cosa recordada), un dèficit en les estratègies de recuperació (manca de capacitat d'accedir a la memòria rellevant) o una confusió en l'ordre temporal dels esdeveniments recordats (impossibilitat de determinar la cronologia dels fets). En aquest sentit s'ha explicat en termes de la teoria dels dos dèficits i els tres factors (136): en un primer factor la confabulació s'observa en una sèrie de trastorns que difereixen en termes neurobiològics, amb diferents dèficits referits a la recuperació de memòria estratègica, a l'alteració en l'emmagatzematge disruptiu de la memòria autobiogràfica i a un impediment a l'accés al passat propi experimentat, en un segon factor hi intervindrien biaixos personals i factors motivacionals (per tal de millorar l'estat emocional del pacient) (146) i, finalment, un tercer factor, que seria similar en tots els casos de confabulació i deliris, i que podria estar relacionat amb alteracions en la monitorització de la font en l'ordre temporal de les memòries, amb dany en el còrtex prefrontal ventromedial (160).



#### **2.4.4 Deliris i creences induïdes per hipnosi**

L'etiologia de les creences delirants en casos clínics i per hipnosi són molt diferents. Mentre que en casos clínics l'etiologia normalment inclou un deteriorament neuropsicològic i són deguts a una disrupció *bottom-up* del procés cognitiu (és a dir, una alteració en la percepció primària), els deliris per hipnosi són creats per processos estratègics, *top-down* (una alteració deguda a l'habilitat hipnòtica, a factors socials i motivacionals) (102).

Per altra banda es diferencien, també, en què els deliris són persistents i els deliris per hipnosi no.

#### **2.4.5 Deliris i creences irracionals**

Com ja s'ha vist anteriorment, hi ha un debat constant sobre si els deliris es poden considerar creences (102, 107, 113, 114, 132)

Molts dels autors que neguen un estatus de creença al deliri presenten tesis negatives i positives al respecte:

- **Tesis negatives:** Els deliris no són creences (103).
- **Tesis positives:** Donen una versió alternativa del que són els deliris. Així, poden ser:
  - Actes de la imaginació presos erròniament com a creences (161).
  - Actes de discurs buit sense intencionalitat (107).
  - Estats mentals que sembla que tenen un contingut però que els manca les connexions racionals necessàries amb els altres estats mentals del pacient, pel que no poden ser creences (162).
  - Un signe de que el subjecte ha construït una realitat alternativa per a ell mateix (109).

La manera en què els autors argumenten contra la visió que els deliris siguin creences en base de la restricció de la racionalitat en l'adscripció del deliri depèn de la noció que escullin per a racionalitat. Així, aquesta necessita que sigui plausible com a condició necessària per a fer l'adscripció del deliri i els deliris no ho satisfan (102).

Els arguments negatius sovint refereixen que els deliris infringeixen les tres nocions de la racionalitat: procedimental, epistèmica i agencial.

---

- 
- Currie i Jureidini (2009), per exemple, argumenten que els deliris no són imaginacions més plausibles que les creences perquè
    - o els deliris no estan guiats per les accions
    - o els deliris fallen a l'hora de ser integrats en el que el subjecte realment creu
    - o els deliris no són sensibles a les dades empíriques assequibles pel subjecte
 (114)

És a dir que anirien en contra de la concepció doxàstica dels deliris: argumenten que hi ha una restricció de la racionalitat i, si els deliris són irracionals, no poden ser creences.

Hi hauria 5 arguments principals contra la concepció doxàstica dels deliris (102)

- La mala integració: si els deliris violen les normes de la racionalitat de procediment en ser mal integrades amb les creences del subjecte o amb altres estats intencionals, llavors no són creences.
- Manca de suport: Si els deliris violen les normes de la racionalitat epistèmica en ser formades en base a evidència insuficient, llavors no són creences.
- Manca de resposta a l'evidència: si els deliris violen les normes de la racionalitat epistèmica, en ser resistents a la revisió enfront a l'evidència contrària, llavors no són creences.
- Fallida en el guiatge per l'acció: si els subjectes amb deliris violen les normes de la racionalitat agencial, en fallar a l'hora d'actuar en el contingut dels seus deliris en circumstàncies rellevants, llavors no són creences.
- Fallida a l'hora de donar la raó: si els subjectes amb deliris violen les normes de la racionalitat agencial, en no explicar el contingut del deliri en base a bones raons, llavors són creences.

Bortolotti (102) diu que els deliris són irracionals, però ho són d'una manera que no és qualitativament diferent de la irracionalitat d'altres estats mentals que observem com a creences típiques.

## **2.5 Classificació dels deliris**

### **2.5.1 Classificació segons forma**

#### 2.5.1.1 Funcionals vs orgànics

Prèviament s'havien dividit els deliris que causaven malestar i precisaven atenció de la salut mental entre funcionals i orgànics, el terme **orgànics** per a referir-se als trastorns causats directament per un dany cerebral (generalment al l'hemisferi dret), i el terme **funcionals** per a referir-se a trastorns sense causa orgànica coneguda, tot i que ara la divisió és obsoleta. Així, els deliris persecutoris eren considerats funcionals mentre que els deliris que tenen una relació directa amb un dany cerebral (normalment monotemàtics, deguts a una lesió directa, associats a demència...) eren orgànics. Ara el consens és que hi ha una base biològica per a tots els tipus de deliris, però en alguns casos encara no som capaços d'identificar-la (163).

Alguns estudis han comunicat molt poques diferències entre la fenomenologia i la simptomatologia dels deliris tradicionalment dividits entre orgànics i funcionals. I aquesta és una divisió artificial des del moment en què els trastorns psiquiàtrics amb deliris, com l'esquizofrènia, sabem que tenen una patologia funcional i estructural i que, com els deliris psiquiàtrics, els trastorns de mala identificació neurològics poden estar associats també amb trastorns paranoides (117).

#### 2.5.1.2 Monotemàtics vs pluritemàtics

Els deliris poden ser tan monotemàtics i circumscrits com florits i pluritemàtics (102).

El nivell d'integració entre els deliris i els altres estats intencionals de l'individu i la manifestació del deliri en el comportament observable, varia considerablement segons si el deliri està limitat a un tòpic específic o si s'estén a més d'un tòpic, de manera que aquests s'interrelacionen. Així, un individu que no es reconeix en el mirall i creu que n'hi ha un altre té un deliri monotemàtic que no necessàriament afecta altres àrees del raonament i no té conseqüències serioses sobre el seu comportament, mentre que algú que creu que està envoltat de forces alienígenes que controlen els seus actes pot tenir un nombre de diferents creences delirants que estan interrelacionades i afecta la interpretació de molts esdeveniments que passen a la seva vida.

Però els deliris monotemàtics poden estar més o menys circumscrits (menys si no formen

---

---

altres estats intencionals amb contingut relacionat amb el deliri ni tenen efectes sobre la seva conducta) i poden ser elaborats si el subjecte genera conseqüències del seu estat delirant i forma altres creences que giren al voltant del tema del deliri. El mateix passa amb els deliris politemàtics tot i que aquests deliris, més que circumscrits, solen ser elaborats.

#### 2.5.1.3 Primaris vs secundaris

Segons si el deliri es defensa amb raonaments i de si el subjecte no pot oferir raons per al seu estat delirant comunicat, els deliris poden ser *primaris* (deliris veritables) o *secundaris* (idees delirants).

Així, els deliris primaris apareixerien del no-res. Segons alguns autors, un deliri primari és aquell que apareix sense un factor precipitant discernible, apareix *de novo* en la ment del pacient. En contrast, el deliri secundari és la manifestació del pensament delirant que està lligat a algun factor precipitant(164). Altres autors, consideren la distinció entre primari i secundari problemàtica (165).

#### 2.5.1.4 Racionals vs irracionals

També hi ha la idea de que els deliris poden ser recolzats per raons en un abast menor o major, fet estudiat des de diferents metodologies. En l'apartat 2.4.5 "deliris i creences irracionals" es parla més extensament sobre aquesta distinció.

Hi ha autors que parlen de deliris en què el contingut és defensat amb raons creades pel subjecte, raons que no han de ser necessàriament bones raons (subjectivament) (166), i d'altres que distingeixen entre *creences patològiques* (per les que el subjecte no pot donar cap justificació) i *patologia de la creença* (per les quals el subjecte pot donar una justificació) (167).

### **2.5.2 Classificació segons l'etiologia hipotetitzada**

Jaspers treballava la classificació dels deliris segons la seva associació amb altres símptomes o per l'estructura formal del deliri, i no segons els seu contingut (117).

Dupré i Logré (1911) van fer una classificació basada en l'etiologia hipotètica, definint tres tipus de deliri (168): 1. Estats delirants al·lucinatoris, 2. Estats delirants d'interpretació errònia i 3. Estats delirants confabulatoris

---

En el primer el trastorn principal és la percepció, en el segon deriva d'errors de la lògica i no s'afecta la percepció i en el tercer les idees dels subjectes no sorgeixen de falses percepcions o raonament fals sinó d'una ficció d'origen endogen, una creació subjectiva. "*La interpretació errònia és un procés cognitiu i la confabulació és un procés poètic*" (168).

### **2.5.3 Classificació segons l'estructura sintàctica**

Hi ha algun autor que ha comentat que tantes classificacions dels deliris han estat infructuoses a l'hora d'identificar l'etiologia, prognosi i resposta al tractament i proposa que els sistemes de creença, incloent els deliris, poden ser classificats en línies epistemològiques, com ara l'empírica-hermenèutica-interpretativa (169).

D'altres van conduir una anàlisi del contingut dels deliris basat sobretot en aspectes gramaticals i semàntics de transcripcions de discursos de persones delirants. Van trobar una sèrie de diferències en l'extensió, variació del contingut i el raonament inductiu-deductiu (170).

### **2.5.4 Classificació segons contingut**

És el mètode més habitual per a classificar els deliris (169), a través del nom de qui el va descriure (Clérembault, p ex) o un terme esotèric (licantropia). Així, ja Bleuler, en el seu treball sobre la *Demència precoç o el grup d'esquizofrènies*, el 1911, va fer un llistat del deliris segons el seu contingut.

Molt més endavant, Wing et al el 1974 van fer una categorització en relació a una inspecció del contingut, i així fan referència a deliris fantàstics, deliris d'embaràs, deliris primaris, deliris de control (171).

Altres han agrupat els deliris amb contingut similar, d'acord a una teoria, sovint implícita, del seu origen. Així el DSM inclou una categoria de deliris congruents amb l'estat d'ànim (84).

Cutting (1987) proposa una classificació per contingut basat en Cummings (1985): deliris de persecució simples, de persecució complexos, hipomaniacs (congruents amb l'estat d'ànim) i associats amb dèficits neurològics (172).

Finalment hi ha estudis de grups de deliris escollits pel seu contingut similar, com ara aquells amb un tema d'identificació errònia (173).

A la següent taula es recullen alguns dels diferents deliris descrits segons el contingut i amb el nom que reben segons qui l'ha descrit o bé els diferents subtipus de cada deliri.

**Taula 1** Tipus de deliris segons el contingut

Deliri de persecució	
Deliri d'autoreferència	
Deliri de gelosia	Síndrome d'Otello
Deliri erotomànic	Síndrome de Clérembault
Deliris de falsa identificació	Síndrome de Fregoli
	Síndrome de Capgras
	Deliris d'intermetamorfosi
	Dobles subjectius
	Malidentificació (mirall)
Deliri de grandesa	
Deliri de culpa	
Deliri nihilista	Síndrome de Cotard
Deliris hipocondríacs	Deliri d'olor corporal/halitosi
	Dismorfofòbia
Deliri d'infestació	Síndrome d'Ekbom
Deliris de control del pensament o d'influència o d'alienació	Inserció del pensament
	Robatori de pensament
	Lectura de pensament
	Difusió de pensament
Deliri de passivitat/control	
Follie à deux	

## **2.6 Epidemiologia dels deliris**

Els deliris són considerats símptomes essencials en els trastorns psicòtics. Un estudi sistemàtic de la fenomenologia dels deliris pot fer-nos dubtar que aquests símptomes, amb les seves múltiples presentacions, siguin un fenomen unitari amb una base psicopatològica o cognitiva comú, o bé un grup de diferents fenòmens similars (174).

Tal com ja s'ha anat descrivint en les anteriors seccions, l'estudi dels deliris ha estat molt centrat en el seu contingut i s'ha intentat repetidament associar els diferents continguts delirants amb diferents trastorns. Que en ocasions s'assoleixi amb èxit és d'alguna manera definidor de la gran heterogeneïtat a nivell psicopatològic. Així, els deliris de contingut estrany (i sobretot els de tipus Schneiderià) serien més habituals en l'esquizofrènia i els deliris congruents amb l'estat d'ànim els trobaríem més sovint als trastorns afectius. I els deliris monotemàtics serien més habituals en malalties amb una focalització neurològica clara (175).

S'han descrit fins a 75 condicions clíniques que vénen acompanyades de deliris (176) que inclouen trastorns psiquiàtrics, neurològics, metabòlics i endocrins. A la taula 2, i seguint el DSM-5, hi ha un resum dels diferents trastorns que poden cursar amb deliris o on els deliris poden ser un símptoma de rellevància.

### **2.6.1 Estudis de prevalença**

Hi ha pocs estudis que valorin la prevalença dels deliris com a símptoma separat ja que normalment s'ha tendit a englobar aquest símptoma en el gran grup de símptomes psicòtics positius, de manera que les seves prevalences les solem trobar barrejades amb les de les al·lucinacions o amb els trastorns del pensament (176).

D'aquesta manera, hi ha hagut molts estudis referint diferents valors de prevalença de símptomes psicòtics: en el National Comorbidity Survey dels EEUU obtenien que el 28% dels individus enquestats afirmaven haver experimentat símptomes psicòtics (deliris i al·lucinacions) tot i que la taxa de psicosis clínica era del 0,7% (177), i per altra banda, en un estudi de cohorts (el Dunedin birth cohort), referien la presència d'almenys un símptoma psicòtic no relacionat amb el consum de tòxics o malaltia física en fins un 25% dels individus, tot i que de fet només un 3,7% complien criteris de trastorn esquizofreniforme (178).

---

**Taula 2** Malalties que cursen amb deliris (DSM-5)

Esquizofrènia
Trastorn esquizofreniforme
Psicosi breu
Trastorn esquizoafectiu
Trastorn per idees delirants
Trastorn depressiu major
Trastorn bipolar - Mania
Trastorns neurocognitius majors
Síndrome Confusional
Trastorns psicòtics induïts per substàncies
Trastorns per conversió
Hipocondria
Trastorns per somatització
Trastorns de personalitat
Experiències delirants sense malaltia psiquiàtrica

La presència de símptomes psicòtics no només és pròpia de l'esquizofrènia. Així, molts autors defensen la presència d'un contínuum psicòtic en un model de vulnerabilitat a la psicosis. En aquest sentit, en una revisió sistemàtica d'estudis de prevalença i incidència d'experiències psicòtiques subclíniques sobre població general es varen trobar taxes mitjanes de prevalença del 5% i incidències del 3% (90).

De la mateixa manera, les anàlisi dels factors de risc descobreixen associacions dels símptomes psicòtics positius amb l'etapa de desenvolupament, esdeveniments de l'etapa infantil i adulta, el consum de substàncies tòxiques i la immigració i el sexe masculí (42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,179).

La poca diferència entre les taxes de prevalença i incidència junt amb les dades dels estudis de seguiment indica que aproximadament el 75-90% de les experiències psicòtiques del desenvolupament són transitòries i van desapareixent amb el temps (90).



En una avaluació de la prevalença de les idees delirants en pacients d'assistència primària valorats mitjançant un Qüestionari autoadministrat (180), el PDI-21 (181), dissenyat per a valorar ideació delirant en població sana, es va trobar que la resposta positiva als diferents ítems del qüestionari en pacients sense història psiquiàtrica variava entre el 5 i el 70% dels ítems. Això els permetia concloure que la ideació delirant és un fenomen dimensional que representa un contínuum amb la normalitat. Els ítems més discriminadors entre aquells pacients amb diagnòstic de psicosi i els que no tenien el diagnòstic eren els que exploraven les idees delirants persecutòries, les místiques i les de culpa.

## **2.7 Formació dels deliris, perspectiva històrica**

Arribar fins a la causa dels deliris ha estat un dels objectius de molts estudiosos d'aquest camp. Els avenços en la neurociència cognitiva han ofert noves vies de comprensió dels símptomes psicòtics unint tant les explicacions neuroquímiques com les neuropsicològiques amb les experiències conscients que caracteritzen aquests símptomes. En aquest sentit, les teories cognitives, tot i la tendència al seu estudi conjunt, han tendit a veure els mecanismes de formació de les al·lucinacions i els deliris (que formen part del gran grup dels símptomes positius) com a processos diferents, tot i que hi ha autors que opinen que ambdós fenòmens formen part de la mateixa alteració (un error en l'actualització de les inferències i les creences sobre l'entorn) (4).

Així doncs, cal fer notar que hi ha nombroses teories de la formació dels deliris, però d'elles només unes quantes ha estat avaluades experimentalment. Hi ha vàries revisions sobre les teories en la formació dels deliris.

### **2.7.1 Perspectiva filosòfica**

Una primera aproximació a la formació dels deliris, introduïda per la literatura filosòfica, és la que diferencia aquells autors empiristes dels racionalistes.

- **Els empiristes** argumenten que per a explicar la causa del deliri cal anar des de l'experiència a la creença. Els deliris implicarien, doncs, modificacions del sistema de creences causades per "experiències estranyes" normalment degudes a un malfuncionament orgànic, de manera que anirien "de baix a dalt", de l'experiència a la creença. "*La causa proximal de la creença delirant és una certa experiència altament inusual*" (183).
-

- 
- **Els racionalistes** en canvi, van de la creença a l'experiència. Els deliris impliquen modificacions del sistema de creença que causen experiències estranyes. Serveix per a deliris monotemàtics com el Capgras (184,185) i per deliris de passivitat (109). Van de "baix a dalt" (*bottom-up*), de la creença a l'experiència. *"En una aproximació racionalista del deliri, aquest és degut a una alteració bottom-up en algunes creences fonamentals del subjecte, que podria conseqüentment afectar experiències i accions"* (184).

La dicotomia entre racionalistes i empírics és una simplificació òbvia: en alguns models de formació dels deliris els processos de dalt a baix (*top-down*) i els de baix a dalt (*bottom-up*) poden coexistir: l'expectativa prèvia del subjecte afecta la manera en que es processa el senyal i provoca l'experiència inusual i després l'experiència inusual va cap a la comprovació de realitat i és responsable de la formació del deliri.

També hi ha diferències entre les explicacions **doxàstiques** i **no doxàstiques** dels deliris amb un flaïre clarament empíric:

- Alguns autors, diuen que el deliri és la creença causada per l'experiència i que les teories de la formació del deliri necessiten explicar on va anar malament el procés de la formació de la creença normal (182, 185, 186).
- D'altres, diuen que el deliri és l'experiència des d'on els estats doxàstics podrien succeir (110, 116, 187).

### **2.7.2 Primeres teories de la formació dels deliris** (117)

Jaspers el 1913 teoritzava sobre que els deliris primaris eren psicològicament irreductibles i que sorgien d'un canvi patològic, probablement orgànic, d'origen desconegut o d'un canvi en la personalitat. Els deliris que sorgien d'un estat d'ànim alterat, o d'al·lucinacions o d'altres experiències no eren, per Jaspers, veritables deliris sinó idees deliroides (188).

Altres psiquiatres europeus, però van formular altres hipòtesis.

**Sérieux i Capgras** (1909) dividien les "psicosis cròniques sistematitzades" en dos grups (189):

- les **psicosis adquirides**, que alteren profundament les funcions mentals de l'individu i condueixen a demència, s'originarien d'un trastorn de la percepció i són habituals les al·lucinacions.
- els **estats delirants mal interpretatius** que estan basats amb un mal raonament (que ara seria el que anomenem trastorns delirants) tenen el seu punt de partida en una percepció real que després, i degut a les seves associacions emocionals, i ajudat per induccions o deduccions errònies, prenen un significat intens per al subjecte. Serien, en definitiva, una *psicosi funcional*, sense relació amb un agent tòxic sinó amb una predisposició psicopatològica que sorgeix d'un desenvolupament anormal de les àrees d'associació cerebral que determinen el raonament, el sentit crític i l'emoció.

Per ells, el contingut delirant no era important.

**Dupré i Logré (1911)**, tal com ja s'ha dit abans en la secció 2.5.2 parlant de la classificació per etiologia hipotetitzada, definien els orígens per tres tipus d'estats delirants (168)

- **Estats delirants al·lucinatoris**, siguin aguts o crònics, i que tindrien origen en un trastorn predominantment de la percepció. El subjecte veu com a real una cosa que és producte de la seva ment. En la idea delirant, l'al·lucinació sempre té un rol més important.
- **Estats delirants mal interpretatius**, en els mateixos termes que Sérieux i Capgras. L'error està en l'esfera de la lògica, no en la percepció.
- **Estats delirants confabulatoris**, en què el punt de partida, segons els autors, no seria la idea sobre un esdeveniment extern, o una manera falsa de raonar, o una percepció falsa, sinó una ficció d'origen endogen, una creació subjectiva. La mala interpretació és un procés cognitiu i la confabulació un procés poètic. Deriva del que els autors anomenen una "mitomania" causada per un desequilibri entre la facultat imaginativa i el conceptualitzen com un trastorn de personalitat heretable.

**Freud (1915)**, va desenvolupar una teoria sobre la paranoia i la grandiositat. Segons ell, aquests deliris sorgien d'uns impulsos homosexuals reprimits que precisaven expressar-se. Així, el pensament inconscient bàsic és, per Freud, "Jo, un home, l'estimo a ell, o jo, una dona, l'estimo a ella". L'ansietat que apareix d'aquest pensament inacceptable provoca que es distorsioni i es projecti, a través d'una sèrie de passos a "jo, un home, l'odio", a "ell m'odia, per tant estic justificat en odiar-lo" i a "l'odio perquè em persegueix".

---

Freud suggeria que el perseguidor paranoide sempre és una persona del mateix sexe que és l'objecte d'amor inconscient per a la persona. En el deliri de grandiositat seria passar a "no estimo a ningú" i d'aquí al "només m'estimo a mi" (190).

De tot això es podien resumir diferents tipus d'explicacions per a la gènesi dels deliris:

- Una patologia orgànica que dóna lloc a creences psicològicament irreductibles
- Unes percepcions anormals que donen lloc a pensaments falsos
- Un judici alterat degut segurament a un desenvolupament cerebral anòmal
- Una personalitat anormal com l'anomenada "mitomania" (Dupré i Logré) o com a allò que més globalment simbolitza els desitjos incomplets del pacient (Freud).

### **2.7.3 Teories posteriors**

En els anys posteriors hi havia més o menys un consens pel que fa a que no es podia assegurar que els deliris fossin psicopatològicament irreductibles, i que els deliris semblaven secundaris a una anormalitat bàsica, sigui de l'afecte, de la personalitat, dels desitjos incomplets, de la percepció, del judici o d'alguna combinació d'aquestes. I que era evident que la patologia orgànica podia ser directament responsable d'alguns deliris (132).

S'ha estudiat la formació dels deliris des de diferents perspectives:

#### **2.7.3.1 Trastorns de l'afecte i la personalitat**

Hi ha poc treball empíric que relacioni estat d'ànim i deliris, mentre que sí que s'hi ha treballat des del punt de vista psicoanalític:

- Jacques Lacan (1932) parlava de la psicosis psicogènica, a través del cas d'una persona que deia que una actriu estava instigant un escàndol contra ella, i que segons ell estava construït com un atac al seu ideal extern (ja que les actrius tenien una situació social de llibertat major que la d'ella...) (191).
- La projecció, com a concepte més usat en la formació dels deliris. Segons això, aquests vindrien donats per l'externalització dels desitjos personals, els conflictes o les pors. Seria com el reflex d'un estat inconscient interior que s'expressa atribuït a una font externa.

- Teories psicoanalítiques més recents, continuen mantenint el punt de vista que els deliris reflecteixen les memòries, afectes i fantasies de l'individu abans que la psicosi el superi, tot i que ja no parlen d'homosexualitat reprimida. Els deliris de persecució deriven de fantasies de desig i conflictes que arriben al seu punt àlgid abans de l'inici d'un atac agut (192)
- Hi ha algun autor que només fa servir la teoria psicoanalítica per un tipus d'idea delirant, argumentant que diferents mecanismes poden ser responsables de la formació dels diferents deliris. En el cas dels deliris de grandiositat de la mania, i en línia amb el pensament psicoanalític, s'argumenta que l'autoestima inestable és la "predisposició psicològica" al trastorn bipolar i a aquests deliris. Aquesta persona tindria alts estàndards d'èxit, i constants comparacions entre el que hi ha en realitat i el seu ideal, de manera que utilitza constantment fantasies per tal de superar l'estrès derivat d'això, i per tal de distreure's dels esdeveniments o cognicions desagradables. Aquest fet faria que les fantasies fossin més accessibles, augmentant-ne la realitat i així donant pas al desenvolupament dels deliris (193).

### 2.7.3.2 Trastorns de la percepció

Des de la **psicologia gestàltica** es descriu el canvi en el món perceptiu de la persona amb deliris com una divisió dels components perceptius individuals del seu context natural. Hi hauria, doncs, un context perceptiu general (que ens permet veure les coses individuals com un tot) que estaria alterat, de manera que pels pacients els objectes individuals adquiriren propietats diferents d'aquelles en què en el seu context perceptiu normal preval, portant directament, sense un procés de raonament, al significat delirant. (194)

La **teoria dels deliris basada en la disfunció perceptiva**. En aquest cas, la persona delirant pateix anomalies perceptives primàries, fonamentalment biològiques per naturalesa, que engloben inputs sensorials vívids i intensos. Podria ser una experiència molt viva de colors, o una dificultat per a atendre de forma selectiva a estímuls auditoris sobre un rerefons de soroll, degut a un increment en la saliència d'aquest soroll. Degut a aquesta tendència a experimentar percepcions anòmales, l'individu busca una explicació, que se soluciona a través de mecanismes cognitius normals. L'explicació seria el deliri, que derivaria de l'activitat cognitiva, indistingible dels altres grups de persones sanes.

Així mateix, aquesta teoria argumenta que els deliris serveixen com a mecanisme adaptatiu, secundari a qualsevol trastorn primari creat per l'agent patogènic per tal

---

---

d'explicar que els deliris passen en moltes malalties mèdiques i psicològiques i que no hi ha cap evidència que els pacients delirants pateixin un deteriorament de l'habilitat de raonar, cosa posada en dubte clarament per altres autors (168).

Fa referència, també, a evidències derivades de l'estudi de persones no malaltes sota condicions de l'entorn anòmales, que suggereixen que els pensaments irracionals poden ser provocats: una pèrdua de l'agudesia auditiva, si no es percebuda, podria ser interpretada com un xiuxiueig desagradable i desfavorable fet per altres persones (168).

Aquesta teoria intenta, a diferència de l'anterior, abarcar tots els deliris, però és evident que aquesta teoria només és plausible en aquells casos en què l'experiència sensorial és fàcilment detectable i quan hi ha una patologia coneguda (neurològica, per exemple), mentre que en aquells casos en què no hi ha una anomalia perceptiva evident (no queda clar que els paranoïdes tinguin un dèficit auditiu), el tema no és tan evident.

Johnson (1988), fa referència a la interpretació que involucra la percepció, tant quan es percep un objecte real des d'un input sensorial ambigu com quan s'intenta discriminar entre estímuls que són produïts internament i els que deriven d'una font externa (195).

Segons Slade i Bentall, (1988) les al·lucinacions resulten d'un error en l'habilitat de discriminar la realitat, de manera que l'error no està en la informació que està disponible sinó en les inferències que la persona fa en base a aquesta informació (196).

En aquells casos en què apareixen les al·lucinacions, podria ser que els deliris representin un segon pas en el procés d'una inferència esbiaixada. Més endavant en aquest marc teòric, en el capítol de deliris i esquizofrènia, es parlarà amb més profunditat i de forma actualitzada de com les alteracions sensoperceptives podrien estar relacionades també (i de manera conjunta) amb els deliris.

### 2.7.3.3 Trastorns de la consciència i l'atenció

Alguns investigadors han descrit que els deliris sorgeixen de trastorns dels mecanismes lligats amb la percepció, com podrien ser l'atenció o la consciència.

Així, Payne et al (1970) van formular una teoria basada en l'**atenció**, en què argumentava que alguns malalts amb esquizofrènia mostren un dèficit d'atenció caracteritzat per una tendència a la sobreinclusió, de manera que fan generalitzacions injustificades que gradualment es transformen en deliris (197).

Frith (1979, 1987), proposa, i també específicament en l'esquizofrènia, que el que està involucrat és un trastorn en la **consciència**.

Així, el 1979 referia que en l'experiència esquizofrènica, amb l'arribada a la consciència de les percepcions estranyes, en l'intent d'explicar i entendre l'esdeveniment inusual usant principis normals de raonament, aquest podria no ser interpretat amb normalitat. El model de Frith es basaria en la distinció entre processament preconscious i conscient de la informació. En aquest sentit, els deliris estarien construïts no només sobre la base de l'experiència al·lucinatòria sinó també com a resultat de la captura de l'atenció per part de detalls incidentals de l'entorn. Normalment un incident així no seria enregistrat però el seu registre porta la necessitat de buscar els motius del perquè passa (198).

Més endavant, el 1987, Frith suggeria que el responsable de la simptomatologia positiva seria un error en el sistema que controla les accions i les seves intencions precedents (internes, allò que és desitjat, o externes, dirigides per estímuls). El pacient no veuria les accions com a conseqüència del seu desig i això és el que faria que el pacient descrigués els seus pensaments com a inserció del pensament. Un altre exemple és el fet del canvi d'atenció causat per una intenció desitjada que està en conflicte amb un estímulo intencional en marxa. Si no es reconeix la intenció desitjada, aquest canvi requereix una explicació i això dóna dues possibilitats (199):

- “No tinc control de de les meves accions. Hi ha un agent extern m’ha provocat un canvi en l’atenció” (deliri de passivitat)
- “Deu haver-hi algun senyal crític al canal al que he canviat. Algú deu estar parlant sobre mi” (deliri de referència)

Frith proposa en la seva teoria que la formació central del deliri és en **l'estat de processament preconscious**, mentre que d'altres se centren en una recerca conscient de l'explicació.

#### 2.7.3.4 Teories organicistes dels deliris

##### 2.7.3.4.1 *Disfuncions del temporal esquerre i del parietal dret*

En estudis publicats el 1985 i el 1991 es proposava que els deliris en alguns esquizofrènics estan causats tant per disfuncions del temporal esquerre com del parietal dret (200, 201).

Per una banda, s'evidenciava una associació estadística entre les lesions al temporal esquerre i esquizofrènia, amb un predomini dels deliris de referència i paranoides. En aquest cas, la formació del deliri estaria facilitada per les associacions afectives fetes

---

---

prèviament per estímuls neutres. Això es relacionava amb la teoria de Bleuler (1906) segons la qual el lligam emocional a una idea predisposaria als deliris paranoides (200). Per altra banda, la presència de lesions al parietal dret facilitaria la formació de deliris a través del seu efecte en la percepció. Un exemple d'això seria la Síndrome de Capgras i l'anosognòsia (201). En tot cas, aquests deliris serien més habituals en persones amb un dany cerebral conegut que amb els esquizofrènics.

Garety i Mesley, però, en el seu llibre *“Investigations into the Psychology of delusional reasoning”* fan referència a una comunicació personal amb Fleminger, que els argumentava que en l'esquizofrènia, on l'extensió del dany cerebral orgànic del sistema perceptiu sembla ser petit, els deliris de mala identificació només apareixerien si efectes *“top-down”* poderosos (un biaix excessivament influenciat per expectatives prèvies més que per estímuls immediats) són capaços de provocar una disrupció en un sistema perceptiu inestable. Segons això, en les psicosis anomenades funcionals són necessàries forces psicològiques fortes per a alterar un sistema perceptiu relativament normal. Fleminger doncs, proposa una **vulnerabilitat** prèvia en el sistema de processament de dades perceptiu, més que una alteració (117).

#### 2.7.3.4.2 *Alteracions en el lòbul frontal*

Diversos autors havien descrit alteracions a aquest nivell. Així en una publicació es descriuen 5 casos amb síndromes delirants orgàniques amb dany al lòbul frontal (202), mentre que altres autors, en contrast, no van trobar correlacions (203).

#### 2.7.3.5 Anomalies en el raonament

A principi del segle passat, alguns autors havien proposat la presència d'alteracions en el raonament argumentant un error en l'esfera de **la lògica** en la formació dels deliris (189,168). Aquestes teories es van anar rebutjant per manca d'evidència (169).

**Teoria del constructe personal** en què l'esquizofrènic constantment estaria negant les expectatives generades pels seus constructes, cosa que provoca la pèrdua de l'organització normal de les estructures cognitives, provocant el trastorn del pensament (204). En aquest sentit, Radley (1974) suggereix que el pensament paranoide podria aparèixer d'una predisposició a usar constructes cognitivament simples, idiosincràtics, poc organitzats. S'estaria proposant un procés de dos passos en què els deliris resultarien

---



d'una estratègia prèvia d'adaptació a un estil de pensament (o biaix de raonament) i, quan aquest falla, apareix el trastorn del pensament. Per alguns, aquest patró simptomatològic no passa, i es mantenen delirants de forma crònica: això no quedaria explicat per aquest model (205).

Més endavant **Heilbrun** (1975) va desenvolupar una teoria que combinava el **processament de la informació i l'aprenentatge social** (206). En aquest sentit explicava que la presència d'experiències persistents de control aversiu per part de la mare facilitava l'aprenentatge de dos estils d'adaptació cognitiva en el nen:

- *L'estil obert*: caracteritzat per estratègies d'aproximació social i vigilància perceptiva. Processen la informació a través de la recerca àmplia d'estímuls, la percepció selectiva de fets negatius, l'atribució prematura de significat i la projecció errònia de l'avaluació negativa sobre els altres
- *L'estil tancat*: que implica allunyament social i defensa perceptiva i ve caracteritzat pel fet que la informació avaluadora s'evita constantment per tal de protegir una autoestima fràgil.

Teoria de la **Hipòtesi de la Immediatesa** diu que el comportament dels individus amb esquizofrènia està controlat per estímuls immediats de l'entorn. En aquest sentit, respondre a un estímul immediat és respondre a estímuls isolats i, "de forma típica", és el context, que és l'altre estímul present tant en el mateix moment com abans, el que dona el significat adequat a la situació (207).

**Hemsley** (1987) refereix que, en l'esquizofrènia, hi ha una debilitació de la influència del magatzem de memòries de regularitats d'inputs previs en la percepció. Els malalts amb esquizofrènia, per tant, són menys capaços de fer ús de la redundància i el patró de l'input sensorial per tal de reduir les demandes del processament d'informació.

Per altra banda, especula en la formació dels deliris: veu que les persones tenen la tendència de buscar explicacions causals quan els esdeveniments violen les expectatives. Si l'individu amb esquizofrènia es caracteritza per no estar del tot atent a aspectes de l'entorn i a una reducció de la influència de les regularitats passades en la present percepció, es poden inferir relacions causals anormals en base a una sola concurrència (208). C Schneider (1930), **Matussek** (1952) i **Arieti** (1955) també havien fet asseveracions similars (209, 117, 210).

---

**Reed** (1988), proposa que els deliris primaris sorgeixen degut a que els esquemes usats a l'hora d'organitzar l'entrada i sortida de significats han intercanviat les seves interrelacions. Diu que els processos cognitius estan danyats, però que les estructures cognitives han canviat (211).

**Chapman i Chapman** (1988): discuteixen la teoria de Maher (1969) sobre el rol de les experiències anòmales a la gènesi dels deliris i diuen que si els deliris fossin interpretacions raonables en aquestes experiències, els subjectes amb experiències similars haurien de tenir creences similars. Identifiquen amb escales de pensament màgic i escales d'aberració perceptiva un grup d'estudiants proclius a la psicosi i troben que els subjectes responien a experiències similars amb creences que anaven de la normalitat a l'absolut deliri. Argumenten que no calen experiències perceptives anòmales per a la formació del deliri: hi ha gent que desenvolupa creences aberrants delirants en resposta a experiències que podrien no ser considerades anòmales per la majoria de la gent, com ara interpretar ombres a la nit indicant la presència d'esperits.

També introdueixen el concepte de "**relliscada cognitiva**" per a referir-se a una forma lleu de trastorn de pensament formal que es troba en alguns pacients esquizofrènics. Fa referència a les dificultats per a parlar del propi deliri: de forma vaga, tangencial, saltant d'un tòpic a un altre, amb dificultats per escollir les paraules adequadament. La informació a través de la que arriben a una conclusió queda restringida, ignorant o donant un pes inadequat a altres experiències, algunes de les quals podrien contradir la idea delirant (quan es delira sobre les ombres i els esperits, s'oblida que les ombres són producte del joc de la llum sobre els objectes...). Argumenten que el biaix de raonament dels pacients delirants es basa en que seleccionen i es focalitzen més sovint en els estímuls que són forts o prominents pels estàndards normals, rebutjant els estímuls més dèbils (212). Això aniria d'acord amb la hipòtesi de la immediatesa i amb les teories de Hemsley sobre la tendència en l'esquizofrènia a fallar a l'hora de tenir en compte les regularitats passades (207, 208).

**Kaney i Bentall** (1989) i **Bentall** et al (1991): han trobat estils atributius diferents entre els pacients delirants i els no delirants. El pacients paranoides mostren una tendència sistemàtica a culpar els altres si alguna cosa no acaba d'anar bé, mentre que s'atribueixen els bons resultats a ells mateixos. Se suggereix que els paranoides tenen un biaix de profit propi exagerat i que tenen una autoestima baixa defensiva. Els deliris persecutoris servirien en aquest cas per evitar la presència a la consciència de pensaments autoreferents (213 i 214)

---

Així doncs, hi hauria almenys 4 posicions principals pel que fa al **raonament en els deliris**

- No hi ha dèficit (impairment)
- Hi ha alteració degut a un dèficit en l'avaluació de la hipòtesi i possiblement biaixos de raonament
- Està alterat només degut als biaixos de raonament
- Es reconeix que els subjectes amb deliris actuen de forma irracional, però s'adscriu l'alteració del raonament a un fracàs de l'execució més que a un fracàs de la competència.

## **2.8 Neuropsicologia: Formació i manteniment dels deliris**

Com s'ha vist fins aquí, hi ha hagut moltes teories, i diverses, referents a la formació dels deliris. A partir d'aquí s'intentarà fer una revisió de l'estat actual de la qüestió. Potser una manera de començar seria fent la distinció entre teories **motivacionals** o psicodinàmiques (215) i teories **neuropsicològiques** (216).

**La teoria motivacional** manté que alguns o tots els deliris estan causats per factors relacionats amb la motivació. Així, els deliris de persecució es podrien desenvolupar per tal d'atribuir esdeveniments negatius no al subjecte sinó a un ordre malvolent i el deliri seria un mecanisme de defensa per protegir l'autoestima o, en altres casos, com en la Síndrome de Capgras, serien per a reduir l'ansietat: algú que ja no estima la seva dona però se sent culpable i no pot acceptar aquests sentiments desenvolupa la idea que la dona que viu a casa seva no és la seva dona sinó algú que pretén ser-ho (215).

Aquesta visió motivacional dels deliris monotemàtics ha estat molt criticada degut a que, inevitablement, hi ha d'haver una base neuropsicològica que resulti suficient per explicar la seva etiologia.

**La teoria neuropsicològica** defensa que els deliris són el resultat d'un fracàs cognitiu o una combinació de fracassos cognitius, i ens permet no només explicar de forma més o menys empírica el com de la seva formació sinó també el perquè del seu manteniment al llarg del temps (216).

Aquests errors o fracassos poden ser deguts a experiències perceptives anormals (217), a experiències anormals acompanyades d'una disfunció com ara els biaixos de raonament (132), a una ruptura de certs aspectes de la percepció i la cognició que inclou un dèficit en

---

---

l'avaluació de les hipòtesis (185) o a un dèficit que es manifesta en el fracàs de monitoritzar les intencions pròpies o les dels altres (216).

En aquests casos, doncs, en què el que subjau és un dèficit perceptiu i cognitiu, el responsable de la formació del deliri és un esdeveniment anormal. Així doncs, en la Síndrome de Capgras (per seguir amb l'exemple anterior) es forma el deliri perquè hi ha una reducció de la resposta autònoma al reconeixement de cares familiars i això afecta a la capacitat de reconèixer la cara de la persona que hi ha al davant com la cara d'un familiar, tot i que es pot jutjar la cara com idèntica a la del familiar (137). Així i tot, aquest esdeveniment anormal no és l'únic factor responsable de la formació del deliri segons la teoria dels dos factors.

En aquestes teories de dèficit perceptiu i cognitiu fa falta **un segon factor** que expressa el dèficit a nivell de l'avaluació de la hipòtesi per explicar perquè el pensament de que el familiar ha estat reemplaçat per algú altre és adoptat com una explicació plausible per l'esdeveniment anormal.

Hi ha visions alternatives sobre quin podria aquest segon factor que contribueix a la formació i manteniment del deliri, de manera que alguns autors suggereixen que aquest no és un dèficit, sinó la presència d'un biaix atributiu o de reunió de dades exagerat, com ara una tendència al "*jump to conclusions*" (salt cap a la conclusió) sobre la base d'una evidència limitada (132), i d'altres argumenten que hi ha un problema amb el temps de viatge mental i la capacitat de desenvolupar una narrativa pròpia coherent (218, 219).

Mentre que amb els deliris amb patologia orgànica coneguda les explicacions a nivell neuropsicològic poden ser satisfactòries ja que es pot identificar amb precisió quina és l'àrea del cervell danyada i el lligam causal entre el dany i la formació del deliri, pel que fa als deliris en què encara no tenim una base orgànica coneguda (els deliris en l'esquizofrènia) es va buscant el correlat neuropsicològic. En aquest sentit, Fletcher i Frith han intentat donar una explicació global al tema dels deliris funcionals (4).

Però per tal d'arribar fins a aquests, potser cal entrar prèviament en explicar el model bayesià aplicat al model de la formació i manteniment dels deliris.

### **2.8.1 El model bayesià en la formació i el manteniment dels deliris**

Està clar que el raonament no està restringit a la lògica i que la gent usa típicament un nombre de dispositius útils per a descobrir nous elements que guiïn les expectatives i assisteixin al raonament, tot i que també poden conduir a errors (220). El fet de fer

---

inferències resulta d'una combinació de la força de la creença prèvia i la informació sobre la situació del moment (221).

**Fischhoff i Beyth-Marom** (1983), per tal d'estudiar com raona la gent, van argumentar que és precís un model normatiu que proveeixi un marc conceptual amb el que es pugui estudiar el funcionament real. Van proposar que la inferència bayesiana pot oferir un marc general per avaluar les creences, i que és possible descriure la consistència d'una persona des d'un model teòric. Identificant un set de possibles desviacions lògiques del comportament bayesià, van fer una revisió de la literatura per a veure si aquestes possibilitats es corresponien amb el comportament observat en la població normal. Així, van proposar que aquesta aproximació podria ser també útil si s'aplicava a l'estudi del raonament en pacients delirants (222).

Així, des d'una perspectiva bayesiana, el coneixement és representat en termes d'hipòtesis (H), cadascuna de les quals és caracteritzada per una probabilitat subjectiva  $p(H)$ , representant la confiança d'un mateix en la seva veritat. El **teorema de Bayes** governa llavors la manera en què la força de la pròpia creença en una hipòtesi podria ser revisada a la llum de nova informació o dades (D).

En la seva forma més simple, el teorema negocia amb les implicacions de les dades (D) per la possibilitat relativa d'una hipòtesi (H) i el seu complement (no H). S'expressa amb la fórmula següent:

$$\frac{p(H/D)}{p(\text{noH}/D)} = \frac{p(D/H)}{p(D/\text{noH})} \cdot \frac{p(H)}{p(\text{noH})}$$

De dreta a esquerra, els tres termes de la fórmula són:

1. La probabilitat a priori que H i noH siguin veritat a la llum de tot el que és conegut abans de rebre D
2. La ratio aproximada representant la validesa informativa de D respecte a la veritat de H
3. La probabilitat a priori de que H és veritat a la llum de tot el que és conegut després de rebre D.

---

D'aquesta manera s'incorpora el nivell previ de creença de forma explícita en el procés inferencial.

La inferència bayesiana és un esquema normatiu i és lògicament possible desviar-se d'un rendiment òptim de diferents maneres. Això, per tant, proveeix d'un esquema per a categoritzar diferents tipus de processos de judici i de considerar si una forma particular de desviació és característica en un grup donat, com ara els subjectes delirants.

Hi ha un nº de biaixos potencials que poden ocórrer durant l'avaluació de les hipòtesis

1. Identificar les fonts de les dades que són més útils per tal de discriminar entre hipòtesis
2. L'avaluació de les implicacions de dades observades enfront la veritat de les hipòtesis
3. L'agregació de les implicacions de diferents dades amb una avaluació total de la possibilitat relativa de la veritat de la hipòtesi
4. La selecció, basada en l'avaluació, del curs d'acció apropiat.

Per una creença donada, el subjecte delirant podria llavors mostrar una desviació del model bayesià en un o més dels passos anteriors.

### **2.8.2 Teories dels dos factors**

Aquells autors empírics que identifiquen el deliri amb un estat similar a la creença, han quedat diferenciats en:

- **Teòrics d'un únic factor**: creuen que l'experiència inusual és suficient per la formació del deliri (217, 223, 224)
- **Teòrics dels dos factors**: creuen que l'experiència inusual és només un factor en la formació del deliri i que cal un altre factor que permeti que el deliri es mantingui (186, 225)

En el segons cas, doncs, hi hauria dos factors principals implicats en la formació dels deliris monotemàtics i politemàtics (226):

- Hi ha una primera disfunció cerebral que presenta el pacient amb noves (i falses) dades, i la creença delirant formada és la que, si veritable, podria explicar les dades. La naturalesa de l'alteració varia de pacient a pacient.
-

- Hi ha una segona disfunció cerebral d'un sistema d'avaluació de creences, que prevé el pacient de rebutjar la creença nova formada tot i que hi hagi molta evidència en contra. Aquesta alteració és la mateixa en totes les persones amb un deliri monotemàtic.

La teoria dels dos factors, de Langdon i Coltheart, es caracteritzarien doncs per (185, 227):

- Una alteració neuropsicològica que condueix a un esdeveniment anormal (que pot ser tant una experiència anormal conscient o una predicció fallida no atesa pel subjecte, inconscient). La causa d'aquesta resposta anormal dependrà del tipus de deliri considerat.
- La generació d'una hipòtesi (com a explicació de l'experiència o aprovació del contingut de l'experiència). Aquest pas és executat d'acord amb el *principi d'adequació observacional*, és a dir, que la hipòtesi generada necessita ser tal que, si verdadera, pugui explicar l'experiència o la predicció fallida.
- Un dèficit de l'avaluació de la hipòtesi, probablement deguda a un dany al frontal de l'hemisferi dret. Això es manifesta a través d'un fracàs a l'hora de rebutjar la hipòtesi que és no plausible donades les creences acceptades prèviament pel subjecte. La hipòtesi hauria de ser valorada en base a com s'ajusta amb altres coses en què creu el subjecte (*principi de conservació*) i en base de la probabilitat de la hipòtesi donada l'evidència i de l'evidència independentment de la hipòtesi (*principi d'adequació explicativa*).
- L'acceptació de la hipòtesi, que es torna una creença i a qui es té en compte i és comunicada, i pot ser sotmesa a futura avaluació (a nivell personal) davant d'evidències contràries. Quan és aprovada, la hipòtesi habitualment és observada com a més plausible, més probable, i més explicativa que altres alternatives rellevants.

El primer factor seria diferent pels deliris (aberració perceptiva per alteració cognitiva en els deliris de control, mecanismes que porten al subjecte a estímuls nous o rellevants són disfuncionals, amb una qualitat aberrant en el salience, en els deliris de referència). El segon factor seria igual (un dèficit permanent en l'avaluació de la hipòtesi).

#### 2.8.2.1 Biaixos atencionals

Segons això, els biaixos atencional cap a material relacionat amb l'amenaça en l'ambient podrien ser suficients per mantenir el tren de pensament persecutori en marxa i els

---

---

factors motivacionals, així com els neuropsicològics, poden ser responsables del contingut del deliri (227).

- És possible que en alguns casos els fets perceptius socials siguin deguts a una baixa autoestima.
- Però els biaixos atencionals poden agreujar-se o simplement ser acompanyats per altres alteracions:
  - o Discapacitats auditives (amb la impressió que els altres estan xiuxiuejant darrera...).
  - o Dèficits de memòria, que pot fer que el subjecte atribueixi per exemple la desaparició d'un objecte valuós a la malvolença d'altres.
  - o Fracàs en la monitorització del discurs interior.
  - o Idees de referència.

#### 2.8.2.2. Dèficit en l'avaluació de la hipòtesi (185)

**El dèficit en l'avaluació de la hipòtesi** podria ser responsable de les fallides de la racionalitat epistèmica i procedimental que ha estat notada en el comportament de les persones amb deliris.

- Els deliris no es formen d'una manera conforme als dictats de la racionalitat procedimental perquè la hipòtesi adoptada (delirant) no ha estat avaluada en base a si està d'acord amb creences acceptades i el coneixement previs.
  - A més a més, el subjecte no avalua la hipòtesi adoptada (delirant) en base a si s'ajusta amb una altra experiència que no sigui la predicció fallida, que constitueix el primer factor en els deliris orgànics.
  - Els mecanismes de l'avaluació de la creença que determinen la racionalitat epistèmica i procedimental dels deliris operen a nivell subpersonal, preconscient, a no ser que es requereixi de l'atenció del subjecte. Però no és fins que el subjecte ha acceptat la hipòtesi delirant i és conscient del seu contingut que s'observa la conducta típicament associada amb els deliris
  - Quan l'individu és confrontat amb l'evidència contrària i se li demana que justifiqui el seu deliri, prenen rellevància altres qüestions sobre la racionalitat procedimental i epistèmica, i noves qüestions sobre la racionalitat agencial.
  - El subjecte pot estar inusualment resistent a modificar o dubtar del contingut del seu deliri i pot mencionar raons que no són observades pels altres com a bones raons, i que de fet no han tingut un rol causal en l'adopció de la hipòtesi delirant.
-



### **2.8.3 ALTRES ASPECTES COGNITIUS**

A diferència de les teories anteriors, la teoria de la ment, la teoria probabilística de raonament i la teoria del biaix atributiu parteixen d'anomalies cognitives dels trastorns delirants i els seus correlats orgànics.

#### 2.8.3.1 Teoria de la ment

Gallese (2003) va proposar que la capacitat d'entendre els altres com a agents intencionals podria ser una característica d'organització bàsica del nostre cervell, permetent que hi hagi experiències intersubjectives riques i diverses. Aquesta visió podria permetre fer una aproximació global a l'hora d'entendre la vulnerabilitat en les psicosis majors com ara l'esquizofrènia (228).

La teoria de la ment (TdM) fa referència a la capacitat d'atribuir estats mentals com ara intencions, coneixement, creences, pensament i voluntat a un mateix i als altres. Això ens permet, entre d'altres, predir la conducta dels altres. La TdM també inclou, doncs, el coneixement de que les creences i els desitjos dels altres són diferents dels nostres (228).

Per Frith les síndromes paranoides mostren un dèficit de TdM específic: els deliris d'autoreferència es poden explicar en bona part per la incapacitat del pacient de posar-se en la posició de l'altre i així avaluar de manera correcta les seves conductes i intencions. La inserció del pensament i les idees de control es podrien explicar per una monitorització alterada de les pròpies intencions i accions. Així doncs, els pensaments entren en la consciència del pacient sense ser conscient d'una intenció real d'iniciar aquests pensaments. La manca d'habilitat d'aquests pacients de corregir els errors també és vist com un trastorn de monitorització intern (216).

No obstant, encara es manté la qüestió de si les idees delirants en un sentit estricte i els símptomes com ara la inserció del pensament s'haurien de discutir des de la mateixa perspectiva. En aquest sentit, hi ha hagut arguments neurofenomenològics seriosos en contra de la teoria global de dèficits de processament en l'automonitorització metarepresentacional dels pacients esquizofrènics (229).

---

Frith i Frith (1999), van trobar una correlació particularment forta en les regions cerebrals del còrtex prefrontal medial i lateral inferior i transició temporal-parietal, entre els deliris i els dèficits de TdM (230).

Però els dèficits TdM com a etiologia dels deliris està en dubte cada vegada més: hi ha estudis en què es va veure que, des del moment en què els pacients delirants en remissió simptomàtica rendien tan bé com els controls en tasques de TdM, els dèficits TdM semblarien ser un estat més que no pas un tret (231) i per segons quins autors l'especificitat dels dèficits de TdM en els deliris també és qüestionable perquè els pacients delirants podrien rendir normal en tasques TdM (232).

### 2.8.3.2 Biaix de raonament probabilístic

En aquesta teoria s'assumeix que els processos de presa de decisions basats en la probabilitat dels pacients delirants requereix de menys informació que la dels individus sans, cosa que els causa un "salt cap a la conclusió" (**jump to conclusions**), fenomen que s'ha confirmat per nombrosos estudis. Aquest salt a la conclusió no és ni una funció impulsiva de la presa de decisions ni una conseqüència d'un dèficit de memòria (233).

S'ha suggerit també que una de les característiques del raonament delirant és la manca de voluntat d'admetre res que pugui semblar que refuti les creences pròpies (234), tot i que s'ha assenyalat que els pacients delirants no deliren sobre qualsevol cosa i que podrien no tenir un dèficit global en les habilitats de raonament (235).

En un estudi, es va veure que els controls sans són més acurats en una tasca de raonament sil·lògic, on poden mobilitzar les seves creences preexistents, però no quan les creences són irrellevants o emotives. Per altra banda, els pacients amb esquizofrènia eren de forma significativa menys acurats en aquesta tasca que els controls en general. Els autors assumien que en els pacients amb trastorn esquizofrènic podria ser típica l'excessiva mobilització paral·lela de creences rellevants i irrellevants pel seu processament de raonament alterat (236).

Per altra banda, considerant diferents processaments de xarxes neuronals subjacents, es va mostrar que hi ha una activació del còrtex prefrontal lateral dret quan el subjecte inhibeix respostes associades amb la creença per tal d'assolir la solució correcta en una tasca de raonament lògic (237).

Es podria deduir un desequilibri en aquests sistemes de processament neuronal dels pacients delirants, però, prenent-ho tot conjuntament, aquestes troballes en les habilitats de raonament dels pacients delirants només són subtils i un es podria qüestionar la força de la seva causalitat en el pensament delirant.

### 2.8.3.3 Teoria del biaix atributiu

Bentall (2003) proposava que els esdeveniments negatius que podrien amenaçar potencialment l'autoestima són atribuïts a d'altres (atribució causal externalitzadora) per tal d'evitar una discrepància entre el jo ideal i el jo que és experimentat. Una forma extrema d'un estil atributiu d'autoservei podria explicar la formació de creences delirants, almenys en els casos en què la xarxa delirant es basa en idees de persecució, sense cap altra anomalia perceptiva o experimental. Durant el curs de la malaltia es podria assumir la codificació preferencial i record de material sensible delirant per tal de reforçar i propagar de forma contínua la creença delirant (238).

Usant mètodes psicofisiològics, es va poder observar que els pacients que experimentaven deliris de persecució ràpidament identificaven elements amenaçadors en dibuixos ambigus però, bastant contraintuïtivament, de fet gastaven menys temps revaluant aquests elements amenaçadors que els individus control sense deliris de persecució. Els pacients també podien esperar amenaces on no n'hi havia (239).

Blackwood et al (2000) refereixen que biaixos atributius no auto servei s'associaven amb activitat al gyrus precentral esquerre, regió que es pensa que juga un paper important en el control executiu de la inhibició de la conducta així com en la representació semàntica de la memòria. En pacients delirants es creu que aquest biaix és una resposta motivadora prepotent, amb l'activitat corresponent al gyrus precentral representant el procés inhibitor necessari per a aquest biaix atributiu. No obstant, apunten que aquestes regions cerebrals on els pacients delirants mostren una activació cognitiva remarcable són de llarg aquelles que correlacionen amb l'extensió dels trastorns delirants en altres pacients (240). A més a més, aquestes són les regions on els pacients esquizofrènics mostren anormalitats estructurals i funcionals (241, 242, 243).

En particular en la paranoia i les disfuncions sociocognitives que s'hi creuen associades, Blackwood creu que l'amígdala i el còrtex prefrontal ventral medial també hi estan implicats. Això és pel fet que l'amígdala juga un paper important a l'hora de codificar i recordar els indicis emocional i socialment rellevants com ara l'expressió facial, cosa que

---

---

pot ser observada en molts pacients amb lesions en aquesta regió. El còrtex prefrontal ventral medial, per la seva banda, es pensa que té un paper important en avaluar les situacions socials en relació amb el seu significat social i emocional per a l'individu (teoria del jo de Damasio, 1996) (244).

Si es pren tot en conjunt, una hipoactivació generaria un estat delirant, reflectint una atenció excessiva a la informació autoreferencial amb una capacitat disminuïda d'inhibir el biaix atributiu.

Treballs amb RMNf han mostrat que quan els pacients delirants avaluen declaracions personals potencialment negatives, mostren menys activació del còrtex cingulat rostral-ventral anterior, una regió encarregada de l'automonitorització, mentre que hi ha una major activació del girus cingulat posterior que els controls normals. Això suggereix un autoreflex deteriorat dels estats delirants quan implica idees de persecució (245).

#### 2.8.3.4 Altres estudis neurocognitius: l'exemple dels deliris d'identificació

Com hem vist, l'estudi dels deliris està sobretot centrat en els deliris monotemàtics, normalment relacionats amb patologies orgàniques ben definides.

Hadyn Ellis i col·legues (1990) van ser els pioners en el camp de la neuropsiquiatria cognitiva. Interessats en els deliris d'identificació (Síndrome de Capgras, Síndrome de Fregoli), varen buscar una aproximació concreta, en el sistema cognitiu normal del reconeixement de cares (246).

Els treballs posteriors intenten fer una aproximació més general, en què el sistema cognitiu normal és concebut com a subdividit en components que, quan estan alterats, expliquen la generació inicial d'un pensament increïble i aquells components que quan estan alterats, participen en la no acceptació del pensament increïble com a creença (227).

Així, en el deliri de Capgras, persones amb una lesió a les regions ventromedials bilaterals del còrtex també mostren desconexió entre el reconeixement facial i la resposta autonòmica, però no deliren (227). Hi ha d'haver un segon dèficit que expliqui perquè els delirants no rebutgen la idea. Altres exemples serien el deliri de la mala identificació al mirall (agnòsia del mirall (247): si allò que veiem no ocupa el nostre lloc, aquella persona no sóc jo) o la somatoparàfrènia (anosognòsia de l'hemiplegia en lesions extenses

temporoparietals dretes en que no es reconeixen parts del cos com a pròpies). En tots aquests casos, l'hemisferi esquerre sol estar intacte.

Per tant, el segon dèficit, relacionat amb l'avaluació de la creença, hauria de tenir a veure amb l'hemisferi dret? Hi ha alguna regió de l'hemisferi dret que tingui a veure amb l'avaluació i el rebuig de les creences increïbles?

Per Coltheart (2007), aquesta regió està en el **lòbul frontal dret** (175), i això ho basa en una sèrie de dades, entre les que es poden destacar un estudi previ amb PET en pacients amb malaltia d'Alzheimer delirants i no delirants (248) en què es va veure que en el grup de delirants hi havia un patró consistent d'hipoperfusió de les regions frontal (i límbica) dretes i, per altra banda, en un estudi amb potencials evocats amb un grup de Capgras i Fregoli (249), on es va veure que en els pacients delirants hi havia una amplitud del P300 significativament reduïda en la regió frontal dreta respecte els controls.

Per altra banda, Zwanzger et al (2002), quan intentava tractar la depressió amb estimulació magnètica transcranial sobre el còrtex prefrontal dorsolateral esquerre, va provocar símptomes psicòtics, sobretot de persecució, que desapareixien si el tractament es feia combinat amb medicació (250). Així mateix, s'havia vist que l'estimulació magnètica transcranial aguda tenia un efecte dopaminèrgic en voluntaris sans (251).

## **2.9 Neurobiologia dels deliris**

Els deliris, en la seva base neurotransmissora, representen un error a l'hora de codificar adequadament la precisió de les prediccions i dels errors de predicció. És a dir, un error en optimitzar la incertesa sobre la informació sensorial. Però la fisiopatologia del deliri també implica una mala representació del *saliency*, la incertesa, la novetat i la precisió.

A nivell biològic, hi ha una modulació aberrant postsinàptica que probablement involucra la funció del receptor NMDA, cosa que encaixa amb el rol de la dopamina en ser capaç de distingir el gra de la palla (d'entre el "soroll") així com amb les nombroses propostes que codifica la incertesa o la violació de les expectatives.

### **2.9.1 Error de predicció, aprenentatge i dopamina**

La dopamina té un rol important en l'aprenentatge basat en l'error de predicció. En aquest sentit, les regions dopaminèrgiques mesolímbiques són molt responsables de la recompensa i de l'error de predicció, i les conductes relacionades amb la recompensa i l'error de predicció són molt sensibles a pertorbacions dopaminèrgiques (252).

**La formació de creences sobre el món pot ser equiparada a l'aprenentatge probabilístic:** lligant les anormalitats d'aprenentatge provocades a nivell experimental i la naturalesa dels deliris observada pels clínics, un augment de l'activitat de la dopamina incrementa la taxa d'aprenentatge de guanys i no té efecte en l'aprenentatge de pèrdues (253). Es podria teoritzar que els deliris serien resistents a la refutació perquè l'evidència a favor del deliri (guany) és el que compta mentre que l'evidència en contra (pèrdua) no compta, com a resultat d'una hiperactivitat dopaminèrgica (254).

#### **2.9.1.1 Una jerarquia de predicció i construcció de models**

Com ja hem esmentat abans, s'ha proposat que un sistema bayesià jeràrquic podria ser el principi bàsic del funcionament cerebral (255). Segons això, una característica comú dels sistemes cerebrals és la construcció de models del món a través d'errors de predicció, i aquests sistemes estan organitzats en una jerarquia tal que els errors de predicció emesos per sistemes de nivell inferior són l'input per a un sistema de nivell superior. Al mateix temps, la retroalimentació des del sistema superior proveeix de creences prèvies al sistema inferior.

En aquest marc, el senyal d'error de la predicció és un marcador que el model preexistent d'inferència no ha comptat plenament per a l'input. Un reajustament en el següent nivell de la jerarquia podria incrementar la precisió i reduir l'error de predicció. Però si no ho fa, calen reajustaments en el nivell superior. El nivells superiors proporcionen una guia als nivells inferiors i asseguren una consistència interna de les causes inferides de l'input sensorial a múltiples nivells (4).

Quan hi ha una violació de l'expectativa, quan allò que esperem no passa, com a conseqüència hi ha una ocurrència que mereix més atenció, i per tant allò es torna més prominent (amb més *saliency*) i, potser, més associable. Així doncs, un error de la predicció de nivell baix podria tenir conseqüències a un nivell superior de la jerarquia: l'error de la predicció alerta l'organisme del fet que el model actual està malament,

suggerint que hi ha hagut un canvi en l'entorn (254). Si l'error de predicció no pot ser acomodat pel model existent, sobrevenen nous aprenentatges i inferències. La possibilitat de que hi hagi hagut canvis causa que l'evidència prèvia sigui obsoleta comparat amb les noves percepcions que atreuen l'atenció.

Així doncs, l'error de predicció, assenyala de forma consistent que hi ha hagut un canvi, conduint a una demanda imperiosa de noves inferències i de descartar el model existent. S'ha suggerit que un estímul que evoca un dispar de dopamina serà prominent (*salient*) i demanarà una explicació o una actualització d'una creença i això és el que serà el germen de la creença delirant (256). Una resposta de dopamina alterada compta com un canvi en el *salience* d'un estímul (una anormalitat pròpia de la gent que pateix esquizofrènia).

#### 2.9.1.2 De la neuroquímica alterada a les creences

D'acord amb teories recents (257), les neurones dopaminèrgiques codifiquen la precisió o incertesa dels errors de predicció i aquesta precisió carrega la influència dels errors de la predicció sobre la inferència. Això és crucial per optimitzar el balanç entre creences prèvies de dalt a baix (*top-bottom*) i l'evidència sensorial de baix a dalt (*bottom-up*).

No són els errors de predicció *per se* que són defectuosos, és la manera en que són usats i quantificats. La magnitud de l'error de predicció té poc sentit sense una estimació de la seva precisió. El valor important és aquell que no només té en compte la magnitud de l'error de predicció sinó també la seva incertesa. Així, a un error de predicció relativament petit se li podria donar un pes indegut (si es subestima la incertesa), portant a una inferència falsa. Alternativament, un soroll excessiu podria diluir els efectes d'un senyal d'error de predicció ampli, donant lloc a una resistència a acceptar una inferència com a adequada a l'hora d'explicar l'input (4).

En termes d'experiència, els estímuls podrien ser sentits com a inusuals, importants i rellevants, donant lloc a una dificultat a l'hora de centrar l'atenció a aspectes adequats de l'entorn. Això podria ser experimentat com un augment dels sorolls o visions de fons que haurien de ser irrellevants, un fenomen que està clarament descrit en pacients (258).

Com ja sabem, una alteració en l'error de predicció d'accions auto-generades podria fer que aquestes accions se sentissin com a estranyes i generades externament. A més a més,

---

---

un estímul acompanyat per un error de predicció ampli podria ser més ràpidament associable.

Un senyal d'error de predicció prominent podria doncs donar lloc a les experiències estranyes del pacient, junt amb la seva disponibilitat a acceptar estímuls incidentals com a esdeveniments importants i plens de sentit i a lligar-los de forma inusual. La persistència de l'alteració amunt en la jerarquia podria significar que els intents als nivells baixos d'explicar el món haurien fallat. El món serà sentit com a estrany i hi haurà el sentit de que hi ha algun canvi subjacent que ha de ser descobert. Això seria l'humor delirant. Més enllà d'això es requereix una inferència per a donar compte de les experiències i així l'experiència d'un món estrany podria donar lloc a una impressió irresistible de que una percepció particular o un esdeveniment determinat té sentit per al pacient (percepció delirant). Quan aquesta inferència és específica i relacionada directament al propi jo, és referit com un deliri de referència (4).

### **2.9.2 Dopamina i teoria de la prominència anòmala (*abnormal salience*)**

En la secció anterior s'ha assenyalat la relació de la dopamina a les àrees mesolímbiques amb l'aprenentatge basat en l'error de predicció, i s'ha fet esment de com una resposta de la dopamina alterada determinarà, a través d'una violació de l'expectativa (un error en la predicció), un fet prominent (amb més *salience*) que requerirà d'una explicació diferent. Això seria el germen de la creença delirant (4).

La dopamina a ganglis basals, doncs, a banda d'un rol en la funció motora i una participació en el processament de recompensa i motivació, té un paper important en la cognició, a través, d'entre altres, del processament del *salience* (prominència) dels estímuls (259).

Així, a través d'estudis electrofisiològics en animals, s'ha demostrat que l'activitat dopaminèrgica mesolímbica augmenta transitòriament després de la presentació de recompenses inesperades o d'estímuls que anticipen una recompensa, però disminueix quan s'omet la recompensa esperada: aquesta activitat s'ha interpretat com a un indicador del *salience* incentiu. Però les neurones dopaminèrgiques del mesencèfal no són homogènies, i mentre unes codifiquen el valor motivador per als resultats positius (com els aliments, reproducció, aprenentatge de valors), les altres responen a estímuls salients



però no recompensadors (aversius) codificant un senyal de *salience* motivador que desencadena la conducta d'orientació i exploració (259).

Si bé les primeres hipòtesis del *salience* anòmal proposaven que l'alliberament alterat de dopamina mesoestriatal originava una atribució excessiva de significat i valor motivador a successos ambientals i rellevants (256), l'evidència més recent que dóna suport al caràcter heterogeni de la senyalització fàstica de dopamina (259) assenyala que la disfunció dopaminèrgica pot contribuir a una atribució polifacètica del *salience* que implica tant a senyalització de recompensa com aversiva. Això conduiria a un món aparentment carregat de significats, generant sentiments d'aprensíó i de que el món ha canviat d'una manera incerta (com en un estat prodròmic d'esquizofrènia) (4).

Les teories cognitives de les psicosis expliquen com les experiències anòmales condueixen a símptomes psicòtics positius: així mentre que una experiència desconcertant analitzada a través d'un procés d'avaluació determinada per un tipus de pensament exterioritzant propi de qui ha estat exposat a l'adversitat social pot ser vista com a amenaçant en els deliris paranoides, quan el *salience* de representacions internes i accions generades pel propi individu s'atribueix incorrectament a factors externs, s'originen al·lucinacions auditives i fenòmens delirants de passivitat, control o alienació (4).

Les formulacions més recents de la hipòtesi del *salience* ressalten el paper de les interaccions corticals-subcorticals en la integració de la informació sensorial aferent amb els models interns existents del món. Des d'aquesta perspectiva, la informació sensorial és salient quan viola el model predictor del món que té el cervell, representat en les regions corticals. Les desigualtats persistents entre els estímuls previstos i els estímuls sensorials efectius impulsen canvis adaptatius en el model del món que es forma al cervell. Aquest procés és modulats finalment per la dopamina subcortical, de manera que inclús anomalies subtils en la senyalització de dopamina poden originar canvis d'inadaptació radicals al model cerebral del món, que poden manifestar-se en forma de creences i percepcions falses (4).

Fins el moment, però, no s'ha demostrat directament l'activitat dopaminèrgica fàstica anòmala en pacients amb esquizofrènia degut a les dificultats metodològiques inherents, ni s'ha resolt la qüestió de si l'atribució de *salience* anòmal (*aberrant salience*) és suficient per a explicar tota la gama de símptomes en la psicosis i si aquesta anormalitat és específica de l'esquizofrènia. La hipòtesi pot explicar l'atmosfera delirant i la formació de deliris però

---

queda menys clar com s'estén als trastorns formals del pensament i les al·lucinacions (260).

## 2.10 Deliris i neuroimatge

Tot i que les malalties orgàniques o les lesions de certes regions cerebrals i els trastorns delirants sovint estan relacionats, molts pacients delirants no mostren aquestes lesions. Només uns pocs d'ells han sigut examinats utilitzant mètodes d'imatge (SPECT, PET o RMNf) per tal de localitzar correlats funcionals a la seva malaltia.

En general no hi ha estudis sobre els deliris en concret i sovint estan en el context de l'estudi de l'esquizofrènia.

- Un estudi amb PET en pacients amb esquizofrènia crònica (261) va mostrar correlacions positives significatives entre un complex de símptomes relacionats amb la percepció de la realitat incloent les experiències delirants) i el flux de sang regional cerebral (*rCBF, regional cerebral blood flow*) al còrtex prefrontal lateral, l'estriat ventral i el còrtex temporal (especialment al gyrus temporal superior i les regions parahipocampals).
- En un altre estudi amb PET (262) sobre esquizofrènics no medicats, es va trobar una correlació entre els patrons d'activitat rCBF temporal esquerra i el complex de símptomes relacionats amb la percepció de la realitat.
- En un estudi SPECT sobre esquizofrènics no medicats (263) es va trobar el efectes d'una activació negativa en l'estriat temporal esquerre, però una hiperactivació a l'estriat esquerre.
- Un altre estudi SPECT, (264) va mostrar una correlació significativa entre l'extensió dels trastorns delirants i el rCBF a les regions frontal esquerra i medial. Tot i que no es van donar dades sobre la causalitat per les correlacions trobades (un problema comú dels estudis de correlació), són remarcables les troballes referides a les regions medial temporal i ventral estriades del sistema límbic.

El refinament de la metodologia amb escales multidimensionals per calcular estadísticament i traçar la posició relativa dels patrons d'activació regional, va permetre examinar els factors metabòlics en les síndromes delirants de forma més precisa.

- En un estudi amb SPECT de pacients esquizofrènics delirants es van trobar indicis per a una desconexió funcional entre les regions límbiques frontals i mesials temporals. No obstant, les correlacions entre els paràmetres rCBF i els trastorns esquizofrènics

delirants aguts quantificats eren remarcablement baixos. La força de la correlació variava amb la complexitat dels símptomes esquizofrènics (265).

Estudis més recents van mostrar:

- Una correlació dels trastorns esquizofrènics delirants amb matèria grisa reduïda al lòbul frontal esquerre (266).
- Un suport *top-down* danyat per les respostes automàtiques en connexió amb activitat disfuncional del còrtex prefrontal dorsolateral esquerre (267).
- Un fracàs en les estratègies de memòria associades a una disrupció funcional de les estructures prefrontals dorsolaterals i límbiques temporals (268).

En relació al complex de símptomes delirants en particular, hi ha evidència d'alteracions en les connexions entre el còrtex frontal, les àrees associatives multimodals i les estructures paralímbiques, resultant en una dissonància cognitiva-perceptiva-afectiva, que, sota condicions específiques, poden causar deliris (269, 270).

Finalment, altres estudis han trobat, en pacients amb esquizofrènia paranoide:

- Una reducció significativa de la matèria grisa a les regions insular esquerra i prefrontal dorsolateral, i bilateralment a les regions frontal medial, cingulat anterior, frontal inferior i temporal superior.
- Per altra banda, els pacients mostraven més matèria grisa de forma significativa al cerebel bilateral i a l'estriat dret que els controls.
- Hi havia una correlació negativa entre el valor de gravetat "manca d'insight i judici" i les concentracions de matèria grisa a les regions cingulat posterior esquerre, cingulat anterior dret i temporal inferior bilateral, incloent el gyrus fusiforme lateral (271).

## **2.11 Deliris i resposta terapèutica**

En el tractament dels deliris ens trobem amb la dificultat de la seva heterogeneïtat: si bé alguns deliris (els monotemàtics o bé els que tenen una causa orgànica comprovable) queden ben especificats i inclús en podem arribar a conèixer la seva etiopatogènia i, per tant, tractar, en una àmplia majoria són símptomes no específics.

Aquesta no especificitat, que els ve donada pel fet que es presenten en un ampli nombre de trastorns psiquiàtrics (esquizofrènia, trastorns afectius...), fa que no puguin ser

---

---

considerats, per si sols, un diagnòstic. Això és el que passa amb els deliris de persecució, per exemple (272), que també estan associats amb trastorns de la personalitat com el paranoide, l'esquizotípic o el límit.

Pel que fa al tractament dels deliris, doncs, la gran dificultat és que mai s'ha estudiat el tractament farmacològic separatament dels altres símptomes positius i que tampoc s'ha investigat fora de les condicions d'un trastorn psicòtic ja establert. Així doncs, qualsevol afirmació general sobre el tractament farmacològic dels deliris vindrà de l'extrapolació farmacoterapèutica i dels coneixements que tenim de la seva neurobiologia.

Com ja s'ha vist, hi ha hagut diferents treballs que han diferenciat grups de símptomes a la psicosi, basats en tècniques estadístiques (80, 81): els primers estudis intentaven establir grups empírics per a la recerca genètica i pronòstica i fer-ho extensiu a la recerca farmacològica. Així els símptomes psicòtics en la seva totalitat estaven agrupats en les distincions tradicionals entre símptomes positius, negatius i cognitius. I aquestes distincions tenien certa validesa, ja que realment es veien diferències entre ells i es podia argumentar que tenien causes biològiques diferents i una evolució també diferent. La recerca farmacològica s'ha vist també tenallada per aquesta qüestió, de manera que els estudis es basen en aquestes distincions empíricament més o menys acceptades, però molt heterogènies, sense que hi pugui haver un estudi directe del tractament sobre els deliris en particular.

Sigui com sigui, l'estudi farmacològic dels deliris està molt associat amb la seva relació amb la dopamina. A l'esquizofrènia la hipòtesi dopaminèrgica s'ha mantingut com la més influenciant tot i l'interès creixent en la desregulació glutamatèrgica (273, 274). Així, com s'ha vist a la secció anterior, un alliberament augmentat de dopamina de les neurones estriatals dopaminèrgiques podria provocar al·lucinacions i deliris a l'esquizofrènia degut a que generarien que els estímuls interns i externs prenguessin una rellevància anormal (256). En contrast, una hipoactivació dopaminèrgica a còrtex prefrontal seria el causant dels símptomes negatius a través d'anomalies de la transmissió glutamatèrgica a aquest nivell (275).

Hi ha diferents estudis d'eficàcia dels tractaments antipsicòtics en aquest sentit així com revisions àmplies (276) que demostren la seva utilitat en els símptomes positius, i per extensió en els deliris, però no de manera particular. En una recerca sobre estudis

farmacològics de l'esquizofrènia, no van trobar cap revisió específicament relacionada amb el tractament farmacològic dels deliris (272).

Pel que fa a l'aspecte psicoterapèutic, els estudis també estan dirigits a la revisió de la seva eficàcia en símptomes positius en general. En aquest sentit, treballs sobre l'eficàcia de la teràpia cognitivo conductual o de les intervencions familiars han demostrat efectes petits o moderats en millorar els símptomes positius quan aquests símptomes són persistents (277). Sí tindria cert efecte en el treball sobre els problemes emocionals i les reaccions de la persona amb psicosi.

## **2.12 Deliris i tòxics**

### **2.12.1 Deliris i cànnabis**

Com ha anat passant prèviament, caldrà parlar de l'acció sobre els símptomes positius en general, per la manca de recerca exclusiva dels efectes del cànnabis sobre els deliris.

Hi ha evidència convincent per part d'estudis experimentals que el cànnabis pot induir símptomes paranoides, i diversos estudis epidemiològics indiquen un increment en el risc de patir psicosi a la llarga entre els consumidors d'aquesta substància. Els seus efectes sembla que estan relacionats amb la dosi i estan condicionats per una vulnerabilitat prèvia per patir psicosi. No obstant, els mecanismes neuroquímics pels quals això es pot produir encara no són coneguts (278, 279).

Sembla que el cànnabis augmenta el dispar dopaminèrgic neuronal d'una forma marcada i que els agonistes dels receptors cannabinoïdes 1 (CB1) com el THC augmenten l'alliberament de dopamina en els camps terminals de l'estriat i el còrtex prefrontal (280). Això podria semblar indicar que el cànnabis ocasiona els seus efectes augmentant l'alliberament de dopamina estriatal. No obstant no hi ha hagut estudis que estudiïn això directament en humans.

Però una altra pregunta és perquè hi ha aquesta vulnerabilitat que fa que alguns presentin símptomes psicòtics i d'altres no. En resposta a això, es va trobar un polimorfisme funcional en el gen de la COMT que podria moderar l'efecte del THC sobre la inducció de psicosi. Això indicaria que la vulnerabilitat recauria en l'herència (281).

---

---

Així mateix, en un altre estudi sobre possibles moderadors genètics dels efectes aguts del THC sobre la psicosi i els resultats cognitius van trobar que els portadors del genotip Val/Val eren més sensibles als efectes del THC sobre els símptomes psicòtics positius, però condicionalment a evidència prèvia de risc valorat psicomètricament de psicosi (282).

### **2.12.2 Deliris i estimulants**

Des de fa molts de temps se sap que les amfetamines causen un alliberament de la dopamina emmagatzemada a les neurones presinàptiques. Les persones amb esquizofrènia mostraven de forma significativa més alliberament de dopamina induïda per les amfetamines que els controls sans. A més a més, els símptomes positius augmentaven després de l'administració d'amfetamina i això estava correlacionat amb la quantitat de dopamina alliberada (283).

El 1996, es va demostrar per primera vegada, utilitzant tècniques d'SPECT, que hi havia aquesta neurotransmissió dopaminèrgica significativament alterada en pacients vius amb esquizofrènia, a través de la inducció amb amfetamínics (284).

## **2.13 El paper de les emocions en els trastorns delirants**

Hi ha evidència a favor de que els processos emocionals podrien tenir un paper significatiu en la presència de símptomes delirants, tot i que no s'entén encara del tot el mecanisme (285).

Els deliris deguts a un estat afectiu subjacent (els congruents amb l'estat d'ànim) podrien diferir cognitivament dels que no tenen aquesta connexió (els incongruents amb l'estat d'ànim) (286). Així, els continguts de la memòria autobiogràfica relacionada amb el deliri podria ser resistent als processos d'oblit normals, i podrien fer una escalada a records continus esbiaixats de memòries i creences congruents amb l'estat d'ànim.

Per altra banda, en relació a la resposta a l'amenaça i la resposta aversiva, la identificació dels estímuls carregats d'emoció rellevants per al deliri de persecució s'han associat amb una activació de l'amígdala i de l'ínsula anterior (287).

Pel que fa a pacients amb esquizofrènia s'ha vist que mostren anormalitats morfomètriques de l'amígdala, el tàlem, l'hipocamp i l'ínsula, localitzacions cerebrals relacionades amb les emocions (288). Així doncs, part dels deliris en aquests malalts es poden explicar per aspectes emocionals

### **2.13.1 L'afecte influeix sobre l'aprenentatge, la memòria, la percepció i per tant sobre les creences**

Els preceptes anormals que condueixen a la formació de deliris sovint passen durant períodes d'estrès i són per si mateixos ansiogènics. Així mateix, pacients amb baixa tolerància a l'ambigüitat són més susceptibles de tenir creences paranormals i experiències estranyes. Alguns models posen de manifest un cercle viciós en què la por i la percepció alterada es reforcen mútuament reclamant una explicació, cosa que culmina en un deliri que després ocasiona futurs preceptes alterats i por inapropiada. La incertesa, carregada d'afectivitat, condueix a la formació de deliris a través de l'establiment d'associacions predictives que, tot i que desajustades, representen intents de fer el món més predicible (289).

### **2.13.2 Els mecanismes neuronals de la modulació afectiva**

La incertesa originada per alteracions de l'experiència està carregada d'afectivitat (290) i l'aprenentatge afectiu també està conduit per l'error de predicció, implicant un circuit que incorpora l'ATV, l'amígdala, i l'hipocamp, així com l'estriat i el còrtex prefrontal. Les disfuncions en aquests nodes podria generar temor en el context erroni, portant a un aprenentatge desadaptatiu sobre el perill de situacions adverses (291, 292).

Així doncs, l'**amígdala** és crucial per a l'aprenentatge de la por, però també en la codificació, processament i aprenentatge sobre estímuls salients (293). La relació entre por i incertesa està emfatitzada pels teòrics que diuen que l'amígdala també està relacionada amb condicions d'incertesa sobre estímuls biològicament rellevants que precisen de vigilància. Així per exemple, les cares temeroses representen estímuls ambigus, des del moment en què assenyalen la presència però no la font de l'amenaça (294). Les respostes de l'amígdala a estímuls apetitosos i aversius estan modulades per la predictibilitat, essent més marcades quan els estímuls rellevants són incerts (295).

---

Les interneurons colinèrgiques de la substància innominata/nuclis basals, i les seves projeccions al còrtex parietal posterior, també són importants per l'augment de l'atenció induïda per la sorpresa (296). En humans, els senyals que prediuen esdeveniments aversius vénen donats tant per l'estriat com per l'amígdala però només l'estriat codifica l'error de predicció aversiu, suggerint que l'amígdala està relacionada en representar el salience dels esdeveniments apresos com una conseqüència dels senyals d'error de predicció transmesos des d'altres regions (297). Les respostes d'error de predicció aberrants a l'estriat podrien doncs provocar una assignació inapropiada del salience de l'estímul, dels pensaments i dels preceptes, que són llavors atenció localitzada a l'amígdala a través de canvis en la representació espacial fronto-parietal (256). Alteracions d'aquest sistema podria contribuir al manteniment de la paranoia.

La incertesa, doncs, és una experiència poderosa i incòmode. Una conseqüència d'aquesta manca de control percebuda i incòmoda és que els subjectes s'esforcen en trobar relacions consistents. Per això tendim a trobar patrons il·lusoris, buscant "figures en el soroll", reconeixent correlacions entre esdeveniments no relacionats entre si, creant rituals supersticiosos i acceptant creences conspiratòries (298). Aquests mecanismes d'afrontament saludables estarien magnificats en la psicosi, culminant en la formació de deliris.

Això darrer podria ser degut a la formació d'influències de dalt a baix (*top-down*) al **còrtex orbitofrontal**, que rep informació de cada via cortical específica especificant quin objecte sensorial en concret és: com ara del còrtex temporal inferior on es codifiquen la identitat d'objectes i cares o del solc temporal superior on es representen l'expressió facial i els gestos (299). A més a més, el còrtex orbitofrontal rep inputs de l'amígdala i de l'ATV, el que fa possible l'aprenentatge de representacions afectives vàlides i que modulen la percepció (300). Lesions al còrtex orbitofrontal poden provocar confabulacions espontànies, un trastorn quasi delirant, com s'ha vist prèviament, en què els pacients confonen la realitat amb experiències passades (301).



## **2.14 Circuits dels deliris segons contingut**

Corlett et al (2010) descriuen tres circuits cerebrals relacionats amb els deliris en relació al seu contingut (289):

- Circuit relacionat amb el salience/referència: incorpora els nuclis dopaminèrgics mesencefàlics, l'estriat associatiu i el còrtex frontal. Els errors de predicció alterats del mesencèfal actualitzen les expectatives al còrtex frontal, cosa que condueix a percepcions anormalment *salients*. Un exemple són els deliris de referència.
- Circuit relacionat amb l'agència/altres: El mesencèfal, el còrtex prefrontal, el còrtex parietal i el cerebel així com les cèl·lules bimodals del putamen. Aquest circuit descriu prediccions de model cap endavant que s'utilitzen per a discernir si l'estimulació sensorial havia estat generada interna o externament. Una ruptura en aquest mecanisme predictor es manifestaria com a percepcions al·lucinatòries tàctils i inferències de control extern de l'acció intencional. Estaria present en els deliris de passivitat o control aliè.
- Por/paranoia: incorpora el mesencèfal, l'amígdala, i els còrtexs frontal i parietal. En aquest cas, els estímuls neutrals o irrellevants, pensaments i preceptes generen por i ansietat. Una disfunció del circuit fronto-parietal genera prediccions socials inapropiades i inferències desadaptatives sobre les intencions dels altres. Seria el cas dels deliris de perjudici o persecució.

A continuació, per finalitzar la secció destinada als deliris, ens sembla interessant donar una mostra de com aquests autors expliquen els diferents deliris segons aquests circuits.

### **2.14.1 Paranoia i deliris de referència**

**Els deliris de referència**, com ja sabem, impliquen la creença que els objectes, els esdeveniments i els agents a l'ambient estan comunicant missatges personals específics, amb un rang que va de l'animat a l'inanimat, des dels diaris als telenotícies, la ràdio, les cançons o les pel·lícules i les sèries.

Se sap que la ketamina indueix de forma transitòria deliris de referència en voluntaris sans (302). Bloqueja els receptors NMDA impeding l'especificació d'expectatives a priori de baix a dalt (*bottom-up*) mentre que per altra banda també augmenta la senyalització de dalt a baix (*top-down*) AMPA i ocasiona alliberament d'acetilcolina (303). Dosis baixes,

---

---

subpsicòtiques, de la droga, engeguen el sistema de senyalització de l'error de predicció fronto-estriatal dret, en resposta a esdeveniments no sorprenents i molt predicibles, i això genera una forta tendència a predir de forma augmentada la gravetat de la percepció, cosa que condueix a la ideació delirant (304). Els deliris de referència es formen degut als efectes en l'atenció de l'error de predicció alterat mediats via alliberament d'acetilcolina induïda per la sorpresa des del **nucli basal de Meynert**. Així, els subjectes orienten la seva atenció cap a estímuls irrellevants i esdeveniments de l'entorn i imputen una explicació personal en ells, el que culmina en deliris de referència.

**La ideació paranoide** està associada amb una excessiva por o ansietat (305). La paranoia passaria quan un error de predicció alterat en els sistemes d'aprenentatge frontoestriatals engega l'amígdala, provocant un sentiment de por i un estat d'hipervigilància.

Els deliris de referència i els paranoïdes/persecutoris poden passar conjuntament en pacients amb deliris (306), és a dir, que la hipervigilància i la percepció de significats en esdeveniments innocus i irrellevants pot generar paranoia, des del moment en què la incertesa i la impredictibilitat són inductores inherents de la por.

Tot i així, les idees paranoïdes solen ser sobre altra gent, i, per tant, han d'involucrar una disfunció portada a terme per l'error de predicció en els mecanismes d'aprenentatge social que utilitzem per a inferir les intencions dels altres, localitzat als circuits fronto-estriatals i parietals i la unió superior solc temporal/temporoparietal (307).

El soroll fisiològic en aquest sistema, com a resultat de la hipofunció del receptor NMDA (que alteraria la percepció de les expectatives), la hiperfunció del receptor AMPA (que senyalitzaria error de predicció allà on no n'hi hauria d'haver) i els nivells elevats de dopamina al circuit de la neurona mirall podria alterar l'habilitat de la persona d'utilitzar allò après sobre les pròpies accions i intencions a l'hora de fer inferències sobre altres agents (308).

Aquestes alteracions a l'hora de predir i aprendre les conseqüències de les pròpies accions podrien també tenir origen en una disrupció en el circuit d'aprenentatge per reforçament **fronto-estriatal-parietal**: les neurones dopaminèrgiques del mesencèfal implicades en la fisiopatologia de l'esquizofrènia podrien informar d'un error de predicció, que és processat en un circuit que incorpora el còrtex frontal, l'estriat i l'hipocamp així com el còrtex parietal (309, 310). Aquest senyal podria ser utilitzat per tal de discernir si les

---

accions de l'organisme tenen un resultat determinat o si aquest resultat és degut a esdeveniments externs, mentre que la hipofunció d'aquest circuit podria conduir a una disminució del sentit d'agència de les pròpies accions, cosa potser més rellevant als deliris de control extern. La hiperimplicació d'aquest sistema podria produir paranoia.

És a dir, la ideació paranoide de persecució està associada amb biaixos supersticiosos en l'aprenentatge del desenllaç de les accions (311). Així, quan juguen en jocs d'ordinador, els individus paranoïdes creuen controlats tant els resultats positius com els negatius, quan, de fet, no hi ha una contingència programada entre les seves accions i els esdeveniments rellevants.

### **2.14.2. Deliris de passivitat motora**

Aquests deliris (sensació de que el control d'una part del cos no l'exerceix la mateixa persona) podrien ser el resultat d'una mancança en la cancel·lació de les conseqüències sensorials predites de les conductes motores, implicant un defecte en l'especificació de les prediccions motores en el cerebel que, de forma subsegüent, implica de forma inapropiada als còrtex parietal i frontal (312). Una acció produïda sense un model d'expectativa cap endavant aparent és per tant adscrit a un agent extern.

Tot i així, aquest model no explica com els pacients amb aquests deliris (i un dany cerebral de base) poden implicar-se en qualsevol conducta. Tenir sentit d'un mateix com a causant de les pròpies accions és essencial per a l'aprenentatge dirigit a un objectiu, i aquest sentit es deu aprendre a través de l'associació contigua entre percebre una intenció per actuar, executar el programa motor i trobar-se amb les conseqüències (313).

No obstant, hi ha un sistema cerebral menys computacionalment intensiu que pot controlar l'aprenentatge instrumental a l'estriat dorsolateral. Aquest sistema mediatitzaria els hàbits estímul-resposta (314), pels que els organismes es comporten reflexivament, emetent respostes motores a fets externs amb independència de les conseqüències. El sistema d'hàbit estriatal dorsal es creu que governa la recerca i consum compulsius de droga (315).

Els sistemes dirigits a un objectiu i el dels hàbits estan concebuts com a competidors per al control de la conducta: aquell que té menys incertesa sobre la conducta apropiada segons el context és el que podria guanyar la competició (316). La competició entre ells podria

---

---

estar esbiaixada cap al sistema de l'hàbit a través d'entrenament conductual extens, impulsant els nivells de dopamina a l'estriat o modulant la funció del receptor de l'AMPA. És possible que el sistema d'hàbits guanyi la competició en individus amb deliris. Les experiències de passivitat serien, llavors, explicades com a accions instrumentals controlades pel sistema d'hàbits en el context d'un sistema dirigit a un objectiu ineficient i sorollós.

### **2.14.3. Deliris de parasitosi**

Els individus amb deliris de parasitosi tenen la convicció que petits animals (com insectes o larves) viuen a sobre o dins de la seva pell. Aquest és un símptoma que s'encavalca entre l'al·lucinació i el deliri, la percepció i les creences, el que fa que es posi en qüestió la distinció clínica estricta entre ambdós (4).

Poden ser generats per lesions estriatals, agonistes dopaminèrgics, abús de cocaïna i amfetamina... i, de fet, el tractament crònic amb antagonistes dopaminèrgics pot generar conductes suggestives de parasitosi en animals d'experimentació. Pacients que han patit un accident vascular cerebral (AVC) poden patir deliris de parasitosi després de lesions del còrtex frontotemporal dret, el tàlem i el putamen (317). El putamen influeix fortament la percepció visuotàctil, conté cèl·lules bimodals amb camps receptors visuals i tàctils, que ajuden a codificar la localització de l'estímul sensori sobretot a prop de la cara. Aquestes cèl·lules tenen projeccions als còrtex primaris somatosensorials i premotors del parietal (318).

Les sensacions de la pell serien resultat de la mateixa interacció entre els mecanismes de dalt a baix (*top-down*) i de baix a dalt (*bottom-up*) que són crucials per la percepció visual (289). La parasitosi podria aparèixer tant degut a una sensació de baix a dalt (*bottom-up*) que normalment és ignorada (per tant una manca d'adaptació de la sensació cutània al llarg del temps) o, alternativament, degut a expectatives inapropiades de tipus de dalt a baix (*top-down*) (el poder de la cognició de la sensació cutània es subratllaria degut a les sensacions encomanadisses quan els subjectes estan sotmesos a converses sobre insectes a la pell) (319).

#### **2.14.4. Deliris de fals reconeixement**

Serien la síndrome de Capgras, la síndrome de Fregoli, i la paramnèsia reduplicativa.

Els models de dos factors d'aquests trastorns assumeixen un dèficit dual: un en la percepció de l'afecte, i l'altre en l'avaluació de la creença (227). Tot i així, s'argumenta que la fenomenologia de les percepcions és tal que les creences estranyes són inevitables: experiències sorprenents precisen explicacions sorprenents i no cal, per tant, un segon factor (289).

Així, seguint l'esquema d'aprenentatge predictiu bayesià, la Síndrome de Capgras seria el resultat de quan el pacient experimenta una manca anòmala de resposta afectiva quan és confrontat amb els seus parents i llavors el deliri constitueix una nova expectativa conduïda per l'experiència, una manera per explicar-s'ho. És possible que el trastorn afectiu primari sigui el resultat d'una errada a l'hora de guiar la percepció de l'afecte a través de l'experiència prèvia, és a dir, tal com es fa per predir la percepció sensorial també es faria amb les emocions. Tenim doncs, expectatives emocionals. Per tant és l'expectativa prèvia d'una cara familiar combinada amb una resposta emocional que es trenca en els pacients amb Capgras i condueix a mal interpretar una cosa o cara coneguda com a no familiar (320).

En una metaanàlisi de pacients amb deliris de falsos reconeixements, es va trobar que la majoria tenien dany a l'hemisferi dret, sobretot al còrtex frontal. Això seria conseqüent amb la idea d'un error de predicció durant l'aprenentatge causal que implica una regió del còrtex prefrontal dorsolateral dret en l'assenyalament de l'error predictiu, i que implica la formació del deliri (321).

S'especula amb que el biaix hemisfèric podria ser explicat a través de les diferents maneres que els hemisferis tenen de processar la informació. Així l'hemisferi esquerre està caracteritzat per camps receptius més petits, cosa que produeix una codificació focalitzada, conjuntiva, mentre que l'hemisferi dret es caracteritza per camps receptius més amplis, sobreposats, cosa que resulta en una codificació més grollera (322).

En termes de teoria cerebral bayesiana, els camps receptius estan relacionats amb l'especificació de dalt a baix (*top-down*) dels inputs esperats. Augmentar els nivells de dopamina podria alterar el senyal de taxa de soroll de les neurones, és a dir que

---

incrementarà la precisió de la certesa amb què un error de predicció és assenyalat, de manera que els subjectes responen al soroll fisiològic com si fossin senyals significatius (323). Un increment dels nivells de dopamina podria servir per augmentar de forma inapropiada la confiança en els senyals irrellevants, i d'aquesta manera afectarà un sistema que es basa en la codificació grollera, és a dir, l'hemisferi dret, més que en un que es basa en codificació conjuntiva, és a dir l'esquerre. És a dir, l'hemisferi dret és més susceptible a l'optimització inapropiada de l'error de predicció degut a que les seves prediccions i errors de predicció són inherentment més sorollosos que el processament a l'hemisferi esquerre. Hi ha qui especula amb què en resposta als senyals erronis de l'hemisferi dret, l'hemisferi esquerre construeix explicacions que deriven en deliris (163).

Quan es consideren aquests tipus de deliris, doncs, és un trencaclosques el fet que el dany a la mateixa regió estigui associat tant a increment com a disminució de la familiaritat percebuda (Capgras o Fregoli). Els teòrics dels dos factors suggeririen que això es pot explicar adscriuint al còrtex frontal dret la funció d'avaluador de les creences (324). Per altra banda, altres han trobat que el senyal d'error de predicció del frontal dret durant l'aprenentatge causal també estava relacionat amb les anomalies perceptives induïdes per ketamina (304), i que, a més a més, un estudi amb individus amb lesions al còrtex prefrontal dorsolateral dret suggeria que els pacients lesionats ateniaven i aprenien sobre dimensions d'estímuls irrellevants durant una tasca d'aprenentatge de recompensa (325). És possible que el dany o la disfunció del còrtex prefrontal pogués elevar paradoxalment l'activació de les neurones que queden i que en humans sans fan un fre dels nuclis dopaminèrgics subcorticals a través de mecanismes glutamatèrgics i gabèrgics (326, 327). En conseqüència, tant degut a l'alliberament de la inhibició o a una alteració de les propietats de senyal al soroll, les neurones dopaminèrgiques que es projecten des de l'ATV al còrtex prefrontal augmentarien els trets de ràfega induint un potencial postsinàptic ràpid i aleatori en les neurones restants.

#### **2.14.5. Deliri de Cotard**

El deliri en què el que el pateix creu que està mort, associat a la idea que parts d'ell estan podrides o bé han desaparegut (224).

És possible que hi estiguin relacionats mecanismes empobrits d'acció instrumental i que el pacient infereixi que l'agent intencional que ell mateix era hagi desaparegut. És a dir, que el deliri de Cotard seria un cas especial de passivitat (289).

De forma addicional, hi ha qui hipotetitza que els pacients amb Cotard fallen a l'hora de reconèixer membres de la pròpia família degut a la desconexió entre les unitats de reconeixement de cares a l'àrea fusiforme de la cara i l'adscripció de sentit emocional en el sistema límbic. Així, en els pacients amb Cotard podria no haver-hi gens de connexió entre els processament de la sensació i l'afecte (224). Segons aquesta anàlisi, el deliri de Cotard seria el contrari de la paranoia: enlloc d'una intensitat emocional augmentada i inapropiada, el que hi ha és un error a l'hora d'adscriure significat emocional a qualsevol esdeveniment. Aquesta manca de compromís emocional seria sorprenent per al pacient, cosa que provocaria l'error de predicció que conduiria a la conclusió errònia de que el propi pacient està mort (224).

De nou, hi ha un error en la predicció afectiva, però enlloc de l'efecte específic del Capgras, el que hi ha és un error generalitzat en la predicció de les qualitats afectives (emocionals) de tots els inputs sensorials (289).

### 3. ESQUIZOFRÈNIA I DELIRIS

Els deliris, junt amb les al·lucinacions, serien els símptomes marcadors de l'existència d'una síndrome psicòtica, aquells que d'alguna manera marquen d'una forma característica i evident l'experiència de la destrucció del jo, i tot i que gran part dels estudis són sobre la seva presència isolada en trastorns orgànics (deliris monotemàtics), no podem oblidar que són també els símptomes centrals en el diagnòstic de l'esquizofrènia, que seria el paradigma dels deliris de base neurobiològica no evidenciada.

Mentre que fins ara en aquest marc teòric s'ha intentat explicar els dos conceptes de forma aïllada (tot i la dificultat: és gairebé impossible separar els termes i parlar d'un d'ells sense esmentar l'altre), a continuació l'intent és veure com funcionen els deliris dins de l'esquizofrènia, en el subgrup anomenat de símptomes positius, i com es relacionen amb els altres símptomes del "seu" subgrup (al·lucinacions i trastorns formals del pensament), com s'han estudiat fins ara dins de la malaltia i com s'ha pogut, o no, generar constructes diagnòstics diferents a partir d'aquests símptomes (categories, fenotips...).

Així, en l'estudi dels símptomes psicòtics hi ha hagut autors que argumentaven que era millor l'estudi per símptomes que per síndromes, amb sis importants avantatges (328):

- Evitar la mala classificació dels subjectes
- Permetre l'estudi de fenòmens importants que sovint són ignorats
- Facilitar del desenvolupament teòric
- Permetre isolar elements únics de patologia per l'estudi
- Permetre el reconeixement de la continuïtat del fenomen clínic i el fenomen normal
- Millorar la classificació diagnòstica.

Tot i que hi hagut una llarga tradició en fer una diferenciació dels deliris a nivell fenomenològic, aquestes distincions mai eren usades per a fer recerca. Com a molt els deliris es tractaven com a una categoria unitària, però en la majoria de casos dins de la classe de símptomes positius. Només alguns estudis han intentat fer-ne una distinció clara (329). En aquest darrer punt s'intentarà emmarcar també aquest treball.

Com s'ha vist, els deliris, com a base característica de la malaltia mental, ha atret molt interès teòric, però pocs estudis experimentals. Com a resultat d'això, moltes de les

---



---

preguntes fonamentals sobre la fenomenologia dels deliris es mantenen sense aclarir i, tot i algunes respostes, encara ara no es sap prou si els diferents tipus de deliris reflecteixen un fenomen unitari amb suports neurobiològics comuns. Aquesta manca de coneixement té grans conseqüències donat l'estatus dels deliris com a símptoma psicòtic més prevalent entre els individus amb esquizofrènia, i l'evidència que els diferents tipus de deliris responen de forma diferent a les medicacions antipsicòtiques atípiques (330).

### **3.1 Dificultats en l'estudi**

Hi ha diferents problemes metodològics que han dificultat els esforços a l'hora d'identificar la neurobiologia dels deliris en l'esquizofrènia:

- Un primer problema està associat amb el camp d'aplicació, l'amplitud de la investigació: la gran majoria dels estudis que busquen un lligam entre els símptomes de l'esquizofrènia i els mecanismes neurobiològics subjacents han utilitzat valoracions dels símptomes globals, com ara les puntuacions totals dels símptomes positius i negatius. En aquests estudis, les valoracions dels deliris i les al·lucinacions típicament estan agregades sota la rúbrica de símptomes positius. Els resultats d'aquests estudis han demostrat que els símptomes negatius sovint estan associats amb tant anormalitats estructurals (331), com funcionals (332, 333), i formen un grup de símptomes homogeni (92). En contrast, les investigacions sobre aquests lligams per a valoracions globals dels símptomes positius són poc concloents (334, 335). Aquesta discrepància podria ser deguda a que els símptomes positius són més heterogenis que els símptomes negatius. En conseqüència, molts investigadors han argumentat que les anàlisis dels símptomes positius individuals, a nivell d'ítem, podria conduir a uns resultats més comprensibles que les valoracions globals (336, 337).
- Uns segon problema ve degut pels instruments d'avaluació utilitzats: el PANSS (338) i SANS/SAPS (80). Històricament, l'estructura factorial d'aquests instruments va venir derivada dels estudis d'anàlisi factorial que consideraven els deliris de forma conjunta, altres símptomes positius, símptomes negatius i altres ítems psicopatològics. No obstant, tenint en compte que els deliris podrien tenir una neurobiologia diferent dels altres símptomes positius (264), la variància dels símptomes no delirants en aquestes anàlisis pot haver esbiaixat l'estructura factorial dels deliris. A banda d'això, l'estructura factorial original d'ambdós instruments (PANSS i SANS/SAPS) va ser

---

desenvolupada utilitzant pacients que estaven medicats. Els diferents símptomes psicòtics tenen taxes de resposta diferents segons l'antipsicòtic. Això encara podria haver esbiaixat més l'estructura factorial. A més a més, alguns estudis d'anàlisi factorial inclouen subjectes amb altres trastorns psicòtics a banda de l'esquizofrènia (335). Tots junts, aquests problemes metodològics podrien haver contribuït a donar resultats poc concloents en relació a la neurobiologia dels deliris en particular i dels símptomes positius en general.

L'intent de lligar els deliris amb els mecanismes neurobiològics que se li pressuposen depèn d'una delineació acurada dels símptomes delirants. Aquestes anàlisis podrien proveir d'informació sobre la individualitat o la superposició de subtipus de deliris, independentment d'altres símptomes, i això podria servir com a base per a identificar mecanismes neurobiològics rellevants, així com als processos cognitius diferenciats associats a cada subtipus.

### **3.2 Deliris a l'esquizofrènia**

Hi ha alguns deliris que s'han descrit com a característics de l'esquizofrènia. Aquests serien els "primaris" de Jasper, però també els deliris de control i sobre la interferència de pensament (que formen part dels símptomes de primer rang de Schneider), mentre que d'altres, com ara els paranoides o de referència, també habituals en l'esquizofrènia, ho són també d'altres trastorns. Finalment, els de grandiositat, pobresa, culpa, malaltia, canvis al cos, tot i que es poden presentar en l'esquizofrènia, són més característics de les psicosis de característiques afectives (200).

Sigui com sigui, interessa remarcar aquí la naturalesa politemàtica dels deliris en l'esquizofrènia, en contrast amb els deliris monotemàtics. Mentre que en l'esquizofrènia, com s'ha dit prèviament, poden haver-hi continguts de diferents tipus (paranoides, d'autoreferència, d'inserció i lectura del pensament...), en els deliris monotemàtics el contingut delirant (com en el cas de la Síndrome de Capgras) el tema és únic. Molts casos de deliris monotemàtics, com en l'esmentat, no són de persones amb trastorns psiquiàtrics i no solen ser diagnosticats d'esquizofrènia, tot i que hi ha la possibilitat que un deliri d'aquestes característiques es presenti en el trastorn esquizofrènic (339).

Prèviament ja s'ha fet una aproximació a les possibles explicacions fisiopatològiques dels deliris monotemàtics en concret (i entre ells, dels deliris de fals reconeixement com el de Capgras). Però, ¿com s'explica aquest possible mecanisme en els deliris politemàtics de l'esquizofrènia partint de la base que les persones amb esquizofrènia poden presentar els deliris que fins ara també anomenem monotemàtics (com el de Capgras), però que no tots el presenten i que els que presenten un deliri monotemàtic moltes vegades no tenen el diagnòstic d'esquizofrènia?

El deliri de Capgras és altament heterogeni a nivell etiològic (múltiples causes neuropatològiques i neuropsiquiàtriques) però és cognitivament i neuropsicològicament homogeni amb, segons quins autors, dues alteracions cognitives que són una resposta afectiva a cares familiars reduïda i una avaluació de la creença deteriorada, degut a la desconexió del sistema de reconeixement de cares del cervell del sistema nerviós autònom junt amb un dany en una regió específica del lòbul frontal dret (175). Quan les anormalitats del cervell de les persones amb esquizofrènia afecten aquestes àrees, el deliri de Capgras també serà observable en aquests pacients.

En l'esquizofrènia s'ha dit que hi ha una anomalia en l'hemisferi dret: potser l'avaluació defectuosa de les creences, que s'ha dit que passa com a conseqüència d'una alteració en una àrea particular del lòbul frontal dret, també es necessita per tal que hi hagi els deliris paranoïdes típics de l'esquizofrènia. Hi ha estudis que, a través de RMN, comparen pacients amb esquizofrènia respecte controls sans i que han trobat evidències de lesions a l'hemisferi dret (340, 341) i dèficits de matèria blanca al lòbul dret i no l'esquerre (342) associats a l'esquizofrènia. També s'han trobat activacions reduïdes de l'hemisferi dret quan els pacients amb esquizofrènia realitzen la tasca de cartes del Wisconsin i alteracions del metabolisme cerebral en aquestes àrees (343, 344).

Ja s'ha parlat de l'heterogeneïtat dels deliris dins de l'esquizofrènia i del seu contingut politemàtic, que fa pensar en diferents causes neurobiològiques, o diferents orígens. Com s'ha estudiat això pel que fa als companys de grup dels deliris (resta de símptomes positius)?.

De fet, els trastorns formals del pensament han estat considerats, durant molts anys, patognomònics de l'esquizofrènia i per aquest motiu la recerca psicològica s'havia centrat en aquest fet. Tot i així, en un estudi havien trobat que els deliris són més habituals que els trastorns formals del pensament en els pacients psicòtics amb percentatges de 67% deliris

---

---

de referència, 64 % deliris de persecució, 48% deliris de control, mentre que només 10% de trastorn formal del pensament (345).

### **3.3 Deliris i al·lucinacions (els símptomes positius)**

Tot i que abans s'ha intentat explicar aïlladament el fenomen dels deliris en l'esquizofrènia, la veritat és que els deliris poques vegades viatgen sols en el trastorn, i solen presentar-se, en la majoria de casos, amb els altres símptomes que conformen el seu grup de símptomes positius: les al·lucinacions i els trastorns formals del pensament. Hi ha tot de teories, doncs, en relació a la formació dels símptomes positius, i hi ha autors que no poden separar-ne la fisiopatogènia. L'argumentació és que hi ha un mecanisme comú, que implica la minimització de l'error de predicció, que és el rerefons de la percepció i la inferència, i que una disrupció en aquest mecanisme podria causar tant les alteracions de la percepció (al·lucinacions) com de les creences (deliris)(4).

Tot i que els deliris i les al·lucinacions es poden trobar en més d'un trastorn neurològic i psiquiàtric, hi ha un tipus específic que s'han volgut identificar com a més típics d'esquizofrènia: aquells que anomenem símptomes de primer rang i que inclou símptomes especialment relacionats amb un sentit de ser passiu, de ser objecte d'un control o una força o agent extern (74). Es parlarà més extensament d'aquests símptomes en un apartat d'aquest capítol en ser un tema central d'aquesta tesi.

Hi ha un lligam clar entre els deliris i les al·lucinacions, cosa que suggereix que els termes poden ser etiquetes diferents per a les mateixes experiències. Així, un deliri de control és una percepció falsa o una creença falsa? Molts dirien que és una percepció falsa perquè és una cosa que "s'experimenta" com a produït per influències externes. Hi ha molts models per explicar aquesta teoria per als símptomes positius, però principalment ve a dir que la causa primera pels símptomes positius és una experiència sensorial anormal, i que els deliris són una conseqüència secundària dels intents d'entendre l'experiència sensorial anòmala (217).

#### **3.3.1 Aspectes cognitius**

Com en el cas dels deliris per si sols, des de la perspectiva unitària dels símptomes positius, hi ha diverses teories per explicar-ne l'origen:

---

### 3.3.1.1 Teoria del dèficit (percepció anòmala)

El problema fonamental, en aquest cas, és la pèrdua de distinció entre estímuls rellevants i irrellevants: el pacient persistentment atén a estímuls que haurien de ser ignorats i genera explicacions complexes de perquè aquests estímuls són importants. L'anomalia, doncs, està en l'atenció del pacient en estímuls irrellevants més que en l'intent d'explicar perquè aquests estímuls són importants. La teoria més desenvolupada en aquest sentit seria la que diu que alguns símptomes positius són causats per un defecte en l'automonitorització (self monitoring) (346). Sorprenentment, molts dels símptomes de l'esquizofrènia impliquen una mala atribució de les accions pròpies a d'altres (com en molts dels símptomes de primer rang).

Els deliris de control motor i les al·lucinacions auditives podrien respectivament reflectir tendència d'atribuir a una font externa els moviments actius i els discurs intern (hi ha evidència que quan un pacient sent una veu, la font podria ser el seu propi discurs sots-vocal) (347).

A un nivell fisiològic l'habilitat de descartar les pròpies accions requereix una forma d'autocontrol que depèn de processos com la *descàrrega de corol·lari* i la *còpia d'eferència* (348). Amb aquests mecanismes, el cervell usa els comandaments motors que han generat l'acció per tal de predir i reduir la consciència de les conseqüències sensorials de l'acció. Els pacients amb símptomes positius fallen a l'hora d'atenuar les respostes a les conseqüències sensorials de les pròpies accions i del propi discurs.

### 3.3.1.2 Creences anòmales

Tot i que un error en l'autocontrol explica bé les característiques de les experiències passives típiques de molts símptomes positius, aquest no sembla molt rellevant per als deliris (almenys els paranoïdes: el creure que t'enverinen no té una relació òbvia amb una sensació anòmala).

Per aquests deliris, sembla que el problema subjacent radica en la formació de la creença més que en la percepció de la que la creença deriva. Hi hauria un problema amb el **raonament probabilístic** (no amb el raonament lògic). Aquest raonament probabilístic està relacionat amb **una aproximació bayesiana** a l'estudi de la formació dels deliris, que ja s'ha comentat prèviament en aquest marc teòric.

---

---

Segons això, una creença és la probabilitat subjectiva de que alguna proposició sobre el món sigui certa. Aquesta probabilitat és constantment actualitzada per nova evidència. La formació de la creença anòmala passa quan les creences no són actualitzades apropiadament en base a la nova evidència. Això és el que s'observa en pacients delirants (349).

Una de les anormalitats és la que és coneguda com a **"jumping to conclusions"** (350). Tal com s'ha explicat al capítol dels deliris, els pacients delirants arriben a una conclusió en base a una evidència de forma significativament menor que els pacients control i expressen més seguretat en les seves decisions. I un cop la creença és suficientment forta, els pacients delirants mostren una tendència anòmala contra l'evidència contrària (351). A més a més, els pacients amb deliris ponderen els possibles resultats de forma anòmala quan prenen decisions (352).

Com ja s'ha explicat abans, segons la **teoria dels dos dèficits**, en els deliris de tipus neurològic, fan falta dos dèficits per a explicar aquests deliris: el primari (pèrdua de memòria o paràlisi per exemple) i després un fracàs en suprimir les respostes increïbles que resulten d'aquest dèficit (129). En pacients neurològics, les creences falses sembla que deriven de la coincidència del dany en dues àrees, amb la formació de la creença falsa associada a un dany del còrtex prefrontal (353).

L'explicació pels dos dèficits sembla també necessària per explicar les falses creences presents a l'esquizofrènia. Si fos suficient una anomalia perceptiva per a generar els símptomes com els deliris de control, llavors la creació d'aquestes anomalies en persones sanes hauria de generar falses creences (354). No obstant, això no és així, i tot i que la teoria dels dos dèficits podria ser útil per a explicar aquests deliris, els símptomes que reflecteixen les falses percepcions i les falses creences estan tan entrellaçats en l'esquizofrènia que una teoria recolzada en el dany coincident sembla poc probable.

### **3.3.2. Base fisiològica dels símptomes positius**

Els límits entre la percepció i la creença a un nivell fisiològic no són tan clars. Tant la percepció del món com l'aprenentatge sobre el món (creences) depenen de prediccions i de fins allà on són satisfetes. Això suggereix un dèficit únic per explicar tant les percepcions com les creences anòmales (4).

### 3.3.2.1 Predictibilitat de les pròpies accions. I com les ignorem.

L'origen dels símptomes positius podria estar en un error a l'hora de distingir entre canvis en l'experiència produïda per accions internes i aquella produïda per canvis en el món extern.

En aquest cas és important la **predictibilitat de les pròpies accions**: una diferència significativa entre les accions autogenerades i allò que passi fora del control propi és que en el primer cas es pot predir el que passarà. I si una cosa és previsible és fàcil d'ignorar i les seves conseqüències sensorials poden ser moderades (controlades, disminuïdes). Així, les conseqüències dels propis moviments o discurs són ignorades perquè no són sorprenents.

En la base fisiològica de tot això rau el fet que la preparació per a l'acte motor suposa una predicció de les seves conseqüències i s'envia informació eferent al còrtex sensorial per tal de suprimir la seva resposta. En contrast, la característica d'una experiència sensorial que ve d'un estímul extern és que no és predita i, per tant, no suprimida. Les coses impredecibles són difícils d'ignorar, i, a més a més, és crucial experimentar-les i incorporar-les en una comprensió actualitzada de l'entorn. Les conseqüències sensorials d'un acte autogenerat hauria de provocar menys activitat cerebral que les conseqüències d'un acte generat externament (355).

### 3.3.2.2 Impredictibilitat i desconexió a les al·lucinacions

Si les al·lucinacions sorgeixen d'una mala interpretació dels discurs intern, l'experiència d'al·lucinacions auditives hauria d'estar associada amb activitat en àrees relacionades amb el llenguatge, incloent el còrtex auditiu (356, 357, 358, 359, 360).

S'ha vist que la sincronització de l'activitat en àrees que estan associades amb el llenguatge autoproduït està atenuada en persones amb esquizofrènia i que això prediu de forma important la seva possibilitat de patir al·lucinacions (361). I això es relaciona amb el fet que s'ha suggerit que el dèficit central subjacent a símptomes com les al·lucinacions és una connectivitat alterada en el cervell, sabent que un requisit necessari per a l'amortiment sensorial de les experiències autoproduïdes és una connectivitat eficient entre les àrees motores i sensorials.

---

---

En l'esquizofrènia hi hauria una desconexió, una disrupció en la connectivitat i, per tant, una comunicació motor-sensorial no eficient, un error en l'atenuació basada en la predicció i, finalment, dificultats a l'hora de distingir estímuls generats interna i externament (362). D'aquest tema se'n parlarà més endavant en aquest marc teòric.

### 3.3.3. **Lligant percepció i creença**

Tant els estímuls interns com els externs tenen una característica comú, i és que poden ser més o menys previsibles. La previsibilitat és un marcador útil per les accions generades internament. Cal tenir en compte que no seria útil associar mentalment dos estímuls a no ser que la probabilitat de que passin conjuntament sigui major del que seria previsible a partir de la probabilitat de la seva ocurrència en solitari (363).

Cada percepció d'un estímul ha d'actualitzar el registre intern de la seva probabilitat (creences sobre el món): quan hi ha un nou estímul-resultat, s'han d'evocar les ocurrències prèvies d'elements d'aquest parell (l'estímul i el resultat) per tal de tenir una idea comprensible de si és una associació certa o simplement atzar. Així, la manera en què s'experimenta alguna cosa a un nivell sensorial bàsic depèn del coneixement propi d'aquesta (expressat en termes de la seva previsibilitat): cada experiència es veu afectada per allò que un creu. A més a més, el grau en què cadascú actualitza allò que creu està afectat per com s'hi suma l'experiència i aquí és on entra la hipòtesi bayesiana de què hem parlat prèviament.

La interacció entre l'experiència i la creença crea un problema. Les experiències que no desafien un sistema de creences es tornen previsibles i són, per tant, ignorades. Així ens estalviem la necessitat de processar totes les sensacions, però, com a desavantatge, aquest sistema pot arribar a ser **inflexible**: les creences fortes poden portar a ignorar experiències per altra banda informatives. Un exemple d'això és la **inhibició latent**: si a través una exposició repetida s'incrementa la probabilitat d'un estímul, disminueix el grau al que serà associat amb un altre estímul en un estadi posterior (364).

La percepció és una inferència sobre el món que combina senyals sensorials amb coneixement previ (**inferència bayesiana**) (365). Per tant, una anomalia en la percepció podria sorgir d'una anormalitat en les creences pròpies sobre el món i viceversa.



La inhibició latent s'ha vist que és anòmala en l'esquizofrènia: aquests pacients aprenen més ràpidament que els control en resposta a estímuls als que han estat exposats prèviament (366). La interacció recíproca entre percepció i aprenentatge podria estar alterada en les persones amb esquizofrènia. Per tant pot ser qui no hi hagués una distinció tan clara entre percepcions i creences anormals.

No es fan només prediccions sobre quan l'estímul està a punt de passar, també es fan prediccions de com es relacionen els estímuls entre ells (com a causes i resultats). El fenomen de "**bloqueig**" mostra que la tendència a formar una associació entre estímuls o esdeveniments depèn de si la seva concurrència és sorprenent (Un estímul A està associat a una recompensa R i després aquest estímul A s'aparella a un nou estímul X i es continua amb la recompensa quan es veu l'aparellament A-X. Tot i que X sempre s'ha vist en associació amb R, no és tractat com a un predictor de recompensa. L'aprenentatge de l'associació entre X i R es diu que està **bloquejat**: aquesta sembla ser la causa de perquè A encara prediu totalment R i que no s'apreni res de nou de X) (367).

El bloqueig demostra que el que s'aprèn sobre la relació amb el que ens envolta depèn de les pròpies prediccions. **La sorpresa** (un desajust entre el que s'espera i el que passa realment) genera l'aprenentatge. En els models d'aprenentatge, aquesta sorpresa és l'**error de predicció**. La pèrdua parcial de l'efecte de bloqueig en l'esquizofrènia (i en aquells que han pres amfetamines) suggereix que en aquest pacients l'error de predicció és anormal.

Recordem la relació del sistema dopaminèrgic mesolímbic amb els models d'aprenentatge relacionats amb la recompensa i els errors de predicció que hem assenyalat en el capítol anterior, així com que la formació de deliris pot estar associada a l'aprenentatge probabilístic

Aquest sistema està alterat en l'esquizofrènia: l'estriat ventral està menys actiu en resposta a les experiències de recompensa en pacients (368). A més a més, s'ha observat una activitat d'error de predicció basada en la recompensa alterada en el mesencèfal i les regions diana de persones amb esquizofrènia (369). Els pacients tenien una resposta relativament suprimida a estímuls que haurien de ser rellevants i importants, i una resposta relativament augmentada a estímuls que haurien de ser neutrals o poc importants.

---

### 3.3.4 **Models de deliris a l'esquizofrènia**

Tot l'anterior, ens pot conduir a com els deliris podrien aparèixer en l'esquizofrènia.

Alguns autors havien referit una possible disposició augmentada a veure associacions significatives en el món per les persones amb el trastorn (370), mentre que d'altres havien suggerit que el problema clau era una habilitat disminuïda d'integrar noves experiències amb el coneixement emmagatzemat basat en experiències prèvies (371). En ambdós casos, la conseqüència podria ser el desenvolupament de conclusions estranyes en base a una evidència o experiència que recolzava aquestes conclusions de forma molt dèbil.

Per altra banda, sabem que l'error de predicció assenyala de forma consistent que hi ha hagut un canvi, conduint a una demanda imperiosa de noves inferències i de descartar el model existent.

A més a més, la gent amb esquizofrènia té una anormalitat en l'assignació de la rellevància a l'estímul, mentre que a nivell fisiològic hi ha evidència d'una resposta cerebral augmentada a l'estímul (que hauria de ser neutral o no rellevant) (372).

Així doncs, **els símptomes positius** comencen amb errors de predicció falsos que es propaguen cap amunt de la jerarquia, requerint nivells alts per ajustar el seu model del món. Però en ser falsos els ajustos mai poden resoldre el problema: els errors de predicció seguiran cap a nivells més alts d'abstracció.

Com pot aparèixer d'una neurotransmissió dopaminèrgica anòmala i com pot ser reflectida en alteracions ja n'hem parlat a l'apartat formació dels deliris (apartat 2.11.3).

Resumint, si bé en principi l'existència de deliris i al·lucinacions fa pensar en un model de dos factors explicatoris, els models computacionals recents de percepció i aprenentatge suggereixen que hi ha un mateix mecanisme fonamental (inferència bayesiana) pel qual el model del món és actualitzat per errors de predicció i que explicaria tant la formació de les creences com de les percepcions (4).

---

### **3.4. Les dimensions i els fenotips en els símptomes positius**

Un endofenotip seria una construcció teòrica que representa de forma senzilla elements presumptament constituents del fenotip complet que podem trobar a la clínica. De fet, la psicologia ha anat seguint una estratègia similar a això amb el recurs de les anàlisis factorials, que persegueixen la identificació de possibles variables latents submergides sota les característiques clíniques observables.

En aquest sentit, i en base a les seves expressions fenotípiques, en els darrers anys s'ha fet un esforç en entendre la fenomenologia de l'esquizofrènia, i així s'han construït les classificacions diagnòstiques actuals i s'han identificat dimensions de símptomes des de diferents aproximacions teòriques i empíriques usades en el passat per tal de reduir l'heterogeneïtat coneguda de la malaltia. S'ha intentat des del principi reunir pacients segons la semblança dels seus símptomes, segons el curs d'aquests símptomes i segons el patró d'aquests símptomes perquè se suposava que símptomes similars equivalia a dir fisiopatologia compartida (80,81,84,85).

Els subtipus d'esquizofrènia (paranoide, hebefrènic, indiferenciat, desorganitzat, catatònic) es van fer d'aquesta manera, però no ha quedat clar si ha estat suficientment útil per a diferenciar patologies neurològiques en els pacients, en part degut a la inestabilitat dels subtipus a través del curs de la malaltia (373). De cara a la recerca s'han buscat subtipus d'esquizofrènia que fossin més útils: així tenim la teoria de les dues síndromes de Crow (374) o el subtipus deficitari de Carpenter (81).

Una aproximació més recent és la que permet caracteritzar els símptomes de l'esquizofrènia utilitzant dimensions quantitatives per tal d'investigar els dominis de simptomatologia en què els malalts varien. Aquests el que fan és dividir en grups els símptomes i no els pacients. Com que la presentació clínica de l'esquizofrènia sovint es veu complicada amb símptomes coexistents, les dimensions es poden utilitzar per a descriure el nivell de simptomatologia a través de múltiples dominis, més que només categoritzar un individu dins un subtipus. Amb el rerefons dimensional per explicar la patoplàstia de l'esquizofrènia es van dissenyar les escales SANS i SAPS (80) i PANSS (338).

Les anàlisis factorials posteriors van permetre diferenciar els símptomes en tres dimensions (positiva, negativa i desorganitzada) (375). De cada dimensió es poden

---

realitzar noves anàlisis factorials per tal de definir subgrups de símptomes d'estudi. Això és el que s'intentarà en aquesta tesi a partir del SAPS amb el subgrup de deliris.

L'anàlisi factorial dels símptomes en l'esquizofrènia són molt útils, doncs, a l'hora de determinar quin símptomes poden ser concurrents en la malaltia. No obstant, demostrar que són concurrents no necessàriament és prova de que tenen una etiologia o una biologia comú (376). Tot i així, donat que les dimensions donen un sumari quantitatiu de la simptomatologia experimentada pels pacients, també donen eines per a examinar les associacions entre els símptomes i la funció cerebral o els símptomes i l'activitat cerebral (i com s'associen amb regions específiques del cervell).

### **3.4.1 Dimensions i deliris en l'esquizofrènia**

Tal com hem dit en la secció anterior, les dimensions obtingudes a través de les anàlisis factorials han estat una eina útil a l'hora de confeccionar escales que ens permetin obtenir subgrups de símptomes dins de l'esquizofrènia, que ajudin a l'hora de definir associacions entre aquests i els seus possibles correlats biològics.

Hi ha una àmplia recerca realitzada amb els símptomes positius o negatius agafats com a grup (377). L'interès en el nostre treball és la dimensionalitat existent dins dels símptomes delirants, i la recerca de correlats cognitius que puguin explicar possibles alteracions en la funció cerebral amb subgrups de símptomes delirants específics.

Hi ha hagut diversos estudis que han intentat fer aquesta caracterització a través dels continguts dels deliris, tot i que d'altres van intentar estudiar els deliris a partir de la seva estructura dimensional. **Strauss** per exemple, el 1969 va proposar, a través del seu estudi factorial, les dimensions de convicció, preocupació, determinants externs i implausibilitat (126). **Kendler** el 1983 proposava dos factors que reunien cinc dimensions: "entorn delirant" que estava format per les dimensions convicció, extensió i pressió per una banda, i "intensitat i abast" que estava format per les dimensions estranyesa, desorganització i extensió per l'altra (378). **Eisen** buscant en sis dimensions, només trobaven un factor que els agrupava a tots (379). **Garety** van trobar 4 factors amb 11 dimensions (angoixa, força en la creença, obsessivitat, preocupació) (117). **Applebaum** troben dos factors, amb sis dimensions (174).

---

### 3.4.2 Síntomes primer rang de Kurt Schneider

L'estudi dels deliris, doncs, ha estat dominat molta part del temps per una focalització en els aspectes relacionats amb el contingut, pel que fa a la seva presentació: s'ha intentat repetidament associar diferents deliris segons el contingut amb diferents trastorns. Quan aquestes temptatives són exitoses (paranoide, grandiositat), suggereixen l'heterogeneïtat de la causa psicopatològica a través dels tipus de contingut. Possiblement, la troballa més perdurable és la que ha suggerit que alguns deliris "estranyos" i principalment els deliris de tipus Schneiderià, són el més habitualment trobats en l'esquizofrènia.

Els símptomes de primer rang van ser proposats per Kurt Schneider el 1959 com a símptomes patognomònics o centrals en el diagnòstic de l'esquizofrènia. Estan basats en la seva pròpia observació clínica d'una cohort de pacients (cohort Schawin) i els defineix com a un grup d'experiències delirants i al·lucinatòries que, en aquesta cohort de pacients, distingia els malalts amb esquizofrènia dels malalts amb psicosi afectiva. Segons K Schneider *"Quan diem, per exemple, que el robatori del pensament és un símptoma de primer rang, entenem el següent: si aquest símptoma està present en una psicosi no orgànica, llavors anomenem a aquesta psicosi esquizofrènia, en oposició a la psicosi ciclotímica o la psicosi reactiva de les personalitats anòmales"* (74, 380).

Aquests símptomes han estat subjecte de molt debat, focalitzat en el rol que juguen en els sistemes diagnòstics i en la seva importància psicopatològica i pronòstica, així com en la seva validesa, fiabilitat i especificitat a l'hora de fer el diagnòstic d'esquizofrènia (381). A la taula 3 hi ha el llistat de símptomes de primer rang d'acord amb Mellor (382).

Pel que fa a la seva naturalesa, el debat ha estat constant però sempre centrat en que aquests símptomes fan referència a la consciència del propi "jo". Així, Schneider ja es referia als símptomes com a sorgits dels actes i estats mentals de la persona que no eren reconeguts com a propis sinó com a quelcom controlat i influenciat. Més endavant Sims va proposar que tots els símptomes de primer rang podien ser considerats com a variants de *l'Ichstörung*, terme en alemany de difícil traducció: manca de joietat? (en referència al jo), en anglès en diuen lack of myness (383). Aquests serien símptomes que estan en el límit entre allò propi (*self*) i allò no propi. I per tant els pensaments propis passen a ser investits d'una qualitat aliena o objectiva. Cal tenir en compte, però, que en la percepció delirant, també un dels símptomes de primer rang, això té un sentit contrari: allò que és realment extern passa a ser imbuït de significat personal (384).

---

**Taula 3.** Síntomes de primer rang de Schneider (segons Mellor, 1970) (382)

<b>1. Sonorització del pensament</b>	Veus sobre el propi pensament
<b>2. Veus que conversen, discuteixen</b>	Dos o més veus que discuteixen sobre el subjecte en tercera persona
<b>3. Veus que comenten</b>	Veus que descriuen les activitats del subjecte a mida que passen
<b>4. Idees de passivitat somàtica</b>	Experimentació de sensacions al cos que són imposades per un agent extern
<b>5. Robatori de pensament</b>	El pensament s'atura i el subjecte pensa que és perquè una força externa li ha sostret
<b>6. Inserció del pensament</b>	Els pensaments tenen la qualitat de no ser viscuts com a propis, i s'adscriuen a un agent extern
<b>7. Difusió del pensament</b>	Els pensaments s'escapen cap al món exterior on poden ser experimentats pels altres
<b>8. Control dels sentiments</b>	Els sentiments no semblen ser propis, i s'atribueixen una força externa
<b>9. Control dels impulsos</b>	La conducta o l'impuls sembla ser aliè i extern
<b>10. Control de les accions</b>	Les accions i moviments semblen estar sota control extern
<b>11. Percepció delirant</b>	La percepció normal té un sentit privat i il·lògic.

Aquests símptomes, doncs, han rebut molts noms (de passivitat, de referència al jo, de l'autoconsciència). En aquest treball, i en referència sobretot a que molts són deliris referits a una intervenció aliena sobre el propi pensament, en direm deliris d'alienació.

Pel que fa a la validesa diagnòstica d'aquests símptomes, un bon grapat d'investigadors dels anys 70 se n'han fet la pregunta, tant agafant els símptomes en grup com individualment. Aquesta validesa ha estat criticada des del punt de vista de la seva sensibilitat, especificitat, variabilitat i des de la perspectiva de la seva condició de *gold Standard*, de patró a l'hora de fer el diagnòstic d'esquizofrènia (381,382, 384).

Així la freqüència de símptomes de primer rang a l'esquizofrènia diagnosticada a través dels diferents criteris existents fins el moment és del 50% amb un rang del 28 al 72% en els diferents estudis (385, 386), però cal dir que hi ha molta variabilitat en com són avaluats aquests símptomes entre investigadors (387), particularment pel que fa al rol de l'alienació del jo com a determinant crític a l'hora de fer el diagnòstic. Això també ha fet que hi hagi dubtes pel que fa a la seva validesa. En un estudi recent (388) ja es feia referència a que els símptomes de primer rang semblaria que no són exclusius de

l'esquizofrènia i que també es poden trobar en pacients amb trastorn bipolar i simptomatologia psicòtica. De fet, en una revisió Cochrane del 2015 s'atorgava a aquests símptomes xifres de sensibilitat del 57% i d'especificitat del 81,4% per al diagnòstic d'esquizofrènia respecte tots els altres trastorns mentals (381).

Pel que fa a la seva validesa pronòstica, també s'ha posat dubte. Hi ha investigadors que mantenen que els símptomes de primer rang estan associats amb mala evolució (388, 389), mentre que d'altres diuen que no hi ha una correlació clara entre el pronòstic i els símptomes de primer rang (390, 391, 392). De nou aquí ens trobem amb el mateix problema pel que fa a la possibilitat de comparar entre els estudis, i és que les definicions utilitzades pels diferents investigadors han anat variant respecte els que utilitzava Kurt Schneider, i molt probablement degut a problemes en la traducció, des de l'alemany, dels termes emprats. Així mateix, els mètodes emprats en les investigacions també difereixen.

Sigui com sigui, en el que sí que molts autors coincideixen és en que, d'acord amb la nosologia actual, la presència de símptomes de primer rang és un indicador fort per al diagnòstic d'esquizofrènia si es poden excloure altres causes, i que calen més estudis que desenvolupin models neurobiològics d'aquests símptomes per tal de posar els límits que permetin comprendre millor les seves implicacions diagnòstiques i pronòstiques.

## 4. L'ESQUIZOFRÈNIA COM A CONNECTOPATIA

Ja des del segle XIX existeix la hipòtesi que l'esquizofrènia és un trastorn de la connectivitat del cervell, tot i que ha mancat un suport a nivell neurobiològic durant molt de temps per a poder evidenciar això, en part a causa de l'interès en la psicologia i la psicoanàlisi que durant molt de temps, com ja sabem, va tenir un paper preponderant en la psiquiatria mundial (393). Fins a finals del segle XX no va retornar l'interès en la connectivitat cerebral gràcies a la possibilitat de fer estudis de neuroimatge, hipotetitzant l'existència de dèficits en aquesta connectivitat en pacients amb esquizofrènia (394), que més endavant s'ha ampliat gràcies a la possibilitat de topografiar les xarxes de connexió cerebral tant en subjectes sans com en malalts (395).

El 1995, Frinston i Frith van proposar **la hipòtesi de la desconexió** en l'esquizofrènia: entenien la malaltia com a resultat d'una afectació en la interacció entre diferents àrees corticals (393). Més endavant, i a través d'estudis amb PET i EEG, es va donar suport a la desconexió funcional en l'esquizofrènia, així com a través de diversos estudis sobre el volum de la matèria blanca o d'anormalitats en la seva integritat en diferents àrees cerebrals. A més a més, aquests problemes de connectivitat eren evidents no només a nivell de microescala sinó també a nivell de macroescala: l'esquizofrènia implicaria alteracions en la connectivitat anatòmica des del nivell sinàptic fins al nivell cerebral total i aquests dèficits podrien estar interrelacionats a través de les diferents escales espacials dins del cervell (393).

Per altra banda, aquesta connectivitat podria estar reduïda o bé tan sols alterada. Les alteracions en la connectivitat estructural no necessàriament ha de comportar reduccions en la connectivitat funcional des del moment en què la desinhibició i noves interaccions neuronals entre xarxes desconnectades podria donar lloc a interaccions funcionals augmentades. Aquestes disfuncions en la connectivitat funcional, a banda d'alteracions anatòmiques, també podrien ser degudes a controls alterats de la plasticitat i transmissió sinàptica: així, un mecanisme central en l'esquizofrènia podria ser també la modulació alterada de la NMDA (9).

Durant la darrera dècada han augmentat molt els estudis sobre connectivitat gràcies al desenvolupament de tècniques de neuroimatge capaces de capturar aspectes de la

---



connectivitat funcional i anatòmica. Aquests estudis sobre connexió es basen en la premissa que les funcions cognitives sorgeixen d'interaccions neuronals formades per l'anatomia connectiva del cervell. La manera com el cervell està connectat es creu que determina com intercanvien senyals els diferents elements neuronals, com codifiquen la informació sensorial i, finalment, com la xarxa cerebral com un tot coordina el complexos fenòmens neuronals que hi ha sota els processos cognitius. En aquest sentit els estudis diuen que l'organització connectora cerebral juga un paper important en el funcionament cognitiu (396, 397), en la memòria de treball (398), en els trets de personalitat (399) i en el pensament creatiu (400). I la noció que les funcions cerebrals no provenen només de les propietats de regions cerebrals individuals sinó de la interrelació entre totes aquestes àrees com un tot: hi hauria una patologia en els eixos de connexió amb una centralitat reduïda d'aquests i una alteració en els eixos d'unió. Queda per saber si aquestes alteracions, a nivell neurobiològic, són axonals o sinàptiques, i com produeixen els canvis a nivell de connexió anatòmica i funcional els símptomes de la malaltia.

#### **4.1 Xarxes cerebrals i hubs**

En aquest sentit, els investigadors han començat a proposar una reclassificació de l'esquizofrènia i d'altres trastorns psiquiàtrics des d'entitats basades en els diagnòstics clínics subjectius cap a entitats basades en anormalitats objectives de la integració de les xarxes cerebrals (401).

L'estudi de la integració, doncs, seria l'estudi de les xarxes cerebrals: els investigadors cada vegada posen més èmfasi en la importància de les interaccions recíproques, paral·leles i distribuïdes entre les diferents àrees cerebrals, en una organització propícia a la presència de connexions simètriques i a la presència de grups, i propícia a interaccions paral·leles i distribuïdes a través de la presència d'una alta connectivitat entre moltes àrees cerebrals (402).

Una propietat important de l'organització de la xarxa cerebral a gran escala és la presència de regions centrals o "concentradors" (*hubs* en anglès), que per virtut de les seves connexions de llarg abast múltiples, diverses i estratègiques, són de gran importància per tal de facilitar la connexió (403). S'han detectat concentradors de rellevància en les àrees d'associació multimodals prefrontal, temporal i parietal, i en les àrees límbiques i subcorticals (404, 405).

---

Les xarxes cerebrals, doncs, són mapes d'interaccions estructurals o funcionals (anomenats enllaços) entre regions cerebrals (nodes), que permeten ser estudiats a través de proves de neuroimatge (RMN funcional), tot i que encara no queda prou clar si la resolució que ofereix és suficient per a una comprensió completa de la integració (406).

L'estudi d'aquestes connexions pot ser de petites xarxes a moltes regions cerebrals, que normalment estan associades a tasques funcionals específiques com ara la xarxa del llenguatge que està associada amb la comprensió i la producció del llenguatge (407) o la xarxa per defecte associada a la cognició enfocada internament (408). Però aquest estudi també es pot enfocar cap a xarxes més àmplies que impliquen molts nodes, descrivint mapes estructurals i funcionals complets d'interaccions interregionals del cervell, l'anomenat "connectoma humà"(409). L'anàlisi d'aquestes xarxes de més llarg abast és de rellevància quan és capaç de localitzar regions cerebrals funcionalment importants en base als patrons de connexió associats a aquestes regions: d'aquí sorgeix el concepte de "concentrador" (*hub*) (401).

## **4.2 Esquizofrènia i hubs**

L'estudi dels concentradors (*hubs*) en l'esquizofrènia a través dels estudis estructurals i funcionals amb RMN implica anormalitats sobretot als concentradors prefrontals i de forma més moderada anormalitats al concentradors límbics, temporals i parietals (410, 410, 411, 412), àrees àmpliament estudiades en la interpretació neurobiològica de l'esquizofrènia. L'especificitat d'aquestes lesions en el marc de l'esquizofrènia és el que queda en dubte (és possible que els mateixos concentradors estiguin implicats en molts altres trastorns psiquiàtrics i neurològics), i es fa difícil d'associar fenotips endògens d'alteració en el concentrador amb els fenotips clínics perceptius, conductuals i cognitius de l'esquizofrènia (401).

La hipòtesi de la desconexió en l'esquizofrènia està obstaculitzada conceptualment per la imprecisió tant de la noció d'esquizofrènia com de la noció de desconexió. Les xarxes cerebrals són tan heterogènies com ho és la pròpia esquizofrènia. Una manera de corregir aquesta heterogeneïtat seria precisament la d'enfocar l'estudi de les xarxes de connexió en formes més específiques del trastorn, com ara les paranoides, les desorganitzades o en

---

grups de símptomes específics com ara els símptomes de primer rang de Kurt Schneider, ben delimitats (401).

### **4.3 Símtomes psicòtics i xarxes cerebrals de connexió**

Tal com hem vist en l'anterior secció, si bé en principi l'ús de la RMN s'utilitzava per l'estudi estructural i funcional del cervell d'una forma no relacional, buscant una correlació del volum de la matèria grisa amb certes àrees d'interès (puntuació simptomatologia positiva) o marcadors fenotípics, durant la darrera dècada s'està fent una aproximació relacionada amb les xarxes a nivell mesoespacial desenvolupades gràcies a l'estudi de les xarxes a nivell microespacial (20).

Així, les alteracions de la matèria grisa serien els nodes de la xarxa i els canvis en la integritat de la matèria blanca serien canvis en els lligams de la xarxa. La connectivitat cerebral pot ser de tipus estructural o funcional. L'estructural serien els cables que permeten la transmissió de la informació i estudia la matèria blanca que passa per les diferents àrees de la matèria gris i la funcional serien els enllaços entre nodes, i a través de tècniques de RMN funcional, EEG i MEG s'estudien les associacions estadístiques entre els estats neuropsicològics de les regions de matèria gris que estan localitzats a varis graus de separació entre elles (413).

Així, els còrtexs sensorials aporten representacions integrades del medi extern de l'organisme, les estructures temporals mitjanes i límbiques integren informació des dels dominis sensorials amb informació emocional i cognitiva, les regions prefrontal medial (cingulat anterior) i insular anterior (dorsal) tenen una funció en la detecció del salience en relació a aquest flux d'informació, les estructures estriatals estan implicades en desenvolupar la conducta motivacional i en iniciar patrons de resposta automàtics i les àrees prefrontals dorsolaterals estan implicades en la selecció de la resposta i la funció executiva conscient, mentre que l'execució de l'acció motora té lloc als còrtexs prefrontal i motor. Tots aquests processos corresponen al control cognitiu (414).

Es poden distingir tres xarxes importants:

- **La xarxa executiva central:** activa durant l'execució de tasques dirigides a un objectiu, correspon a les àrees del còrtex prefrontal dorsolateral i parietal posterior.

- 
- **La xarxa de mode per defecte**: activa quan disminueix l'activitat en l'execució de tasques dirigides a un objectiu i s'entra en un estat de tranquil·litat desperta, i correspon a les regions prefrontals medials, el còrtex cingulat posterior fins el precuni, regions parietals laterals i regions temporals laterals i hipocamp. L'activitat en aquestes àrees està relacionada amb el fantaseig, la meditació, el dormir despert, el dormir.
  - **La xarxa del *salience***: encarregada de la detecció del *salience* i en fer el canvi de l'activitat dirigida a un objectiu de la xarxa executiva central a l'activitat del mode per defecte. Correspon al cingulat anterior i a les regions insulars anteriors.

Aquestes tres xarxes tenen un paper crucial en la patogènesi dels símptomes positius (415). Els dos primers subapartats a continuació se centren sobretot en la xarxa executiva central i la de mode per defecte des d'un punt de vista estructural i funcional. Es deixa per al tercer subapartat un resum sobre la xarxa del *salience*.

#### **4.3.1 Psicosi i connectivitat estructural**

Els mapes de connectivitat cerebral global mostren en general una reducció de diferents paràmetres en pacients amb esquizofrènia. Així, es pot trobar:

- Pèrdua de concentradors frontotemporals i insulars que correspondria a estudis previs de pèrdua de volum en la matèria grisa que implica les regions prefrontal medial, temporal, insular, talàmica, estriatal i cerebel·lar (416).
- Aparició de nous concentradors (*hubs*) que es correspondria a troballes prèvies d'un augment del volum de matèria grisa en àrees associades amb la tendència als deliris (417, 418).
- Un increment en la randomització de la connectivitat amb augments en la llargària de les vies i reducció de la connectivitat interregional, que podria explicar la inconsistència de troballes prèvies en l'esquizofrènia que variaven des d'una disminució global de la integritat del tracte de matèria blanca fins a disminucions associades específicament amb les al·lucinacions auditives, en la integritat d'aquest tracte de matèria blanca a les àrees prefrontal medials, temporals medials i fascicles longitudinals superior i inferior (419, 420,421).

La majoria de les troballes implica una pèrdua de les connexions prefrontals, que correspon a la pèrdua de regions de concentradors (*hubs*) en les mateixes regions de pacients amb esquizofrènia.

---

Les pèrdues s'associen amb una disminució de la qualitat i eficiència del processament de la informació, cosa que és experimentada com un alentiment de les habilitats cognitives i de la velocitat de processament. Així, fixant-nos en regions específiques:

- La pèrdua de *hubs* frontals sembla estar associada amb una capacitat reduïda per a la integració, per l'abstracció i la creació de la visió general (417). La integració reduïda estaria relacionada amb la pèrdua de les associacions cognitives, un aspecte central en l'esquizofrènia (394).
- El cingulat anterior i la regió insular dorsal (anterior) tenen un rol important en la detecció del *saliency*, pel que una disminució de la matèria grisa en aquestes regions frontals podria conduir als pacients a atribuir una rellevància augmentada a esdeveniments sensorials i de forma errònia atribuir a fonts externes preceptes que són mediats endògenament (4).
- La dissolució i pèrdua de concentradors (*hubs*) a nivell frontal podria comportar l'aparició d'al·lucinacions i deliris (422) i podria també interferir a l'hora de discriminar entre estímuls i conceptes (423). Aquests canvis també podrien generar el *jumping to conclusions*. Tot això seria resultat d'un excés en la poda de sinapsis.

#### **4.3.2 Psicosi i connectivitat funcional**

Els canvis a nivell de connectivitat funcional s'assemblen als dels mapes de connectivitat estructural, i s'observa de nou un augment en la randomització dels patrons de connexió frontal i pèrdua de concentradors (*hubs*) frontals (424).

L'estudi de la connectivitat funcional pot donar molta informació en l'estudi dels orígens del fenotip psicòtic. Aquests estudis examinen les associacions entre les puntuacions de marcadors fenotípics i els mapes de connectivitat calculats en diferents estats cerebrals que normalment involucren els estats central executiu, el relacionat amb el *saliency* i el mode per defecte (20).

En els trastorns psicòtics, hi ha una alteració tant en l'autoactivació com en la inhibició col·lateral, comparable amb el que passa a nivell microespacial. A nivell de xarxes, la combinació entre un increment dels nivells de "soroll" i una disminució de la resistència contra la intrusió del soroll facilita l'aparició de preceptes falsos. Així, els símptomes positius podrien ser deguts a una supressió insuficient al soroll generat per la xarxa del mode per defecte durant la realització d'una tasca i per altra banda una disminució en

---

l'autoactivació de la xarxa executiva central faria que aquesta fos més susceptible a intrusions del "soroll" que arriben de la xarxa de mode per defecte. Quan aquesta darrera xarxa supera la central executiva es manifesta a nivell d'experiència en forma de deliris o al·lucinacions de naturalesa complexa, multimodal i integrada. En aquest sentit la psicosis seria com un estat de somni durant la vigília. Però per altra banda, l'activitat de la xarxa del mode per defecte també és làbil i susceptible a intrusions des de la xarxa d'activació central, cosa que s'experimentaria com un fenotip en què esdeveniments reals són experimentats com a irrealment com en la desrealització o la despersonalització. A més a més, el "soroll" generat per la xarxa d'activació central podria donar el correlat neurofisiològic dels deliris de control (20).

Tant una hipòtesi (la del mode per defecte actuant per sobre de l'activació central com el contrari) s'han confirmat a través d'observacions de diferents estudis :

- Insuficient supressió de l'activitat del mode per defecte durant la realització de tasques (425, 426).
- Hiperconnectivitat en la xarxa del mode per defecte quan s'administra ketamina (427) defecte degut a una disminució de l'assenyalament GABA.
- La hipoconnectivitat del cingulat anterior i de la regió temporal anterior està relacionada amb hiperconnectivitat en el còrtex auditori en general (428) i de l'aparició d'al·lucinacions auditives en particular (429).
- S'ha associat una desconexió entre el còrtex prefrontal i l'hipocamp durant realització de tasques (memòria de treball) amb la gravetat dels símptomes psicòtics positius (430). Això ha donat lloc a una hipòtesi de la memòria de les al·lucinacions, segons la que les al·lucinacions serien en part memòries insuficientment suprimides, tenint en compte que l'hipocamp forma part de la xarxa del mode per defecte (420).

Totes les troballes comentades estan en línia amb la noció d'una inhibició colateral insuficient de la xarxa en mode defecte per part de la xarxa del *saliency* i la xarxa d'execució central, així com la noció d'una susceptibilitat incrementada de la xarxa executiva central a intrusions sorolloses degut a una manca d'autoexcitació i la inestabilitat resultant dels seus patrons d'activitat neural. La direcció inversa, però, també és possible.

A tots els nivells d'organització (a nivell neuronal sinàptic i de xarxes), cal dir, els símptomes positius de la psicosis podrien ser atribuïbles a trastorns del

*salience*, tenint en compte que finalment impliquen canvis no adaptatius en les ratios *signal-to-noise* a favor de la percepció conscient del soroll (431).

#### **4.3.3. Psicosi i *salience***

Hi ha estudis que demostren que els deliris podrien aparèixer en relació a anormalitats en la percepció emocional segons la hipòtesi del *salience* (prominència) en què els pacients amb esquizofrènia delirants tenen més possibilitats d'assignar explicacions afectives a estímuls neutrals que els pacients amb esquizofrènia sense deliris (432, 438).

La identificació i caracterització d'una xarxa de *salience* ha contribuït a entendre millor els sistemes implicats en la identificació d'esdeveniments biològicament i cognitivament rellevants o prominents per tal de guiar una conducta flexible (432).

Com s'ha dit abans, la xarxa està formada per l'ínsula anterior i el còrtex cingulat dorsal anterior, però també inclou altres tres estructures subcorticals clau: l'amígdala, l'estriat ventral i la substància negra/àrea tegmental ventral. Aquesta xarxa, amb les seves xarxes cerebrals interconnectades, contribueix a una sèrie de funcions cerebrals complexes com són la comunicació, la conducta social i l'autoconsciència a través de la integració d'informació sensorial, emocional i cognitiva (433).

Hi ha dos mecanismes principals en la detecció del *salience* en el cervell: el **primer** és un mecanisme ràpid, automàtic, de baix a dalt (*bottom-up*), primitiu, que filtra estímuls basant-se en les seves característiques perceptives; el **segon** és un sistema d'ordre superior per a la selecció d'estímuls de forma competitiva i específica del context, i per enfocar el centre d'atenció i incrementar l'accés als recursos necessaris per a una conducta dirigida a un objectiu (434).

Aquesta xarxa és doncs de naturalesa subjectiva i autoreferencial, i ajuda a entendre que un esdeveniment que sigui prominent (rellevant) per a un grup d'individus podria no ser-ho per a un altre. Així, en pacients amb autisme, la rellevància (*salience*) relativa d'estímuls socials, com ara cara, ulls o mirada, podrien estar disminuïts, cosa que condueix a menors habilitats socials (435).

En l'esquizofrènia, la característica central del trastorn és una atribució errònia del *salience* a estímuls externs i interns, cosa que podria explicar la gènesi dels símptomes psicòtics positius (436). Tant els estudis estructurals com els funcionals en el trastorn han

---

---

assenyalat una organització alterada d'aquesta xarxa. S'han detectat reduccions del volum bilaterals dels nodes de l'ínsula i del còrtex cingulat anterior (437) i aquesta és una reducció que s'ha enllaçat amb la gravetat de la distorsió de la realitat (438). Així mateix, també s'han trobat connectivitats intrínseques funcionals alterades de la xarxa així com en la seva interacció amb altres xarxes en pacients amb esquizofrènia (415).

La conceptualització de l'esquizofrènia, i dels símptomes psicòtics en concret, com a una senyalització aberrant d'esdeveniments salients (256), ha portat als investigadors a proposar que les anomalies en l'atribució del *saliency* a estímuls interns i externs podria explicar l'origen dels deliris i les al·lucinacions (436).

#### **4.4 Model de xarxa integrada de símptomes psicòtics**

Unint-ho tot, fins ara la recerca referent a la naturalesa de la psicosi i als seus determinants sembla indicar que hi ha un considerable nombre de factors que són rellevants per al desenvolupament de les al·lucinacions, els deliris i altres símptomes positius. Aquests factors anirien, doncs, des de paràmetres referits al neurodesenvolupament, a la connectivitat alterada de regions cerebrals, a un funcionament cognitiu defectuós i a factors socials (20).

Com ja s'ha dit prèviament, durant tot aquest temps hi ha hagut diversos intents de reunir els diferents símptomes neuropsicològics en un procés etiològic o patofisiològic que pugui servir de via comú i així confirmar l'esquizofrènia com a un concepte de malaltia única. De fet, fins ara cadascun dels mecanismes etiològics explicats només han estat capaços d'explicar a un grup particular dels pacients amb esquizofrènia, i no a la malaltia com a un tot. Davant del repetit fracàs en aconseguir descobrir aquesta via comú, s'ha intentat debatre la utilitat de mantenir l'esquizofrènia com a constructe nosològic unitari, amb investigadors que opinaven que caldria abandonar el concepte (439), a d'altres que intentaven fer una reconceptualització del tema amb l'ajuda de diferents tipus de classificació (440, 441), la recerca d'endofenotips (442, 443, 444) i grups de símptomes (445).

En el sentit del que es deia abans, s'ha creat el que anomenen **Model de Xarxa Integrada de Símtomes Psicòtics** (INMOPS en les sigles angleses) que permet descriure els

---



síntomes positius de la psicosi com a resultat de les interaccions entre els esdeveniments que tenen lloc als múltiples nivells en l'escala espacial d'organització (20):

- A nivell microespacial i mesoespacial d'organització (de  $10^{-6}$  a  $10^{-1}$  m), permet descriure els símptomes psicòtics de forma individual i la seva relació entre ells, així com la manera en que vénen mediatitzats a través d'alteracions estructurals i funcionals en xarxes. L'evidència empírica dels seus mecanismes ve donada per estudis que descriuen canvis en l'assenyalament de les vies de neurotransmissors, en la funció i densitat sinàptica i en els perfils d'expressió genètica induïdes per l'entorn, així com per estudis de neuroimatge estructural i funcional. Són els que ens donen el fenotip, caracteritzats per xarxes psicopatològiques, i a un nivell més alt, de personalitat.
- A nivell macroespacial ( $>10^0$  m), el model permet descriure els mecanismes socials que influeixen sobre el risc per patir psicosi. És el que queda reflectit en les àrees socials.

Les anàlisis de components principals en l'esquizofrènia han permès afirmar que la malaltia, com hem vist, consisteix en múltiples components de símptomes psicopatològics (positius, negatius, desorganització...) que solen anar acompanyats d'altres símptomes com ara els afectius, neuròtics, cognitius i motivacionals. En l'estudi per xarxes s'ofereix la possibilitat d'explicar perquè els símptomes tendeixen a agrupar-se, no mitjançant la proposta d'una variable externa explicadora (etiològica, patofisiològica) sinó donant als símptomes individuals l'estatus d'agents causals que faciliten l'ocurrència d'altres símptomes (per exemple, nivells alts de tensió provoquen insomni, que provocarà fatiga, que pot conduir a dificultats de concentració, que pot generar una tendència a fer errors, que provocarà que hi hagi aquests errors que poden augmentar la tensió... etcètera). Així, en la psicosi, entesa com a síndrome elemental formada per al·lucinacions i deliris, podem inferir una situació en què aquests símptomes formen un cercle viciós: les al·lucinacions poden disparar explicacions delirants que, al seu torn, poden augmentar la tendència a tenir alteracions sensorialment perceptives. Les relacions causals seran bidireccionals, i implicaran múltiples vies, cosa característica del trastorn (446).

---

# II. JUSTIFICACIÓ, OBJECTIUS I HIPÒTESIS

---



Com ja sabem, les persones que pateixen esquizofrènia presenten una varietat molt heterogènia de quadres clínics, que han posat en qüestió repetidament la utilitat dels criteris utilitzats durant tot aquest temps per tal de definir i caracteritzar la malaltia, repercutint en la possible identificació d'una entitat ben delimitada que permeti realitzar la recerca apropiada en termes d'etiologia i fisiopatogènia (21, 342, 447).

Aquesta subtipificació sempre ha estat realitzada des d'una perspectiva fenomenològica: l'observació d'una sèrie de símptomes dins de la malaltia que s'agrupen fenotípicament en grups de malalts de forma més o menys homogènia (448).

En aquest sentit, i com ja hem vist, des de Kraepelin i Bleuler s'han proposat diferents subtipus de la malaltia, cosa que va influenciar en la manera en què els sistemes de classificació més recents classificaven l'esquizofrènia (paranoide, hebefrènica, indiferenciada, residual, catatònica) i que es basava en tots els símptomes visibles, positius, negatius, cognitius (73).

Els deliris en l'esquizofrènia sempre han tendit a estudiar-se agrupats amb altres símptomes, normalment els del mateix grup "sindròmic" com són les al·lucinacions i els trastorns formals del pensament (329), tot i que en alguns dels estudis que utilitzen l'anàlisi factorial, els trastorns formals del pensament formen part d'un factor independent dels símptomes positius en què només hi estan inclosos els deliris i les al·lucinacions (338). Sigui com sigui, els deliris tenen un pes rellevant dins l'esquizofrènia i, bastant independentment dels altres símptomes psicòtics (al·lucinacions a banda), en coneixem possibles mecanismes fisiopatogènics propis (4, 175, 185, 186, 212, 213, 218, 227, 233, 237, 252, 256).

Hi ha hagut, també, múltiples intents de caracteritzar símptomes específics d'esquizofrènia, i entre ells el de Kurt Schneider, amb els símptomes de primer rang, que de forma intuïtiva a través de l'observació clínica va proposar com a rellevants en la caracterització de la malaltia, i en els que la simptomatologia delirant tenen una especial importància (74, 380). En aquest sentit un primer plantejament seria focalitzar-se en els deliris com a símptoma en particular, examinant-ne les associacions objectivables que necessàriament han de tenir amb altres aspectes de la patologia cerebral.

---

Considerant l'heterogeneïtat en la presentació dels deliris (tan per contingut com per estructuració), en aquest grup de pacients amb esquizofrènia s'intentaria, a través de la creació de grups el màxim d'homogenis de pacients respecte la seva simptomatologia delirant (fenotip delirant), diferenciar-ne les característiques clíniques i evolutives, tant a nivell psicopatològic com cognitiu.

Per altra banda, també s'ha observat en la recerca dels darrers anys la necessitat d'entendre el trastorn esquizofrènic com una lesió global, però que pot estar caracteritzat per altres alteracions més específiques en diferents àrees del cervell, àrees que s'ha vist que estan interconnectades a través de xarxes neuronals (393, 395, 401, 406, 410, 411, 412, 415). Una alteració d'aquestes connexions per tal de compensar, per exemple, alteracions en una àrea determinada, podria provocar alteracions en els processos neuropsicològics i cognitius cerebrals, que serien observables clínicament a través dels símptomes i de les alteracions cognitives (20). Des de l'agrupació de símptomes que suposem lligats a una determinada alteració en una determinada àrea cerebral hauríem de poder també associar alteracions neurocognitives relacionades amb aquesta mateixa àrea, alteracions que podem valorar a través de proves especialment dissenyades en aquest sentit (WAIS). Així doncs, hi hauria una disfunció comú per tots els malalts amb esquizofrènia i unes característiques específiques que permetrien explicar determinats fenotips diferenciats.

Creiem que és necessari buscar entitats simptomatològiques diagnòstiques que puguin ser referendades per anomalies objectivables de la funció cerebral, que com s'ha vist pot estar relacionada amb problemes d'integració de les xarxes cerebrals.

Així doncs, amb aquest treball s'intenta diferenciar subtipus d'esquizofrènia segons el fenotip delirant, i trobar-ne el correlat clínic i neuropsicològic, i possiblement també donar resposta a la pregunta de si és l'heterogeneïtat delirant dels malalts amb esquizofrènia reflex a nivell formal de diferències a nivell neurobiològic i neuropsicològic, cosa que donaria peu a la possibilitat de constituir diferents entitats psicopatològiques dins el trastorn. Es podrien diferenciar, com en el cas de les malalties cerebrals amb lesions específiques que cursen amb deliris monotemàtics específics, subtipus d'esquizofrènia que es puguin relacionar, segons el subtipus delirant, amb afectacions d'àrees cerebrals específiques?

**Els objectius** específics d'aquest treball seran doncs:

1. Identificar els deliris que, segons el seu contingut, es presenten de forma conjunta (factorial de deliris)
2. Classificar pacients amb esquizofrènia segons la freqüència de fenotip delirant i veure si n'hi ha algun que s'ajusti a símptomes definits prèviament com a molt característics de la malaltia esquizofrènica (com podrien ser els factors de primer rang de Kurt Schneider)
3. Comparar les característiques psicopatològiques i neuropsicològiques entre el fenotip delirant escollit i la resta, i determinar també les variables associades al fenotip escollit per a l'estudi.
4. Determinar l'evolució de les característiques psicopatològiques del fenotip abans descrit respecte la resta als 6 mesos.
5. Determinar l'evolució de la remissió dels símptomes i la recuperació funcional als 6 mesos del fenotip abans descrit.

**Les hipòtesis** de treball:

1. Els deliris per la seva naturalesa s'agrupen segons el seu contingut.
2. S'establiran subtipus de malalts amb esquizofrènia segons els continguts dels deliris i es podran caracteritzar fenotips delirants. Un d'ells s'ajustarà als símptomes de primer rang de Kurt Schneider.
3. Hi haurà diferències en les característiques clíniques i neuropsicològiques en el fenotip delirant escollit respecte els altres.
4. El curs clínic psicopatològic als 6 mesos variarà per al fenotip delirant abans descrit respecte els altres.
5. El nivell de remissió i de recuperació funcional serà diferent als 6 mesos per al fenotip delirant abans descrit respecte els altres.



---

## **III. METODOLOGIA**

---





## 1. DISSENY

Estudi de cohort prospectiu, observacional i analític.

## 2. POBLACIÓ

Pacients amb diagnòstic clínic d'esquizofrènia segons criteris DSM-IV (449).

## 3. MOSTRA

La mostra es va seleccionar mitjançant un procediment de mostreig consecutiu dels pacients que havien ingressat a la Unitat d'Aguts de Psiquiatria del Parc Hospitalari Martí i Julià de Salt i que complien els criteris de participació, que eren:

### 3.1 Criteris d'inclusió

1. Diagnòstic d'esquizofrènia segons criteris DSM-IV (449).
2. Primer episodi o descompensació d'un procés esquizofrènic diagnosticat amb anterioritat que venia determinat per una puntuació de 3 o superior en algun dels apartats de la SAPS (al·lucinacions, deliris, comportament extravagant i desorganització del pensament tipus positiu) o la SANS (alògia, pobresa afectiva, abúlia/apatia, anhedònia, dèficit atenció).
3. Absència d'episodi afectiu concurrent.
4. Presència d'un familiar o altre informant durant el temps que durava l'estudi que com a mínim mantingués contactes setmanals amb el/la pacient.
5. Signatura del consentiment informat.

### 3.2 Criteris d'exclusió

1. Determinació en orina dels tòxics següents: opiàcis, cocaïna, cànnabis i amfetamines amb anterioritat a una setmana prèvia a l'administració dels tests. En aquest cas, es podia aplaçar la participació fins a complir el criteri
-

- exigit (una setmana sense tòxics en orina). El criteri d'aplaçament o d'inclusió estava supeditat al criteri clínic i a la possibilitat d'alta del/de la pacient.
2. Discapacitat intel·lectual determinada segons criteris DSM-IV.
  3. Presència de malalties neurològiques o altres trastorns que poden cursar amb deteriorament cognitiu (Parkinson, Demència, Corea...)
  4. Antecedents recollits en la història clínica de traumatismes cranioencefàlics amb pèrdua de consciència.
  5. Dèficits sensorials (auditius i visuals) de suficient magnitud com per a interferir en l'administració dels tests.
  6. Impossibilitat de realitzar un seguiment durant el temps de durada del projecte.
  7. Presència de delírium segons criteris DSM-IV.

## 4. PROCEDIMENT

El protocol d'estudi va ser aprovat pel Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'Institut d'Assistència Sanitària. El diagnòstic d'esquizofrènia es va realitzar de forma estandarditzada seguint el protocol de la Unitat d'Aguts, que inclou la història clínica realitzada per un/a psiquiatre/a de la unitat a través d'una entrevista al pacient i a una persona de referència (familiar o cuidador principal), un examen mèdic i neurològic general i un conjunt de proves analítiques (hematològiques, bioquímiques i proves tiroïdals) a que se li afegien si precisava tomografia axial computeritzada cerebral i/o ressonància magnètica cerebral.

Després d'haver estat diagnosticats, tots els pacients van rebre la informació sobre la possibilitat d'entrar a un estudi longitudinal per a valorar característiques psicopatològiques, cognoscitives i funcionals de l'esquizofrènia.

Després de l'ingrés a la unitat d'aguts i un cop es valoren els criteris d'inclusió i exclusió, els pacients que complien els criteris de participació, i que van acceptar entrar a l'estudi, van ser informats i van signar un consentiment sobre els objectius de l'estudi.

---

## 5. PROTOCOL D'ESTUDI

A partir de la data prevista, i de forma consecutiva, a tots els pacients que van acceptar participar en l'estudi se'ls va administrar el protocol d'estudi que estava format per diferents escales i qüestionaris que eren administrats per diferents professionals (psiquiatres i psicòleg). Per homogeneïtzar la recollida de dades es van fer sessions prèvies amb diferents vídeos formatius de valoració de pacients amb esquizofrènia.

Es va recollir la informació dels símptomes de tots el malalts mitjançant l'entrevista estructurada MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview), i es va reclutar per l'estudi tots aquells que complien criteris diagnòstics d'esquizofrènia segons el DSM-IV i que varen complir tots els criteris d'inclusió i cap dels criteris d'exclusió.

El protocol incloïa una primera secció destinada a enregistrar totes les dades sociodemogràfiques (edat, sexe, estat civil, anys d'escolarització, activitat laboral...), per passar posteriorment a les dades referides a la patologia (edat d'inici, ingressos psiquiàtrics previs, motiu de l'ingrés actual, temps d'inici de l'episodi actual, presència de factors estressants...), antecedents familiars, tractaments psicofarmacològics efectuats (edat del primer tractament, de l'actual, amb dosis i temps principalment dels antipsicòtics, anticolinèrgics i ansiolítics), i consums de tòxics actuals i en el passat. Se'ls passava també una escala de valoració de complicacions obstètriques.

A tots, i també com a part del protocol, se'ls va fer una exploració psicopatològica extensa, incloent valoració de la simptomatologia psicòtica mitjançant el SANS i SAPS i PANSS, així com l'escala de Calgary per a depressió, la de Young per a simptomatologia maníaca i una escala per avaluar la consciència de malaltia, així com una bateria de proves neuropsicològiques provinents del WAIS-III. També es recollien la presència de símptomes extrapiramidals a través de l'escala de Simpson-Angus i es feia una avaluació de l'ajust premòrbid a través de l'escala Cannon-Spoor i del nivell d'adaptació social i laboral amb l'escala SOFAS. A l'apartat d'instruments d'aquesta secció es detallen les característiques de totes les proves, així com les referències.

Els pacients van ser revaluats mensualment durant 6 mesos amb els mateixos instruments amb excepció de les proves neuropsicològiques.

---

## 6. INSTRUMENTS

### 6.1 Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) (450)

Entrevista estructurada breu que requereix d'uns 15 a 20 minuts d'administració i que permet efectuar 15 diagnòstics de l'eix I, un diagnòstic de l'eix II i estimar el risc de suïcidi segons criteris DSM-IV i CIE-10. Disponible en castellà (451), precisa de cert entrenament tot i que no requereix de coneixements profunds de psiquiatria ni de psicologia. Ha demostrat una bona fiabilitat inter-examinadors i test-retest (452).

### 6.2 Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) (453)

Escala creada per NC Andreasen el 1984 que recull 30 símptomes d'Esquizofrènia que s'agrupen en al·lucinacions, deliris, comportaments extravagants i trastorns formals del pensament. El nombre d'ítems varia segons els grups. Cada grup inclou l'avaluació de símptomes específics i un ítem global que representa la determinació de l'avaluador de la gravetat en general dels símptomes del grup.

Els grups dels SAPS contenen els següents ítems:

1. Al·lucinacions: al·lucinacions auditives, veus que comenten, veus que conversen, al·lucinacions cenestèsiques, al·lucinacions olfactivas, al·lucinacions visuals
2. Deliris: deliris de persecució, deliris de gelosia, deliris de culpa o pecat, deliris de grandiositat, deliris religiosos, deliris somàtics, idees i deliris de referència, deliris de ser controlat, deliris de lectura de pensament, difusió del pensament, inserció del pensament, robatori del pensament.
3. Conducta extravagant: roba i aparença, conducta social i sexual, conducta agressiva i agitada, conducta repetitiva o estereotipada.
4. Trastorn formal del pensament: descarrilament (pèrdua d'associacions), tangencialitat, incoherència (amanida de paraules, esquizofàsia), il·logicalitat, circumstancialitat, pressió de la parla, distractibilitat en la parla.

Cadascun dels ítems puntuen de 0 a 5, una puntuació de 0 significa que el símptoma (o el grup de símptomes) està absent i una puntuació de 5 significa que el símptoma (o grup de símptomes) està present de forma greu. La puntuació total composta oscil·la entre 0 i 125 dependent del grup de símptomes i la total entre 0 i 20.

---

---

Per a subministrar-la es requereixen coneixements en psicopatologia. La informació per a poder puntuar tant en aquesta escala com en la SAPS procedeixen de l'exploració del pacient com de la informació obtinguda per familiars o personal d'infermeria.

### **6.3 Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)** (454)

Escala creada per NC Andreasen que recull 25 símptomes negatius d'esquizofrènia agrupats en cinc apartats: alògia, pobresa afectiva, abúlia-apatia, anhedònia-insociabilitat i atenció. Com en l'escala SAPS, el nombre d'ítems varia segons el grup, i cada grup inclou l'avaluació de símptomes específics i un ítem global que representa la determinació de l'avaluador de la gravetat en general dels símptomes del grup.

Els grups de la SANS contenen els següents ítems:

1. Aplanament o embotiment afectiu: inexpressivitat facial, moviments espontanis disminuïts, escassetat de gestos expressius, poc contacte ocular, poca resposta afectiva, afecte inapropiat, manca d'inflexions vocals
2. Alògia: pobresa de la parla, pobresa del contingut de la parla, bloqueig, augment de la latència de resposta
3. Abúlia-apatia: cures i higiene, manca de persistència al treball o escola, anergia física
4. Anhedònia-asocialització: interessos i activitat recreatius, interessos i activitat sexual, habilitat per a sentir intimitat o proximitat, relacions amb amics o companys
5. Atenció: inatenció social, manca d'atenció durant l'avaluació de l'estat mental

Cadascun dels ítems puntuen de 0 a 5, una puntuació de 0 significa que el símptoma (o el grup de símptomes) està absent i una puntuació de 5 significa que el símptoma (o grup de símptomes) està present de forma greu. La puntuació total composta oscil·la entre 0 i 125 dependent del grup de símptomes i la total entre 0 i 20.

Per a subministrar-la es requereixen coneixements en psicopatologia. La informació per a poder puntuar tant en aquesta escala com en la SAPS procedeixen de l'exploració del pacient com de la informació obtinguda per familiars o personal d'infermeria.

---

---

## **6.4 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (338)**

La PANSS va dissenyada per Kay et al (1987) per a mesurar la severitat de la psicopatologia en adults joves amb esquizofrènia, trastorn esquizoafectiu i altres trastorns psicòtics donant èmfasi als símptomes positius i negatius.

Inclou tres escales i 30 ítems: 7 ítems que conformen l'escala positiva (deliris, desorganització conceptual, al·lucinacions..), 7 ítems que conformen l'escala negativa (aplanament afectiu, pobresa afectiva, apatia...) i 16 ítems que són l'escala psicopatològica general. Cada ítem es puntua de 1 a 7 segons la gravetat del símptoma (1 quan el símptoma és present i de 2 a 7 segons la intensitat). Les escales positiva i negativa poden puntuar de 7 a 49, i la de psicopatologia general pot anar de 16 a 119. La informació per a puntuar arriba del propi pacient o de la informació obtinguda per familiars o personal d'infermeria.

Hi ha una versió de l'escala en espanyol (455).

## **6.5 Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) (456).**

La CDSS (Addington et al 1990) va ser desenvolupada per a avaluar símptomes depressius comòrbids específicament en pacients amb esquizofrènia, atesa la poca fiabilitat d'escales com la Hamilton de depressió en aquest tipus de pacients, ja que alguns dels ítems d'aquesta darrera poden sobreposar-se als símptomes negatius de l'esquizofrènia (per exemple no valora anhedònia).

Consisteix en nou ítems: humor depressiu, desesperança, sentiments d'auto-depreciació, idees autoreferencials de culpa, idees de culpa patològiques, empitjorament de la depressió al matí, despertar precoç, idees de suïcidi i depressió observada. Cada ítem inclou unes preguntes i unes respostes descriptives per a la valoració, i la seva puntuació va de 0 (absent) a 3 (greu). La puntuació total pot anar de 0 a 27, i una puntuació  $\geq 5$  podria indicar risc alt de trastorn depressiu major (457). Tot i així, el diagnòstic de trastorn depressiu ha de ser confirmat a través de l'examen clínic.

Hi ha una versió en espanyol de l'escala (458).

---

## **6.6 Young Mania Rating Scale (YMRS)** (459)

Publicada el 1978 per Young et al, amb una versió validada en espanyol (460), serveix per a mesurar la gravetat dels símptomes maníacs i l'efecte dels psicofàrmacs en la gravetat de la mania. Està formada per 11 ítems que puntuen de 0 a 4 i tenen descriptors associats per a cada nivell de gravetat, tot i que hi ha quatre ítems (irritabilitat, parla, contingut i conducta agressiva) que puntuen de 0 a 8 per a compensar la manca de col·laboració observada en pacients molt greus. La puntuació total arriba fins a 60 i es calcula en 13 la gravetat mínima, 20 gravetat lleugera, 26 gravetat moderada i 30 gravetat important. L'entrenament és mínim i pot ser administrada per psiquiatres i infermeria.

## **6.7 Rating Scale for Extrapiramidal side-effects (Simpson-Angus EPS Scale)** (461)

És una escala per a valorar símptomes de parkinsonisme elaborada per Simpson i Angus el 1970 expressament per a valorar el parkinsonisme, o símptomes extrapiramidals, induïts per psicofàrmacs.

Està formada per 10 ítems i cinc punts per a la gradació de la intensitat de cadascun d'ells, que va de 0, que equival a l'absència de la condició o normalitat, a 4, que és la forma més extrema de la condició. La puntuació total oscil·la entre 0 i 40.

## **6.8 Escala per avaluar la consciència de trastorn mental d'Amador** (462)

Escala dissenyada per a avaluar la consciència de malaltia, útil també en pacients amb psicosi (463). Composada per 9 ítems que registren la consciència general de trastorn mental, les conseqüències dels efectes de la medicació, de les al·lucinacions, dels deliris, del trastorn del pensament, de l'afecte aplanat, de l'anhedònia i de la manca de sociabilitat. Cada ítem puntua de 0 a 2, essent el 0 la presència de consciència i el 2 la manca greu de consciència. Comptem amb una versió a l'espanyol validada (464).



## 6.9 **Weschler Adult Intelligence Scale III (WAIS-III)** (465)

És un dels instruments psicomètrics de valoració de la capacitat intel·lectual més àmpliament utilitzats en persones amb una edat superior als 18 anys. La utilitzada en l'estudi és l'adaptació feta el 1998 per a població espanyola en la tercera revisió de l'escala (466). S'utilitza en l'estudi per a valorar el nivell cognitiu general i per descartar els pacients que obtinguin un QI inferior a 70. Aquest instrument i els subtest que el componen són i han estat molt utilitzats en la valoració clínica i en la recerca de pacients amb esquizofrènia. Proporciona mesures de la capacitat intel·lectual global (QIT), amb puntuacions separades per a la intel·ligència verbal (QIV) i no verbal (QIM). Inicialment la divisió de la QIT en aquestes dues subescales va ser empírica, però la seva validesa de constructe va ser confirmada posteriorment mitjançant tècniques estadístiques tant per a població general com per a mostres clíniques (467, 468).

Conté un total de 14 subtests, que s'agrupen en un model de quatre índexs que són la comprensió verbal, la memòria de treball, l'organització perceptiva i la velocitat de processament:

- **Comprensió verbal**, constitueix una mesura del coneixement verbal adquirit i del raonament verbal. En la validació amb mostres clíniques aquest índex presenta correlacions baixes amb mesures d'atenció, de velocitat motriu i destresa manual, de processament viso-espacial i viso-constructiu i de funcionament executiu, i presenta correlacions moderades amb memòria verbal i majors amb mesures del llenguatge. Està compost pels següents subtests:
  - **Vocabulari**: consisteix en donar definicions a paraules. És una prova utilitzada per a l'estimació dels nivells premòrbids d'intel·ligència del subjecte i constitueix també una bona mesura per a valorar el contingut de la memòria semàntica. És particularment sensible a lesions de l'hemisferi esquerre, sobretot del lòbul temporal (469).
  - **Semblances**: consisteix en dir en què s'assemblen dos objectes. Exigeix memòria, comprensió i capacitat de pensament associatiu, així com un judici conceptual per a separar les característiques essencials de les no essencials. Constitueix un indicador de dany de l'hemisferi esquerre i un descens en la seva puntuació també es pot veure associat a

---

compromís frontal i temporal esquerres així com també frontal bilateral.

- **Informació:** consisteix en respondre oralment a preguntes sobre una determinada informació. Constitueix una mesura de les habilitats verbals i la memòria remota és un requeriment bàsic per a l'èxit de la tasca. Un descens en la puntuació suggereix compromís de l'hemisferi esquerre, sobretot en aquells casos en què tots els test verbals tenen també baixa puntuació.
- **Comprensió:** consisteix en respondre a preguntes que requereixen la comprensió de conceptes i pràctiques socials i també té ítems que valoren el raonament abstracte i la conceptualització a través de la capacitat d'interpretació de proverbis. La gran càrrega verbal d'aquest subtest fa que sigui especialment vulnerable al compromís de l'hemisferi esquerre.
- **Memòria de treball o operativa:** constitueix una mesura de memòria de treball que comprèn el emmagatzemament temporal i processament concurrent de la informació. Està compostat per subtests eminentment verbals i inclouen un component d'intel·ligència cristal·litzada i raonament. Presenta correlacions moderades amb atenció que augmenten amb majors exigències de processament, correlacions baixes a moderades amb memòria verbal i inferiors a les de l'índex de comprensió verbal. Està compostat pels següents subtests:
  - **Aritmètica:** s'han de resoldre problemes aritmètics en un límit de temps. Està influït per variables cognitives com ara la concentració i la memòria de treball. Una baixa puntuació d'aquest subtest ha de fer pensar en un possible trastorn de la memòria, de concentració o de funcions verbals.
  - **Dígits:** consisteix en repetir una seqüència numèrica primer en ordre directe i després en ordre invers. La primera constitueix una avaluació de l'amplitud de l'atenció i la memòria auditiva immediata i la segona constitueix una bona mesura de la memòria de treball del subjecte.
  - **Lletres i nombres:** consisteix en que se li llegeixen una combinació de lletres i nombres al subjecte i aquest ha de recordar primer els nombres i després les lletres en ordre ascendent. Destinat a avaluar la memòria de treball i l'atenció, constitueix una bona mesura de la capacitat per a realitzar tasques complexes que impliquin la utilització

de forma simultània d'emmagatzemament i processament de la informació.

- **Organització perceptiva**: és una mesura de processament viso-espacial i viso-constructiu, i raonament no verbal. Ha mostrat correlacions de moderades a altes amb mesures d'atenció en l'espai visual, visuo-construcció i memòria visual diferida, i baixes amb mesures de llenguatge i memòria visual. Està compostat pels següents subtests:
    - **Figures incompletes**: consisteix en que es miren dibuixos i s'assenyala o s'anomena la part que falta del dibuix. Precisa de memòria a llarg terme ja que requereix del reconeixement d'objectes, i també és útil per a la detecció de trastorns visoperceptius. Indica participació del còrtex posterior dret i parietal esquerre en la resolució de la tasca.
    - **Cubs**: consisteix en que es demana al subjecte que es repliquin models o dibuixos de dissenys de dos colors amb cubs. Constitueix un indicador del nivell d'organització perceptiva i raonament viso-espacial, així com de l'ordre i la planificació. Pot posar de rellevància aspectes de la personalitat del subjecte com la impulsivitat o la persistència davant dels problemes. El seu dèficit sol estar associat a lesions parietals, tant dretes com esquerres. Mentre que els pacients amb lesions esquerres denoten dificultat en la identificació dels detalls interns del disseny, els subjectes amb lesions dretes mostren alterada la conceptualització visoespacial del disseny. Els pacients amb dany frontal fallen degut a la seva impulsivitat.
    - **Matrius**: consisteix en què el subjecte ha de mirar una matriu amb una secció que manca i ha d'identificar, assenyalant-la o numerant-la, una de cinc possibles opcions. Mesura raonament abstracte i fluid.
  - **Velocitat de processament**: és una mesura de l'habilitat de processar informació visual amb rapidesa. S'ha associat a atenció, velocitat i destresa motora. És un índex molt sensible a diferents condicions neuropsicològiques. Esta compostat pels següents subtests:
    - **Clau de Dígits-Símbols**: Codificació: consisteix en copiar símbols associats a nombres en un límit de 120 segons. Aprentatge incidental: consisteix en recordar els símbols quan se'ls dona el nombre (associació) i l'examinat dibuixa tants símbols com recordi (record lliure). Mesura la persistència motora, l'atenció sostinguda, la velocitat de resposta i la coordinació viso-motora. El rendiment en aquest
-

---

subtest constitueix un bon indicador de la velocitat de processament de la informació. És una prova molt sensible al dany cerebral indistintament de la localització de la lesió.

- **Recerca de símbols:** consisteix en determinar quin de dos símbols diana s'ajusta a algun dels símbols d'un grup. Està dissenyat per a valorar la velocitat de processament de la informació i la recerca de l'atenció.
- **Historietes o ordenament de làmines:** consisteix en ordenar un grup de cartes per tal de crear una història lògica. És una prova que avalua la visopercepció, l'elaboració de síntesis de conjunt a partir d'un pla i la capacitat per a captar les relacions causa-efecte. Els errors d'aquesta prova poden resultar d'una confusió conceptual, una distorsió perceptiva o d'un problema de judici i/o raonament. Una baixa puntuació d'aquest subtest sol associar-se a una lesió temporal dreta. No obstant, pacients amb lesió frontal també solen mostrar un baix rendiment degut a la tendència que presenten a elaborar hipòtesis de forma impulsiva, basant-se en primeres impressions o en el primer detall en que es fixa, sense analitzar la situació en la seva totalitat. També és una prova pel dany cerebral difús.

### **6.10 Escala d'ajustament premòrbid (Cannon-Spoor)** (470)

Escala que mesura el grau de desajust durant la infància, l'adolescència i l'edat adulta. Composada per 26 ítems, 4 d'ells recullen l'ajustament a la infància, 5 en els primers anys de l'adolescència, 5 a l'adolescència tardana, 3 a l'edat adulta i 9 de generals. Els ítems estan classificats de 0 a 6, de menys a més gravetat. Donat que cadascun dels apartats té una puntuació diferent i que no hi ha cap estudi que hagi valorat la ponderació de cadascun d'aquests apartats en la puntuació total, en aquest treball s'han estandarditzat les puntuacions de cada apartat i la suma total és la suma de totes elles.

### **6.11 Escala OCS de complicacions obstètriques** (471)

Dissenyada per Lewis et al el 1989, està composta per 15 ítems amb 4 possibles respostes per a cadascun que registren complicacions durant l'embaràs i el part del subjecte estudiat. Les puntuacions són "0" per absència de la complicació, "1" per a

---

presència dubtosa, “2” per a presència definitiva de la complicació i “9” per a informació dubtosa. Aquestes dades es recullen mitjançant la informació facilitada pels pares o familiars que coneguin bé al pacient.

### **6.12 RSWGcr (Criteris per a remissió del Grup de treball per l'esquizofrènia)** (472)

La remissió simptomàtica als 6 mesos s'avalua d'acord amb els criteris proposats pel RSWGcr (470) que considera 8 ítems escollits dels PANSS: deliris (P1), desorganització conceptual (P2), comportament al·lucinatori (P3), contingut inusual del pensament (g9), manierismes i postura (g5), afecte aplanat (N1), retracció social passiva/apàtica (N4) i manca d'espontaneïtat (N6). Aquests ítems representen els símptomes nuclears per a l'esquizofrènia que haurien de puntuar a un nivell de gravetat de moderat a menys ( $\geq 3$ ), cada ítem puntuant de 1 “sense símptoma” a 7 “símptoma extremadament greu”. L'assoliment d'una remissió simptomàtica considera dos criteris: la remissió de la gravetat dels símptomes i el temps. En el present estudi s'ha considerat remissió quan als 6 mesos es complien els criteris clínics independentment del temps.

### **6.13 Escala d'avaluació del funcionament social i ocupacional (SOFAS)** (473)

Escala per a la valoració funcional que difereix de la GAF en què es focalitza exclusivament en el nivell de funcionament social i laboral de l'individu i no està directament influenciada per la severitat general dels símptomes psicopatològics de l'individu. També, en contrast amb l'escala GAF, a l'hora de fer l'avaluació SOFAS, és té en compte qualsevol deteriorament en el funcionament social o laboral que sigui degut a condicions mèdiques generals. Proporciona una única puntuació global que va de 1 a 100; com major és la puntuació, millor és el funcionament. En la visita inicial es va enregistrar el màxim nivell de funcionament durant l'any previ a l'ingrés. En la valoració als 6 mesos es constata la màxima capacitat funcional en el mes previ. Aquesta escala està inclosa al DSM-IV (474). Es fa servir per a valorar recuperació funcional als sis mesos en el nostre estudi.

---

## **6.14 Història farmacològica i equivalent de clorpromazina**

Es recullen tots els fàrmacs antipsicòtics que els pacients rebien a l'inici de l'estudi i cada mes fins als 6 mesos. També es recollien altres tipus de fàrmacs: antidepressius, benzodiazepines, eutimitzants.

La prescripció farmacològica durant l'ingrés i en el seguiment seguia les guies de pràctica clínica habitual.

Cada dosi d'antipsicòtic del pacient en el moment de l'avaluació es va convertir a dosi equivalent de clorpromazina utilitzant la fórmula amb poder transformador (475) excepte per amisulpirida, per la que, en absència d'una fórmula, es va calcular utilitzant el consens d'experts en relació a les dosis d'antipsicòtics (476).

## **6.15 L'adherència al tractament**

Es va treure d'un log d'adherència setmanal que es puntuava en una escala de 0 a 4 (0=0% d'adherència, 1= 0-25% d'adherència, 2= 25-50% d'adherència, 3= 50-75% d'adherència), 4= 75-100% adherència, 5=100% de les dosis prescrites preses). Fórmula ja utilitzada en treballs previs (477, 478).

## **6.16 Criteris de dèficit primari en l'esquizofrènia** (479)

La SDS està dissenyada per a avaluar la síndrome deficitària en pacients amb esquizofrènia versus les causes secundàries dels símptomes negatius i és una versió operacional de la síndrome deficitària descrita per Carpenter (81).

La informació s'obté d'una entrevista oberta i de fonts col·laterals, incloent el personal clínic i la família. Dóna una classificació categorial de dèficit o no dèficit.

La presència o no de síndrome deficitària es descriu a través de quatre criteris:

1. Criteri 1: avalua sis símptomes negatius, que són l'afecte restringit, el ventall emocional disminuït, la pobresa del discurs, restricció d'interessos, restricció en el plantejament d'objectius i disminució de l'interès per les relacions socials. Almenys 2 símptomes han de ser valorats com a presents almenys de forma moderada

2. Criteri 2: almenys dos dels sis símptomes negatius inclosos al criteri 1 han estat presents en els 12 mesos previs
3. Criteri 3: els símptomes negatius són manifestacions primàries de l'esquizofrènia i no secundaris
4. Criteris 4: es compleixen els criteris DSM per esquizofrènia

Cadascun dels sis símptomes negatius dels criteri 1 es puntuen en una escala de 0 (normal) a 4 (greu), i aquest criteri necessita almenys una puntuació de 2 en dos o més dels sis símptomes. Si es compleixen la resta de criteris, llavors es pot diagnosticar de síndrome deficitària. Cal que sigui administrat per personal experimentat.

## 7. Variables d'estudi

### 7.1 Sociodemogràfiques

- *Edat* (quantitativa, contínua): en anys
  - *Sexe* (categòrica, nominal): home (1), dona (2)
  - *Estat civil* (categòrica, nominal): solter (1), casat/parella estable (2), separat (3), divorciat (4), vidu (5), s.c. (9)
  - *Lloc de residència* (categòrica, nominal): domicili conjugal (1), domicili patern (2), amb altres familiars (3), família política (4), grup no familiar (5), sol/a en un pis (6), pensió (7)no domicili fix (8), altres (9) s.c.(99)
  - *Classe social* (categòrica, nominal): Alta(1), Mitja-alta (2), Mitja-baixa (3), Baixa (4), Pobre-marginat (5)
  - *Professió* (categòrica, nominal): s.l. (1), obrer no qualificat (2), obrer qualificat (3), administratiu (4), quadres mitjos (5), comerciant (6), petit empresari (7), gran empresari (8), professió liberal (9), estudiant (10), altres (11), s.c. (99)
  - *Situació laboral actual* (categòrica, nominal): actiu compte propi (1), actiu compte aliè (2), eventual (3), baixa laboral (4), atur laboral amb subsidi (5), atur laboral sense subsidi (6), pensionista (7), marginat (8), s.c (9)
  - *Estudis* (categòrica, ordinal): no sap llegir ni escriure (1), sap llegir i escriure (2), estudis primaris (graduat escolar) (3), EGB -bàsica (4), BUP-batxillerat-FP (5), COU (6), Estudis mitjans (7), estudis superiors (8), altres (9), s.c. (99).
  - *Anys d'escolaritat* (quantitativa, continua): en anys
-

## 7.2 Clíiques

### 7.2.1 Descripció de la malaltia, basal

- *Primer episodi* (categòrica, nominal): Sí (1), No (2)
- *Nº ingressos anteriors* (categòrica, ordinal): 0 ingressos (1), 1-2 ingressos (2), 3 o més ingressos (3)
- *Curs de la malaltia* (categòrica, nominal): Menys d'un any de símptomes (1), Episòdic amb símptomes residuals interepisòdics (2), episòdic sense símptomes residuals interepisòdics (3), continu amb símptomes negatius intensos (4), Continu (5), Episòdic amb símptomes residuals i predomini simptomatologia negativa (6), episodis únics (7), No especificat (8)
- *Temps de diagnòstic de la malaltia* (quantitativa, contínua): en mesos
- *Temps fins instauració malaltia* (quantitativa, contínua): en dies
- *Temps d'instauració episodi actual* (quantitativa, contínua): en dies
- *Dies d'ingrés* (quantitativa, contínua): en mesos
- *Edat en el moment del diagnòstic* (quantitativa, contínua): en anys
- *Història consum de substàncies* (categòrica, ordinal): recollint per a cada substància (cànem, alcohol, cocaïna, heroïna, estimulants amfetamínics, inhalants i al·lucinògens) presència o absència de criteris d'abús o dependència prèvia (vida) o actual. Sí (1), No (2)
- *Consum de substàncies* (categòrica, ordinal): Sí (1), No (2). Presència d'almenys un diagnòstic d'abús o dependència de substàncies explorat segons criteris DSM-IV
- *Ajustament premòrbid* (quantitativa, contínua): Puntuació total de l'escala d'ajustament premòrbid de Cannon Spoor. Rang de 0-104.
- *Presència de complicacions obstètriques* (quantitativa, contínua): Puntuació escala OCS de complicacions obstètriques. Rang de 0-30.
- *Funció cognitiva* (quantitativa, contínua): puntuació de cada subescala del WAIS
- *Intel·ligència* (quantitativa, contínua): Puntuació total WAIS
- *Criteris per dèficit primari* (categòrica, nominal): Sí (1), No (2)

### 7.2.2 Episodi actual i a cada visita mensual durant 6 mesos

- *Gravetat símptomes psicòtics* (quantitativa, contínua):
  - Puntuacions de les escales SANS/SAPS (puntuació global).
  - Puntuacions escala PANSS (puntuació global)



- *Freqüència al·lucinacions SAPS* (categòrica, ordinal): per a cada ítem, No (puntuacions de 0 a 1), Sí (puntuacions de 2 a 5)
- *Freqüència deliris SAPS* (categòrica, ordinal): per a cada ítem, No (puntuacions de 0 a 1), Sí (puntuacions de 2 a 5)
- *Freqüència trastorns formals del pensament SAPS* (categòrica, ordinal): per a cada ítem, No (puntuacions de 0 a 1), Sí (puntuacions de 2 a 5)
- *Freqüència conductes estranyes SAPS* (categòrica, ordinal): per a cada ítem, No (puntuacions de 0 a 1), Sí (puntuacions de 2 a 5)
- *Gravetat símptomes depressius* (quantitativa, contínua): Puntuació de l'escala de Calgary
- *Gravetat símptomes de mania* (quantitativa, contínua): Puntuació de l'escala de Young
- *Consciència de malaltia* (quantitativa, contínua): puntuació segons escala d'Amador
- *Tractament farmacològic antipsicòtic* (categòrica, nominal): Sí (1), No (2)
- *Tipus tractament en el moment d'entrar a l'estudi* (categòrica, nominal):
  - Freqüència per a cada antipsicòtic.
  - Antipsicòtic atípic (categòrica): Sí (1), No (2)
  - Antipsicòtic típic (categòrica): Sí (1), No (2)
- *Dosi equivalent de clorpromazina* (quantitativa, contínua)
- *Efectes secundaris tractament* (quantitativa, contínua): Puntuació escala Simpson-Angus
- *Presència d'efectes secundaris segons puntuació escala d'efectes secundaris de Simpson Angus* (categòrica, ordinal): no símptomes (0), lleu (1-3), greu (>3)
- *Adherència al tractament* (categòrica, ordinal): 0% d'adherència (0), 0-25% d'adherència (1), 25-50% d'adherència (2), 50-75% d'adherència (3), 75-100% adherència (4), 100% de les dosis prescrites preses (5).
- *Funcionament social* (quantitativa, contínua): Puntuació escala de funcionament social i ocupacional (SOFAS), amb valoració de l'any previ a nivell basal i del mes anterior als 6 mesos.
- *Remissió símptomes* (categòrica, ordinal): segons criteris RSWG, Sí (puntuacions < 3 per a cada ítem), no (puntuacions ≥ 3 per a cada ítem)

---

## 8. Mida de la mostra i potència estadística

La subescala de deliris de la SAPS està formada per 14 ítems que permeten registrar la presència i intensitat de 14 deliris diferents. D'acord amb les recomanacions de Nunnally (480), per dur a terme una anàlisi factorial són necessaris un mínim de 10 participants per variable. Així, per assolir l'objectiu de l'agrupació factorial de la subescala de deliris de la SAPS són necessaris un mínim de 140 participants.

La comparació de les característiques clíniques dels participants segons el fenotip delirant requereix contrastos d'hipòtesis per a variables qualitatives mitjançant la prova de Chi-quadrat i comparacions de mitjanes mitjançant la prova t de Student o l'anàlisi de la variància. Assumint un mínim de 140 participants distribuïts en fenotips delirants de mida similar, per a detectar una diferència del 15% entre dos grups en la distribució d'una variable categòrica, la potència estadística seria del 91,5%. Així mateix, per a detectar una diferència de 4 punts en una variable quantitativa amb una desviació estàndard de 5 punts, la potència estadística disponible seria del 99%. Es va establir un reclutament mínim de 140 participants per assolir els objectius del treball. Les estimacions de la potència estadística es van realitzar amb el programa EPIDAT 4.0.

## 9. Anàlisi estadística

### 9.1. Anàlisi descriptiva

Per descriure les variables clíniques i sociodemogràfiques es van utilitzar mesures de tendència central i dispersió per a les variables contínues i mesures de freqüència absoluta i relativa per a les variables categòriques. La normalitat de les variables es va contrastar amb el test de Shapiro-Wilk.

### 9.2. Anàlisi factorial

Per determinar l'estructura factorial de la subescala de deliris de la SAPS es va dur a terme una anàlisi factorial exploratòria (AFE) de les puntuacions dels 14 ítems per determinar-ne la seva estructura factorial latent. Les condicions d'aplicació de l'AFE es van comprovar

---

amb el test d'esfericitat de Bartlett i la mesura d'adequació de la mostra de Kaiser-Meyer-Olin (KMO). La prova d'esfericitat de Bartlett prova de determinar si la matriu de correlacions és significativament diferent de la matriu identitat. Si fossin similars, no hi hauria correlació entre variables i no tindria sentit portar a terme una anàlisi factorial. El rebuig de la hipòtesi nul·la del contrast indica que la matriu de correlacions és adequada per a la factorització. La mesura d'adequació mostral KMO compara les magnituds dels coeficients de correlació observats amb les magnituds dels coeficients de correlació parcials. Es consideren valors propers a 0,90 com a bons, a 0,70 com a moderats i a 0,50 o inferiors com inacceptables (Kaiser, 1970). Es va emprar un mètode d'extracció de components principals i es va aplicar una rotació de tipus Promax que permet ajustar les correlacions potencials interfactor. Es va emprar el gràfic de sedimentació i les comunalitats dels factors (Eigenvalue  $\geq 1$ ) per determinar el nombre final del factors. Els criteris per a establir la solució més parsimoniosa van ser un ajust conceptual apropiat (plausibilitat teòrica), explicació de més del 50% de la variància explicada i pesos factorials per als ítems superiors a 0,4.

La classificació dels pacients d'acord al fenotip delirant es va realitzar assignant els pacients a un o altre categoria segons si presentaven un o més deliris de cada categoria.

### **9.3. Anàlisi bivariant**

Per determinar les diferències demogràfiques i clíniques entre els fenotips delirants es va utilitzar la prova de Chi-quadrat per comparar les variables categòriques i la prova t de Student o U de Mann-Whitney, segons la distribució les dades, per comparar variables contínues amb variables categòriques de dues categories.

### **9.4. Anàlisi multivariant**

Per identificar les variables clíniques i demogràfiques que caracteritzaven el fenotip objecte d'estudi es va realitzar una anàlisi logística binària multivariant utilitzant com a variable depenent la pertinença o no al fenotip delirant en estudi i com a variables independents totes les variables clíniques. Es va emprar un mètode de selecció de variables cap endarrere. Per determinar els efectes del fenotip objecte d'estudi en la remissió i recuperació funcional als 6 mesos es van ajustar dos models de regressió logística binària multivariant, un que va emprar la variable depenent remissió (sí/no) i

---

---

l'altre la variable dependent recuperació funcional (sí/no). En ambdós models la variable independent principal va ser la presència/absència del fenotip objecte d'estudi i com a covariables la resta de variables clíniques. El mètode de selecció de variables va ser cap endarrere.

Tots els contrastos estadístics van ser bilaterals i per a un nivell de confiança del 95%. El processament i anàlisi de les dades es va realitzar mitjançant el programa estadístic SPSS versió 20.0 per a Windows.

## 10. Aspectes ètics

El protocol d'estudi va obtenir l'aprovació del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'Institut d'Assistència Sanitària de Girona, que és el CEIC de referència per a l'àrea d'influència de l'Hospital Santa Caterina. Cada participant i va rebre informació sobre l'estudi de forma verbal i escrita. Abans d'iniciar els procediments de l'estudi els participants van signar el consentiment informat.

La identitat dels participants no va figurar en els quaderns de recollida de dades. La identitat va ser dissociada mitjançant una base de dades clau en la qual es va associar la identitat dels participants a un nombre d'identificació de cas basat en el nombre de cas consecutiu inclòs en l'estudi. Al tancament de l'estudi i després de la depuració de la base de dades es va realitzar un procés d'auditoria aleatoritzada del 5% dels quaderns de recollida de dades per garantir la qualitat de les dades. Per incrementar la confidencialitat, i malgrat la dissociació de les dades, el maneig sempre es va fer en l'àmbit hospitalari.



---

## **IV. RESULTATS**

---



# 1. ANÀLISI DESCRIPTIVA

## 1.1 Dades sociodemogràfiques

Pel l'estudi se seleccionen 160 pacients, i se n'inclouen 152, amb una mitjana d'edat de 27,75 anys (DE=7,41; Rang 17-53), dels que el 71,7% són homes (n=109) i un 28,3% són dones (n=43).

En relació a la seva situació a nivell social, un 83,6% són solters (n=127) i un 76,3% viuen a domicili patern (n=116).

Pel que fa al nivell d'estudis, un 53,9% (n=82) tenen estudis de primària, un 25% (n= 38) arriben fins a estudis de batxillerat i un 9,9% tenen estudis superiors, mentre que en un 11,2% (n=17) els estudis són bàsics (primària no acabada). La mostra presenta una mitjana d'escolarització de 10,20 anys (DE=2,96; Rang 3-19).

Pel que fa a l'ocupació laboral més de la meitat, un 56,6% (n=86) són obrers no qualificats, i un 14,5% (n=22) obrers qualificats. La situació laboral de tots el pacients de la mostra en el moment d'entrar en l'estudi és la d'atur en un 41,4% (n=63), la d'actiu en un 35,5% (n=54) i la de pensionista en un 13,1% (n=20), mentre que el restant 9,9% (n=15) es troba en altres situacions (no ha treballat mai, estudiant...).

Totes aquestes dades sociodemogràfiques es troben ampliades a la taula 4.

**Taula 4** Característiques sociodemogràfiques

<b>Edat</b>	27,75 anys (DE= 7,41; Rang 17-53)	N=152	
		N	%
<b>Sexe</b>	Homes	109	71,7
	Dones	43	28,3
<b>Estat civil</b>	Solter(a)	127	83,6
	Casat(da)/parella	15	9,9
	Separat (da)/divorciat(da)	10	6,6



		N	%
<b>Lloc de residència</b>	Amb els pares	116	76,3
	Domicili conjugal	17	11,2
	Sol/a en un pis	7	4,6
	Amb altres familiars	4	2,6
	Pensió	4	2,6
	Grup no familiar	2	1,3
	No domicili fix/Altres	2	1,4
<b>Classe social</b>	Mitja-alta	14	9,3
	Mitja-baixa	62	40,8
	Baixa	67	44,1
	Pobre-marginat	9	5,9
<b>Ocupació</b>	Mestressa de casa	3	2,0
	Obrer no qualificat	86	56,6
	Obrer qualificat	22	14,5
	Administratiu	4	2,6
	Quadres mitjos	5	3,3
	Comerciant	3	2,0
	Estudiant	6	3,9
	Altres	23	15,1
<b>Situació laboral</b>	Actiu	54	35,5
	Atur	63	41,4
	Pensionista	20	13,2
	Altres	15	9,9
<b>Estudis</b>	Bàsics	17	11,7
	Primaris	82	53,9
	Batxillerat	38	25
	Superiors	15	9,9
<b>Escolarització</b>	10,20 anys (DE=2,96; Rang 3-19)		

---

## 1.2 Descripció de la malaltia

En el moment d'entrada en l'estudi, el 35,5% dels pacients (n=54) presentaven el seu primer episodi en l'ingrés actual, mentre que el 64,5% (n=98) ja havien presentat altres episodis anteriorment.

Pel que fa al curs de la malaltia un 21,7% (n=33), tenien un curs de menys d'un any des de l'inici dels primers símptomes positius, un 17,1% (n=26) tenien un curs episòdic amb símptomes residuals interepisòdics, un 15,8% (n=24) tenien un curs episòdic sense símptomes residuals interepisòdics, un 13,2% (n=20) tenien un curs continu amb símptomes negatius intensos, un 10,5% (n=16) tenien un curs continu, un 6,6% (n=10) tenien un curs episòdic amb símptomes residuals intensos i amb predomini de la simptomatologia negativa, un 5,3% (n=9) eren episodis únics, i la resta, un 9,2% (n=14) són patrons no especificats.

Un 47,4% (n=48) no havia fet cap ingrés previ, mentre que un 21,1% (n=32), n'havien fet almenys 1 i la resta, un 14,6% (n=24), dos o més. En el moment d'entrar en l'estudi, els pacients que havien fet ingressos previs tenien una mitjana de dies d'ingrés previ de 34,51 mesos (DE=33,24, Rang 5-180), amb un temps des de la instauració o l'agreujament dels símptomes psicòtics de 98,70 dies (DE=264,76, Rang 1-2880).

Pel que fa al temps des del diagnòstic de la malaltia, els pacients inclosos feia una mitjana de 69,85 mesos que havien estat diagnosticats (DE=83,81, rang 1-410), amb una edat mitjana en el moment del diagnòstic de 22,39 anys (DE=5,63, rang 15-50).

En un 25,3% (n=39) dels casos, hi havia consum de substàncies concomitant definit com a presència o absència de criteris d'abús o dependència dels tòxics en el moment de l'entrada en l'estudi. Un 41,4% (n=63) havia presentat algun tipus d'abús/dependència previ.

Totes les dades anteriors es poden veure a la taula 5

En relació a les substàncies, el cànnabis i l'alcohol eren les més habituals, tant pel que fa al consum amb criteris d'abús i dependència previ (un 23,4% i un 22,7% respectivament) com pel que fa al consum recent (14,9% i 13%). La cocaïna tenia una incidència de consum

## RESULTATS

previ del 21% i recent del 20%, i posteriorment els consums tant previs com recents d'altres estimulants, heroïna inhalants o al·lucinògens ja eren menors. (Taula 6)

**Taula 5** Característiques malaltia

		N	%
<b>Primer episodi</b>	Sí	54	35,5
	No	98	64,5
<b>Nº Ingressos anteriors</b>	Cap	72	47,4
	1 o 2 ingressos	54	35,6
	3 o més ingressos	24	14,6
<b>Tipus de curs</b>	Menys d'un any des d'inici símptomes	33	21,7
	Episòdic amb símptomes residuals interepisòdics	26	17,1
	Episòdic sense símptomes residuals interepisòdics	24	15,8
	Continu amb símptomes negatius intensos	20	13,2
	Continu	16	10,5
	Episòdic amb símptomes residuals i predomini simptomatologia negativa	10	6,6
	Episodis únics	9	5,3
	No especificat	14	9,2
<b>Abús/dependència substàncies</b>	Vida	63	41,4
	Actual	39	25,3

A l'ingrés es van avaluar presència o no de complicacions obstètriques durant el part en els pacients, obtenint, com a resultat de l'escala de Lewis et al (1989) puntuacions mitjanes de 0,42 (DE=0,80, Rang 0-5), indicant baixa incidència de complicacions.

Pel que fa a l'adaptació premòrbida valorada amb les quatre subescales del Cannon-Spoor, el resultat global és una puntuació mitjana de 51,30 (DE=23,30, Rang 0-104).

En relació a l'avaluació amb l'escala SOFAS del funcionament social i ocupacional a l'any previ a l'ingrés, les puntuacions mitjanes van ser de 62,56 (DE=20,72, rang 9-100) i es repartien en un 57,3 % amb puntuacions per sobre de 60 i el 42,7% restant amb puntuacions de 60 o per sota si agafem aquesta puntuació com a punt de tall (per sota de 61 indicaria una alteració de funcionament social i laboral de moderada a greu).

Valorant la consciència de malaltia amb l'escala d'Amador (Ref.), les puntuacions mitjanes són de 4,59 (DE=5,19, Rang 0-18).

**Taula 6** Abús/dependència de substàncies

		N	%
<b>Cànem</b>	Vida	36	23,4
	Actual	23	14,9
<b>Alcohol</b>	Vida	35	22,7
	Actual	20	13,0
<b>Cocaïna</b>	Vida	21	13,6
	Actual	10	6,5
<b>Estimulants</b>	Vida	16	10,4
	Actual	5	3,2
<b>Heroïna</b>	Vida	3	1,9
	Actual	2	1,3
<b>Inhalants</b>	Vida	1	0,6
	Actual	0	0
<b>Al·lucinògens</b>	Vida	1	0,6
	Actual	0	0

**Taula 7** Episodi actual

	Mitjana	DE	Rang
<b>Dies d'ingrés (mesos)</b>	34,51	33,24	5-180
<b>Temps d'instauració (dies)</b>	98,70	264,76	1-2880
<b>SOFAS previ a l'ingrés</b>	62,56	20,72	9-100
<b>Complicacions obstètriques (Lewis)</b>	0,42	0,80	0-5
<b>Consciència de malaltia (Amador)</b>	4,59	5,19	0-18
<b>Adaptació premòrbida (Cannon-Spoor)</b>	51,30	23,38	0-104

## **1.3 Avaluació basal**

### **1.3.1 Puntuacions escales psicopatològiques**

A nivell psicopatològic, la gravetat dels símptomes en els pacients es va valorar amb les escales SANS i SAPS i PANSS. Per completar la subescala general de la PANSS en la valoració de la clínica afectiva es va utilitzar l'escala de Calgary per a simptomatologia depressiva en pacients amb trastorn psicòtic i amb l'escala Young per a símptomes de mania.

L'ús de dues escales per a símptomes psicòtics és degut a que si bé amb les escales SANS i SAPS podíem obtenir per una banda una puntuació de la gravetat dels símptomes positius i negatius i una freqüència pormenoritzada d'aquests, amb la PANSS també teníem una valoració global del trastorn, incloent altres símptomes a més dels que estan valorats en la SANS i la SAPS. Per altra banda per l'ús indistint que en fan a diferents estudis, el fet de tenir les puntuacions de les dues escales en permetria comparar els resultats amb molts altres treballs.

Les puntuacions de la PANSS positiva era de 22,27 (DE=5,19 Rang 9-39), de la PANSS negativa de 19,43 (DE=8,36 Rang 7-41), de la PANSS general 38,06 (DE=9,45 Rang 19-72), amb valors de PANSS total de 79,58 (DE=17,30 Rang 42-129), el que marca una gravetat important a nivell simptomatològic dels pacients. Pel que fa a la SAPS la puntuació total era d'una mitjana de 10,82 (DE=3,72 Rang 0-18) i a la SANS total de 10,04 (DE=5,98 Rang 0-23), pel que es mostra una marcada presència de símptomes positius de l'esquizofrènia i potser menys marcada de símptomes negatius. A la taula 5 hi ha la puntuació per a cada subescala de la SAPS i la SANS.

Pel que fa als símptomes afectius, valorant la simptomatologia depressiva amb l'escala de Calgary, s'obtenen puntuacions mitjanes de 4,06 (DE=4,70 Rang 0-19), valor per sota de la puntuació de tall, que és 5, per a considerar possibilitat de depressió. En un 30,3% dels pacients les puntuacions de l'escala de Calgary estaven per sobre del punt de tall. En relació als símptomes maníacs valorats amb l'escala de Young, les puntuacions mitjanes són de 15,26 (DE=8,94 Rang 0-41) valor per sobre de la puntuació de 13, considerada mínima per a valorar possible presència de símptomes maníacs. En aquest cas, un 56,6 % dels pacients estaven per sobre d'aquest punt de tall.

---

Tots els valors abans esmentats es poden veure a la taula 8

**Taula 8** Puntuacions escales clíniques basal

	Mitjana	DE	Rang
<b>SAPS al·lucinacions</b>	3,21	1,91	0-5
<b>SAPS deliris</b>	4,07	1,01	0-5
<b>SAPS comportament extravagant</b>	2,01	1,46	0-5
<b>SAPS trastorns formals</b>	1,54	1,45	0-5
<b>SANS alògia</b>	1,95	1,46	0-5
<b>SANS pobresa afectiva</b>	1,95	1,46	0-5
<b>SANS abúlia-apatia</b>	2,22	1,52	0-5
<b>SANS anhedònia-insociabilitat</b>	2,22	1,52	0-5
<b>SANS atenció</b>	1,68	1,31	0-5
<b>SAPS total basal</b>	10,82	3,72	0-18
<b>SANS total basal</b>	10,04	5,98	0-23
<b>PANSS positiva</b>	22,27	5,19	9-39
<b>PANSS negativa</b>	19,43	8,36	7-41
<b>PANSS general</b>	38,06	9,45	19-72
<b>PANSS total</b>	79,58	17,30	42-129
<b>Escala de Young</b>	15,26	8,94	0-41
<b>Escala de Calgary</b>	4,06	4,70	0-19

### **1.3.2. Descripció símptomes positius**

Dins dels objectius de la tesi està la caracterització dels pacients segons els seus símptomes positius i en concret, pels seus símptomes delirants. Els contingut d'aquests símptomes es van recollir a través de les subescales del SAPS, donant com a positius aquells que puntuaven de lleu a greu per a cada ítem.

En el moment basal, el 76,3% de la mostra (n=116) presentava algun tipus de trastorn sensoperceptiu. Les al·lucinacions auditives eren les més freqüents amb una prevalença del 60,5% (n=92), seguit de les veus que comenten amb un 52% (n=79) i les veus que conversen amb un 47,4% (n=72).

El 77,2 % dels malalts que presentaven al·lucinacions del tipus veus que comenten també presentaven veus que conversen. Així mateix, el 85,7 % dels malalts que presentaven veus que conversen també presentaven veus que comenten. L'elevada associació entre els dos tipus d'al·lucinacions fa pensar que formen part d'un mateix fenotip al·lucinatori pel que en el transcurs d'aquesta tesi farem menció conjunta a veus que comenten/conversen si presenten un d'ambdós tipus d'al·lucinacions.

La taula 9 mostra la distribució dels diferents tipus de trastorns sensoperceptius en el moment basal.

**Taula 9.** Freqüència al·lucinacions SAPS basal

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Al·lucinacions auditives</b>	92	60,5
<b>Veus que comenten</b>	79	52,0
<b>Veus que conversen</b>	72	47,4
<b>Al·lucinacions cenestèsiques</b>	55	36,2
<b>Al·lucinacions olfactives</b>	37	24,5
<b>Al·lucinacions visuals</b>	14	9,2
<b>No al·lucinacions</b>	36	23,7%

En relació als deliris, el 99,3% (n=151) de la nostra mostra presentava almenys un trastorn del contingut del pensament. Els continguts més freqüents dels deliris van ser el deliri de suspicàcia/perjudici, present en un 88,1% dels pacients (n=134), seguit de les idees autoreferencials en un 84,2% (n=128) i de les idees delirants de persecució en un 73% (n=111). Els menys freqüents van ser el de gelosia, en un 4,6% (n=7), i el de culpa en un 14,7% (n=22). La distribució dels diferents tipus de contingut delirant es pot veure a la taula 10.

---

**Taula 10** Freqüència continguts deliris SAPS basal

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Persecució</b>	101	66,2
<b>Gelosia</b>	7	4,6
<b>Culpa</b>	22	14,7
<b>Grandesa</b>	42	27,8
<b>Religiositat</b>	28	18,5
<b>Somàtic</b>	26	17,3
<b>Idees de referència</b>	128	84,8
<b>Control</b>	101	66,4
<b>Lectura pensament</b>	79	52,7
<b>Difusió pensament</b>	41	27,3
<b>Inserció pensament</b>	40	26,7
<b>Robatori pensament</b>	27	18,0
<b>Suspicàcia/perjudici</b>	134	88,2
<b>Pensaments inusuals</b>	86	57,3
<b>No deliris</b>	1	0,7

El 65,1% (n=99) dels malalts presentaven algun tipus de comportament extravagant clínicament rellevant segons els ítems corresponents de la SAPS. El més freqüent era el d'agressivitat/agitació, amb una freqüència del 61,8%, (n=94), la conducta social i sexual alterada es trobava en un 52,6% (n=80) i la conducta repetitiva i estereotipada en un 25% (n=38) i finalment les conductes extravagants en roba i aparença en un 24,3% (n=37).

**Taula 11.** Freqüència comportament estrany SAPS basal

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Roba i apariència</b>	37	24,3
<b>Conducta social i sexual</b>	80	52,6
<b>Agressivitat i agitació</b>	94	61,8
<b>C. Repetitiva/estereotipada</b>	38	25,0
<b>No comportament estrany</b>	53	34,9



Finalment pel que fa a la valoració amb la SAPS, un 51,3% (n=78) dels pacients de la nostra mostra presentava algun trastorn formal del pensament de forma clínicament rellevant. El més freqüent era la distractibilitat amb un 44,4% (n=67), seguit dels descarrilaments (35,5%, n=54), la tangencialitat (30,3%, n=46) i la il·logicalitat (22,5%, n=34). La resta de resultats es pot trobar a la taula 12.

**Taula 12** Freqüència trastorns formals pensament SAPS basal

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Descarrilament</b>	54	35,5
<b>Tangencialitat</b>	46	30,3
<b>Incoherència</b>	13	8,6
<b>Il·logicalitat</b>	34	22,5
<b>Circumstancialitat</b>	30	19,9
<b>Pressió a la parla</b>	24	16,0
<b>Distractibilitat</b>	67	44,4
<b>Associacions fonètiques</b>	7	4,6
<b>No trastorns formals pensament</b>	74	48,7

### **1.3.3. Puntuacions proves neuropsicològiques**

Es recullen les puntuacions escalars de cadascuna de les proves del WAIS així com dels índexs o dominis cognitius que reuneixen els diferents ítems. Les puntuacions més baixes són per a la prova de clau de dígit-símbols i les proves de lletres i nombres i la de recerca de símbols.

L'índex de comprensió verbal té una puntuació de 83,98 (DE=16,81 Rang 54-133), el d'organització perceptiva una puntuació mitjana de 78,55 (DE=14,90 Rang 53-120), el de memòria de treball de 75,68 (DE=13,96 Rang 51-129) i el de velocitat perceptiva una puntuació mitjana de 76,42 (DE=14,56 Rang 54-120).

El WAIS total obté una puntuació mitjana de 75,49 (DE=14,76 Rang 49-120) . El QI verbal es de 79,44 (DS=15,42 Rang: 53-136). El QI manipulatiu es de 75,67 (DS= 13,65 Rang = 52-116)

A la taula 13 es recullen totes les puntuacions per a les diferents proves neuropsicològiques administrades als pacients a l'ingrés.

**Taula 13** Puntuacions escalars proves neuropsicològiques

	<b>Mitjana</b>	<b>DE</b>	<b>Rang</b>
<b>Figures incompletes</b>	6,58	3,21	1-15
<b>Vocabulari</b>	7,52	3,33	1-17
<b>Clau de dígit-símbols</b>	5,59	2,86	1-12
<b>Semblances</b>	7,07	2,78	1-16
<b>Cubs</b>	6,79	3,02	1-15
<b>Aritmètica</b>	6,21	2,75	1-17
<b>Matrius</b>	6,38	2,71	2-14
<b>Dígits</b>	6,83	2,52	1-15
<b>Informació</b>	7,73	3,47	2-18
<b>Historietes o ordenació de làmines</b>	6,42	2,58	3-13
<b>Comprensió</b>	7,30	3,05	1-17
<b>Recerca símbols</b>	5,85	2,67	1-15
<b>Lletres i nombres</b>	5,83	2,99	1-14
<b>Índex Comprensió verbal</b>	83,98	16,81	54-133
<b>Índex Organització perceptiva</b>	78,55	14,90	53-120
<b>Índex Memòria treball</b>	75,68	13,96	51-129
<b>Índex Velocitat perceptiva</b>	76,42	14,56	54-120
<b>WAIS verbal</b>	79,44	15,41	53-136
<b>WAIS manipulativa</b>	75,67	13,95	52-116
<b>WAIS total</b>	75,49	14,76	49-120

### 1.3.4. Tractament basal

Pel que fa al tractament, un 85,5 % (n=130) dels pacients, en el moment de la incorporació en l'estudi tenien prescrit tractament antipsicòtic. D'aquests, un 53,9% amb antipsicòtics atípics, un 11,2 % amb antipsicòtics clàssics i un 20,4 % dels dos tipus alhora (Taula 14).

El tipus d'antipsicòtic més habitual era l'olanzapina en un 57,7% dels pacients que rebien tractament. A la taula 15 hi ha descrita la freqüència de tots els tipus d'antipsicòtics que tenien receptats els pacients en el moment de l'inici de l'estudi.

**Taula 14** Tractament basal

	N	%
<b>Antipsicòtics atípics</b>	82	53,9
<b>Antipsicòtics clàssics</b>	17	11,2
<b>Ambdós tipus</b>	31	20,4
<b>Sense tractament previ</b>	22	14,5

**Taula 15** Tipus d'antipsicòtic basal

	N	%
<b>Haloperidol</b>	20	15,3
<b>Olanzapina</b>	75	57,7
<b>Risperidona</b>	21	16,1
<b>Clozapina</b>	18	13,8
<b>Ziprasidona</b>	1	0,77
<b>Quetiapina</b>	5	3,8
<b>Trifluoperazina</b>	15	11,5
<b>Clotiapina</b>	3	2,3
<b>Levopromazina</b>	2	1,5
<b>Perfenazina</b>	1	0,77
<b>Tioridazina</b>	1	0,77
<b>Zuclopentixol</b>	4	3,1
<b>Clorpromazina</b>	5	3,8
<b>Flufenazina</b>	2	1,5

---

## **1.4 Avaluació als 6 mesos**

Durant l'estudi no es va poder fer el seguiment de 4 malalts de manera que els resultats als 6 mesos són sobre 148 pacients (97,37 %).

### **1.4.1 Puntuacions escales psicopatològiques**

En relació a la gravetat de la simptomatologia psicòtica, l'escala PANSS Total mostra unes puntuacions mitjanes de 51,35 (DE=20,09 Rang 30-123), amb puntuacions també mitjanes a les subescales positiva de 10,45 (DE=4,84 Rang 7-29), negativa de 15,78 (DE=8,23 Rang 7-42) i general de 25,32 (DE= 9,38 Rang 15-67), valors inferiors a l'ingrés, cosa que mostra una millora simptomatològica.

Un 54,3% dels pacients tenien una remissió dels símptomes seguint els criteris RSWG, que correspon a puntuacions inferiors o iguals a tres en 8 ítems del PANSS (deliris, desorganització conductual, comportament al·lucinatori, contingut inusual del pensament, manierismes i postura, afecte aplanat, retracció social passiva/apàtica i manca d'espontaneïtat).

Pel que fa a la SAPS, la puntuació mitjana total era de 2,57 (DE= 3,64 Rang 0-16) i de la SANS la puntuació mitjana total era de 5,65 (DE=4,95 Rang 0-18). Les puntuacions a les diferents subescales de SAPS i SANS es poden veure a la taula 13.

A la taula 13 també es poden veure les puntuacions mitjanes per a les escales per a la valoració de símptomes afectius: escala de Calgary per a la depressió en pacients psicòtics amb una mitjana de puntuació de 2,18 (DE=3,72 Rang 0-17), per sota de la puntuació de tall de 5 i Young per a símptomes maníacs amb puntuació mitjana de 2,10 (DE= 3,67 Rang 0-26), per sota de la puntuació de 13 de tall per a sospita de simptomatologia de característiques maniformes, valors, per tant, que indiquen gairebé absència de simptomatologia afectiva en el grup d'estudi als sis mesos.

Finalment, a l'hora de valorar del funcionament social i ocupacional dels pacients als 6 mesos amb l'escala SOFAS s'obtenen resultats amb puntuacions mitjanes de 63,32 (DE=19,18 Rang 20-95) que representen alguna dificultat en l'activitat social, laboral o escolar, tot i que en línies generals es pot considerar com a correcta, en la mitjana dels pacients de la mostra. Un 51% (n=76) estaven per sobre el punt de tall de 61.

---

A la taula 16 es mostren els valors abans esmentats.

**Taula 16** Puntuacions escales clíniques als 6 mesos

	Mitjana	DE	Rang
<b>SAPS al·lucinacions</b>	0,71	1,30	0-5
<b>SAPS deliris</b>	1,07	1,46	0-5
<b>SAPS comportament extravagant</b>	0,43	0,93	0-4
<b>SAPS trastorns formals</b>	0,36	0,78	0-4
<b>SANS alògia</b>	0,76	1,03	0-4
<b>SANS pobresa afectiva</b>	1,37	1,37	0-5
<b>SANS abúlia-apatia</b>	1,56	1,47	0-5
<b>SANS anhedònia-insociabilitat</b>	1,23	1,34	0-4
<b>SANS atenció</b>	0,84	1,12	0-4
<b>SAPS Total</b>	2,57	3,64	0-16
<b>SANS Total</b>	5,65	4,95	0-18
<b>PANSS positiva</b>	10,45	4,84	7-29
<b>PANSS negativa</b>	15,78	8,23	7-42
<b>PANSS general</b>	25,32	9,38	15-67
<b>PANSS Total</b>	51,35	20,09	30-123
<b>Escala de YOUNG</b>	2,10	3,67	0-26
<b>Escala de CALGARY</b>	2,18	3,72	0-17
<b>Escala SOFAS</b>	63,32	19,18	20-95

#### 1.4.2. Descripció símptomes positius

Com prèviament a nivell basal, es va mirar la freqüència dels símptomes positius als 6 mesos, valorats amb el diferents ítems de les quatre subescales de la SAPS.

Al sis mesos, un 25,9% de la mostra (n=39) presentaven algun tipus d'al·lucinacions. Les al·lucinacions auditives estaven presents en un 21,8% (n=32) dels pacients i eren encara les més freqüents, tot i que amb menys intensitat que a la valoració basal, seguit de les veus que conversen i les que comenten, presents en un 13,5% (n=20) i un 12,8 % (n=19) respectivament. (Taula 17).

**Taula 17** Freqüència al·lucinacions SAPS 6 mesos

	N	%
<b>Al·lucinacions auditives</b>	32	21,8
<b>Veus que comenten</b>	19	12,8
<b>Veus que conversen</b>	20	13,5
<b>Al·lucinacions cenestèsiques</b>	6	4,0
<b>Al·lucinacions olfactives</b>	3	2,0
<b>Al·lucinacions visuals</b>	1	0,7
<b>No al·lucinacions</b>	109	74,1

En relació als deliris, un 41,8% (n=63) de la mostra presentaven algun trastorn del contingut del pensament. La màxima freqüència de presentació era per als deliris de referència (27,7%, n=41). La resta de valors es pot veure a la taula 18.

**Taula 18** Freqüència continguts deliris SAPS 6 mesos

	N	%
<b>Persecució</b>	30	20,3
<b>Gelosia</b>	0	0,0
<b>Culpa</b>	7	4,7
<b>Grandesa</b>	8	5,4
<b>Religiositat</b>	5	3,4
<b>Somàtic</b>	9	6,1
<b>Idees de referència</b>	41	27,7
<b>Control</b>	25	16,9
<b>Lectura pensament</b>	20	13,5
<b>Difusió pensament</b>	9	6,1
<b>Inserció pensament</b>	12	8,1
<b>Robatori pensament</b>	3	2,0
<b>Suspició/perjudici</b>	35	23,6
<b>Pensaments inusuals</b>	24	16,2
<b>No deliris</b>	85	58,2

## RESULTATS

Al sis mesos un 17,3% (n= 27) encara presentaven algun símptoma de comportament estrany valorat a través del SAP, i en un 18,4% (n=48) estava present algun trastorn formal del llenguatge. La freqüència de presentació de cadascun dels ítems de cada subescala es pot veure a les taules 19 i 20.

**Taula 19** Freqüència comportament estrany SAPS 6 mesos

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Roba i apariència</b>	8	5,4
<b>Conducta social i sexual</b>	22	14,9
<b>Agressivitat i agitació</b>	13	8,8
<b>C. Repetitiva/estereotipada</b>	9	6,1
<b>No conductes estranyes</b>	121	82,3

**Taula 20** Freqüència trastorns formals llenguatge SAPS 6 mesos

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Descarrilament</b>	7	4,7
<b>Tangencialitat</b>	15	10,1
<b>Incoherència</b>	5	3,4
<b>Il·logicalitat</b>	8	5,4
<b>Circumstancialitat</b>	7	4,7
<b>Pressió a la parla</b>	6	4,0
<b>Distractibilitat</b>	19	12,8
<b>Associacions fonètiques</b>	3	2,0
<b>No trastorns formals del pensament</b>	120	81,6

### **1.4.3 Tractament als 6 mesos**

Com es pot veure a la taula 21a en relació a l'ús de tractament antipsicòtic, als 6 mesos un 67,6% (n=100) dels pacients inclosos en l'estudi havien estat en tractament amb

antipsicòtics atípics i un 8,1% (n=12) amb antipsicòtics clàssics. Hi havia, per tant, un 24% (n=36) dels pacients que estaven prenent antipsicòtics dels dos tipus alhora.

Es podia considerar que hi havia un mal compliment (valorat amb l'escala d'acompliment terapèutic) en el 5,8% dels pacients, que correspondria a aquells que no feien la majoria de les preses o no en prenia cap (veure a metodologia com es valorava l'acompliment terapèutic amb escala 1 a 5).

**Taula 21a** Tractament als 6 mesos

	N	%
<b>Antipsicòtics atípics</b>	100	67,6
<b>Antipsicòtics clàssics</b>	12	8,1
<b>Ambdòs tipus</b>	36	24,3
<b>Mal compliment *</b>	9	5,8

Es va valorar la presència d'efectes adversos amb l'escala de Simpson-Angus, amb una puntuació mitjana per al grup d'estudi de 1,28 (DE= 2,06 Rang 0-10). Dels efectes secundaris mesurats segons la Simpson Angus (Taula 21b)

- 58,1% no tenien efectes secundaris.
- 29,1% entre 1 i 3 símptomes d'efectes secundaris de Simpson Angus.
- 13,8% tenien més de tres símptomes adversos de la Simpson-Angus

**Taula 21b** Tractament als 6 mesos

	Mitjana	DE	Rang
<b>Escala Simpson-Angus</b>	1,28	2,06	0-10
<b>Dosi equivalent clorpromazina als 6 mesos</b>	494,56	295,92	104,93-2483,26

La dosi mitjana equivalent a clorpromazina de tots els antipsicòtics era de 494,56 mg/d (DE=295,92, Rang 104,93-2483,26)

A la taula 22 es pot veure el tipus d'antipsicòtics receptats als 6 mesos.



**Taula 22** Tipus d'antipsicòtic als 6 mesos

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Haloperidol</b>	13	9,7
<b>Olanzapina</b>	67	50
<b>Risperidona</b>	23	17,2
<b>Clozapina</b>	28	20,9
<b>Ziprasidona</b>	5	3,7
<b>Quetiapina</b>	5	3,7
<b>Trifluoperazina</b>	11	8,2
<b>Clotiapina</b>	4	3
<b>Levopromazina</b>	3	2,2
<b>Amisulpiride</b>	3	2,2
<b>Perfenazina</b>	3	2,2
<b>Zuclopentixol</b>	3	2,2
<b>Clorpromazina</b>	7	5,2
<b>Flufenazina</b>	1	0,7

## 2. ANÀLISI FACTORIAL DELIRIS

Amb les dades de la freqüència dels diferents deliris segons el seu contingut valorats a nivell basal mitjançant la subescala de deliris del SAP, afegint dos símptomes delirants del PANSS que l'anterior escala no contempla, que són els deliris amb continguts inusuals i els deliris de persecució (ajustant-ne la puntuació) es realitza una anàlisi factorial per tal veure com s'agrupen i distingir així diferents fenotips delirants que ens permetin posteriorment caracteritzar possibles subgrups en l'esquizofrènia.

Com a requisit previ a la realització de l'anàlisi, es van determinar les condicions d'aplicació mitjançant el càlcul de la prova d'esfericitat de Bartlett i la mesura d'adequació de la mostra de Kaiser-meyer-Olkin (KMO). La prova d'esfericitat de Bartlett tracta de comprovar si la matriu de correlacions és significativament diferent de la matriu identitat. Si fossin similars, no hi hauria correlació entre les variables i no tindria sentit fer l'anàlisi factorial. La mesura d'adequació de la mostra KMO compara les magnituds dels coeficients de correlació observats amb les magnituds dels coeficients de correlació observats amb les magnituds dels coeficients de correlació parcials. Valors pròxims a 0,90 són bons, valors de 0,70 són moderats i valors de 0,50 o inferiors no són acceptables.

Com es pot observar a la taula 23, els índexs d'aplicació per a la freqüència de deliris va ser positiva per a la realització de l'anàlisi factorial.

**Taula 23** Valors K-M-O i esfericitat de Bartlett

Mesura d'adequació mostral de Kaiser-Meyer-Olkin.		,713
Prova d'esfericitat de	Chi quadrat aproximat	346,716
Barlett	gl	55
	Sig.	,000

En aquesta anàlisi factorial, per la seva baixa freqüència, no es comptabilitzen els deliris de gelosia i culpa (una freqüència d'aparició del 4,6% i 14,7% respectivament). Tampoc es comptabilitzen els deliris somàtics, presents en un 17,3% de la mostra, perquè la seva exclusió millorava els índexs del test d'esfericitat de Bartlett.

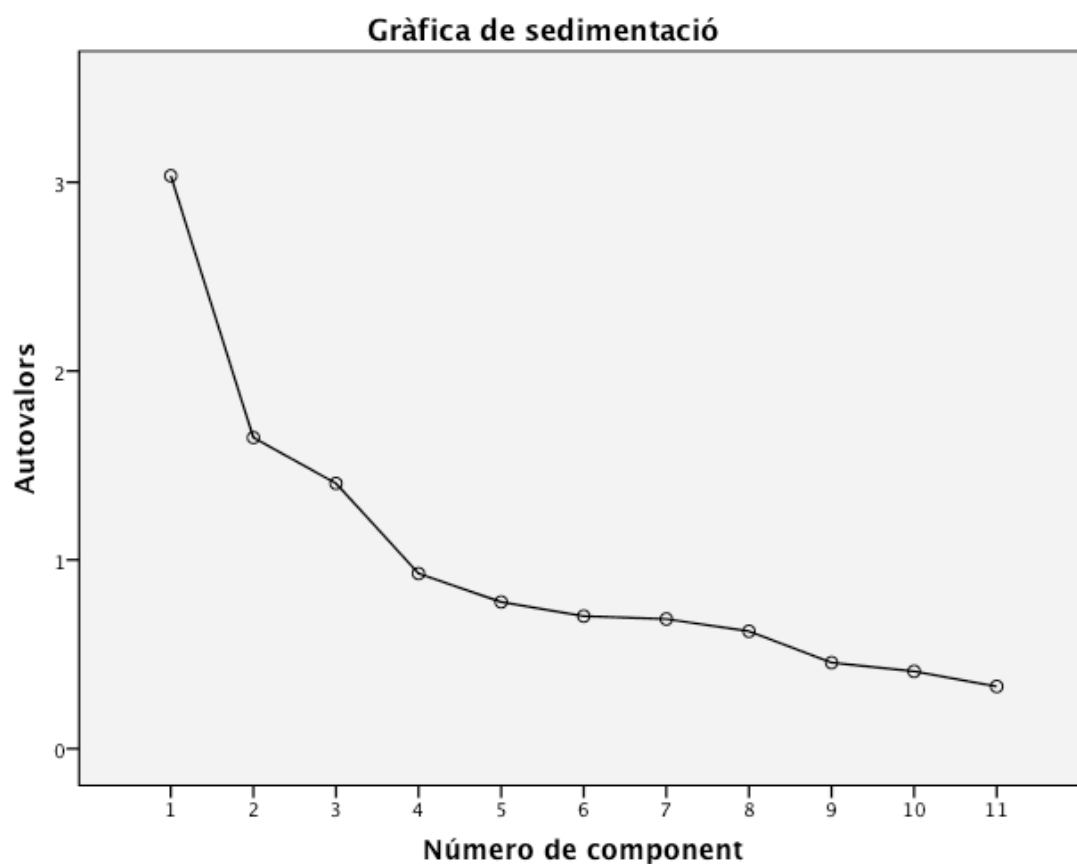
S'obtenen tres agrupacions factorials que saturen al 55,344% de la variància. A la taula 24 es mostra la matriu d'estructura factorial així com el percentatge de variància explicat per cada factor.

**Taula 24** Anàlisi factorial deliris

	<b>Component</b>		
	1	2	3
<b>Difusió del pensament</b>	<b>,806</b>	,184	,031
<b>Inserció del pensament</b>	<b>,773</b>	,313	,086
<b>Robatori del pensament</b>	<b>,746</b>	,134	,151
<b>Lectura del pensament</b>	<b>,698</b>	,410	,146
<b>Deliri de perjudici</b>	,159	<b>,809</b>	,058
<b>Deliri de referència</b>	,410	<b>,789</b>	,087
<b>Deliri de persecució</b>	,142	<b>,755</b>	-,015
<b>Deliri de control</b>	,270	<b>,454</b>	-,059
<b>Deliri de grandesa</b>	,198	,118	<b>,745</b>
<b>Continguts inusuals</b>	,066	,028	<b>,717</b>
<b>Deliri de religiositat</b>	,011	-,085	<b>,700</b>
<b>% de variància explicat per factor</b>	27,587	14,980	12,778

La representació gràfica seria la següent:

**Gràfica 1** Gràfica anàlisi factorial



I la correlació entre els diferents factors seria la següent

**Taula 25** Matriu de correlacions de components

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>1</b>	1,000	,326	,130
<b>2</b>	,326	1,000	,045
<b>3</b>	,130	,045	1,000

Les tres agrupacions factorials, corresponen a:

1. **Factor 1:** Deliris de difusió, robatori, inserció i lectura del pensament. En direm grup de **deliris d'alienació** en ser un grup caracteritzat per aquest tipus de deliris.
2. **Factor 2:** Deliris de suspicàcia/perjudici, de persecució, de referència i de control. En direm grup de **deliris paranoides**.
3. **Factor 3:** Deliris de grandesa, continguts del pensament inusuals i de religiositat. En direm grup de **deliris afectius/estranys**.

---

### 3. CLASSIFICACIÓ SEGONS FREQUÈNCIA DE FENOTIP DELIRANT

Agafant com a base les tres agrupacions factorials, es mira la freqüència de malalts que tenen algun deliri de cadascun dels factors, i es defineixen els diferents fenotips segons com s'agrupin els diferents deliris en aquests malalts. Així,

- Un 95,4% dels pacients tenen algun deliri del grup de deliris paranoïdes. Es considerarà el **fenotip paranoïde** (n=145).
- Un 59,9% del pacients tenen algun deliri del grup de deliris d'alienació, que es considerarà el **fenotip alienació** (n= 91).
- Un 77% dels pacients tenen algun deliri del grup de deliris afectius/estranyes, considerat el **fenotip afectius/estranyes** (n= 117).

Si es mira com es distribueixen els pacients segons el grup delirant, es veu que (taula 26 i figura 1).

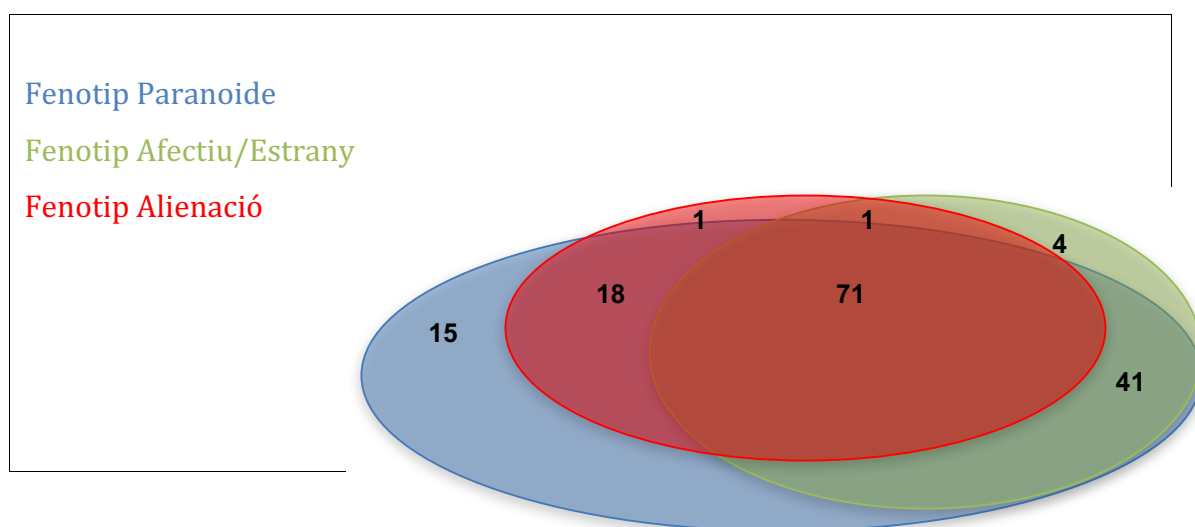
- Hi ha 1 pacient que té només deliris del fenotip alienació (un 1% d'aquest grup).
  - 4 pacients tenen deliris només del fenotip d'afectius/estranyes (aproximadament un 4% d'aquest grup).
  - 15 pacients tenen deliris només del fenotip paranoïde (un 10,3 % del pacients d'aquest grup).
  - Hi ha 1 pacient amb deliris dels fenotips alienació i afectius/estranyes (aproximadament un 1% del fenotip alienació i un 0,8% del fenotip afectiu/estranyes).
  - 18 pacients tenen deliris dels fenotips alienació i paranoïde (que correspon a un 28,7% del fenotip paranoïde i aproximadament un 19,7% del fenotip alienació).
  - 41 en tenen dels fenotips paranoïde i afectius/estranyes (que són un 28,27% del fenotip paranoïde i un 35% del fenotip afectius/estranyes).
  - 71 pacients tenen tenen deliris dels tres fenotips (un 48,9% del fenotip paranoïde, un 78% del fenotip alienació i un 60 % del fenotip afectius/estranyes).
-

**Taula 26** Distribució deliris per fenotip delirant

	Fenotip paranoide		Fenotip alienació		Fenotip afectiu/estranys	
	N=145	%	N= 91	%	N= 117	%
<b>Paranoide</b>	15	10,3	18	19,7	41	35,0
<b>Alienació</b>	18	12,4	1	1,0	1	0,8
<b>Afectiu/estranys</b>	41	28,27	1	1,0	4	3,0
<b>Almenys un deliri de cada fenotip</b>	71	48,9	71	78,0	71	60,0

La representació gràfica d'aquesta distribució seria aquesta:

**Figura 1**



**Fenotip paranoide:** És a dir que gairebé tots els pacients (95%, n=145) tindrien almenys algun deliri del fenotip paranoide, i a més a més dels d'aquest grup, un 10,3% (n=15) serien paranoides "purs" (només amb deliris d'aquest fenotip), un 12,4 % (n=18) tindrien algun deliri del fenotip d'alienació junt amb els de fenotip paranoide, un 28,27% (n=41) compartirien deliris del fenotip afectiu/estranys i del fenotip paranoide i, finalment, un 48'9% (n=71) compartirien, dins d'aquest grup, deliris de tots tres fenotips (almenys un deliri dels tres fenotips).

**Fenotip afectius/estranys:** aquest fenotip està present en un 77% (n=117) dels pacients. I d'entre tots els pacients amb aquest fenotip en un 3% (n=4) es presenten deliris només d'aquest grup, en un 0,8% (n=1) es presenten deliris conjunts amb almenys algun deliri del fenotip d'alienació, en un 19,7% (n=41) hi ha deliris conjunts amb el fenotip paranoide i, en el 60% (n=71), hi ha almenys un deliri dels tres fenotips.

**Fenotip alienació:** un 59,9% (n=91) dels pacients presentarien aquest fenotip. D'aquests només en un 1% (n=1) es presenten deliris d'aquest grup de forma única, un altre 1% (n=1) presenta conjuntament també algun deliri del fenotip afectiu/estranys, un 19,7% (n=18) presenta almenys algun deliri del fenotip paranoide conjuntament amb els del fenotip alienació i, finalment, en un 78% (n=71) dels pacients, hi ha almenys la presència, d'algun dels símptomes de cadascun dels tres fenotips.

Per tant, gairebé tots els pacients presentarien fenotip paranoide, i una part d'ells presentarien deliris d'alienació de forma conjunta amb els paranoides i una altra part deliris afectius/estranys de forma conjunta amb els paranoides. Deliris només d'alienació i afectius/estranys són pocs (4 pacients). Però en canvi dins del grup paranoide, gairebé la meitat dels pacients (48,5%) comparteixen tots tres tipus de fenotips delirants.

#### Tria del fenotip d'estudi

A l'hora de fer la tria del grup comparador, davant dels resultats anteriors, el fenotip paranoide no és útil ja que gairebé tots els pacients el presenten i el fenotip afectiu/estranys és un calaix de sastre que reuneix símptomes delirants variats i poc específics.

S'agafarà com a grup d'estudi **el fenotip alienació** (amb o sense altres deliris dels grups paranoide o del grup afectiu/estranys) i que correspon a 91 pacients, un 59,9% de la mostra. Correspon al primer factor de l'anàlisi, i queda diferenciat de forma característica perquè són deliris tots relacionats amb una mala atribució de l'agencialitat, amb creença d'intervenció aliena sobre el propi pensament de manera que és un grup que guanya especificitat pel seu contingut similar. A més a més, són un tipus de deliris també descrits entre els símptomes de primer rang de Kurt Schneider i que per a la literatura alemanya correspondrien a l'*Ichstörungen* o trastorns del jo o la "joietat" com ja s'esmentava al marc teòric.



## 4. COMPARACIÓ CARACTERÍSTIQUES FENOTIP DELIRIS ALIENACIÓ I NO ALIENACIÓ, BASAL

### **4.1 Anàlisi bivariant**

Es compara els 91 pacients que tenen el fenotip alienació (un 59,9% de la mostra) amb aquells pacients que no tenen deliris d'aquest grup, és a dir, que presenten deliris dels fenotips paranoide i afectius/estrany sense deliris d'alienació, que en direm el grup no alienació, conformat per 61 pacients (el 40,1% de la mostra). En aquest segon grup comparador també hi ha els malalts sense deliris (que només és un).

Tal com s'ha explicat prèviament, s'agafa el grup alienació com a grup comparador en ser el primer factor de l'anàlisi, amb major variància explicada, i perquè presenta de forma clara gairebé tots els ítems que conformen els símptomes de primer rang de Kurt Schneider.

Es comparen totes les variables psicopatològiques i neuropsicològiques a nivell basal i les psicopatològiques als 6 mesos per als dos grups abans descrits (alienació vs no alienació).

#### **4.1.1 Estudi dades basals**

##### **4.1.1.1 Variables psicopatològiques**

En l'estudi bivariant de les variables, s'han trobat diferències significatives en el grup de pacients amb deliris d'alienació respecte els no alienació, en les següents variables: edat en el moment d'entrar en l'estudi, edat en el moment de fer el diagnòstic, escala positiva de la PANSS, escala general de la PANSS, PANSS total, SAPS subescala al·lucinacions, SAPS subescala deliris, SAPS subescala trastorns formals, SAPS total, SANS atenció, i puntuacions de l'escala de Young.

En canvi, no hi ha hagut diferències significatives amb la resta de puntuació d'escales psicopatològiques, ni amb el sexe, el fet que sigui primer episodi, la presència d'ingressos anteriors, temps d'instauració de la malaltia ni els dies d'ingrés, així com amb la possible

---

presència de dèficit primari o abús/dependència a substàncies previ o actual (Taules 27 i 28).

**Taula 27** Comparació dades psicopatològiques basal

	<b>Grup alienació N=91 (Mitjana,SD)</b>	<b>Grup altres N=61 (Mitjana,SD)</b>	<b>Prova t</b>	<b>p</b>
<b>Edat actual</b>	26,74 (6,83)	29,26 (8,03)	2,082	<b>0.039</b>
<b>Edat del diagnòstic</b>	21,68 (4,50)	23,46 (6,89)	1,924	<b>0.056</b>
<b>Temps instauració/agreujament</b>	79 (133,30)	128,24 (385,74)	1,098	0.274
<b>Dies ingrés</b>	39,56 (47,50)	56,95 (185, 29)	0,847	0.398
<b>Escala positiva PANSS</b>	23,80 (4,65)	19,98 (5,14)	4,755	<b>0.001</b>
<b>Escala negativa PANSS</b>	20,26 (8,24)	18,19 (8,46)	1,498	0.136
<b>Escala general PANSS</b>	39,44 (9,83)	36,00 (8,50)	2,216	<b>0.028</b>
<b>PANSS total</b>	83,51 (17,18)	73,68(15,86)	3,538	<b>0.001</b>
<b>SAPS al·lucinacions</b>	3,77 (1,60)	2,38 (2,03)	4,489	<b>0.001</b>
<b>SAPS deliris</b>	4,26 (0,84)	3,77 (1,17)	2,829	<b>0.006</b>
<b>SAPS comportament</b>	2,19 (1,43)	1,74 (1,47)	1,871	0.063
<b>SAPS tr formals</b>	1,75 (1,53)	1,23 (1,27)	2,184	<b>0.031</b>
<b>SAPS total</b>	11,97 (3,37)	9,11 (3,59)	4,983	<b>0.001</b>
<b>SANS alògia</b>	2,03 (1,37)	1,84 (1,58)	0,816	0.416
<b>SANS pobresa afectiva</b>	2,03 (1,37)	1,84 (1,58)	0,816	0.416
<b>SANS abúlia/apatia</b>	2,36 (1,47)	2,02 (1,58)	1,378	0.170
<b>SANS anhedònia</b>	2,36 (1,47)	2,02 (1,58)	1,378	0.170
<b>SANS atenció</b>	1,86 (1,28)	1,43 (1,33)	2,001	<b>0.047</b>
<b>SANS total</b>	10,64 (5,60)	9,13 (6,44)	1,540	0,126
<b>Escala de Young</b>	16,62 (8,95)	13,23 (8,60)	2,328	<b>0.021</b>
<b>Escala de Calgary</b>	4,49 (5,12)	3,42 (3,93)	1,379	0.170
<b>Escala SOFAS</b>	60,49 (21,28)	65,67 (19,62)	1,505	0.134
<b>Compl. obstètriques</b>	0,34 (0,66)	0,52 (0,95)	1,313	0.191
<b>Consciència malaltia</b>	5,48 (5,88)	6,98 (5,62)	1,559	0.121
<b>Cannon-Spoor total</b>	50,31 (23,65)	52,73 (23,11)	0,594	0.553

**Taula 28** Comparació basal

	<b>Grup alienació N=91 (%)</b>	<b>Grup altres N=61 (%)</b>	$\chi^2$	<b>p</b>
<b>Primer episodi</b>	36,2	34,4	0,054	0.817
<b>Sexe masculí</b>	75,8	65,5	1,891	0.169
<b>Síndrome deficitària</b>	41,75	37,7	0,250	0.617
<b>Ingressos anteriors</b>	49,4	54	0,608	0.738
<b>Consum substàncies vida</b>	38,4	45,9	0,833	0.361
<b>Consum substàncies actual</b>	25,2	26,2	0,017	0.895

A nivell basal, un 87,9% (n= 80) de malalts del fenotip alienació presenten algun tipus d'al·lucinació respecte un 59,0% (n= 36) de l'altre grup ( $\chi^2=23,770$ : gl=1; p= 0.000). La distribució i comparació dels tipus d'al·lucinacions a nivell basal per grup es mostren a la taula 29.

Quan es comparen els diferents tipus de símptomes positius segons el grups descrits es troben diferències significatives amb les al·lucinacions auditives i les veus que conversen i comenten.

En el cas d'aquests dos darrers tipus d'al·lucinacions es fa una variable conjunta sumant les dues variables ja que en un 77,2% dels pacients hi ha una coincidència entre ambdues.

**Taula 29** Comparació al·lucinacions SAPS

	<b>Grup alienació N=91 (%)</b>	<b>Grup altres N=61 (%)</b>	$\chi^2$	<b>p</b>
<b>Al·lucinacions auditives</b>	67	41	10,087	<b>0.001</b>
<b>Veus que comenten</b>	61,1	38,3	7,483	<b>0.006</b>
<b>Veus que conversen</b>	58,9%	31,7	10,688	<b>0.001</b>
<b>Al·lucinacions somàtiques</b>	38,9	31,7	0,815	0.367
<b>Al·lucinacions olfactives</b>	25,8	21,7	0,341	0,559
<b>Al·lucinacions visuals</b>	12,2	5	2,219	0,136
<b>Veus que comenten/conversen</b>	82,4	54,1	14,240	<b>0.001</b>

A nivell basal, un 70,3% (n= 64) de malats del fenotip alienació presenten algun tipus de conducta extravagant respecte un 57,4% (n= 35) de l'altre grup ( $\chi^2=4,910$ : gl=1; p= 0.427). La distribució i comparació dels tipus de conducta extravagant a nivell basal per grup es mostren a la taula 30.

**Taula 30** Conducta extravagant

	<b>Grup alienació N=91 (%)</b>	<b>Grup altres N=61 (%)</b>	$\chi^2$	<b>p</b>
<b>Roba i apariència</b>	25,6	21,7	0,298	0.585
<b>Conducta social i sexual</b>	54,4	50	0,285	0.593
<b>Agressivitat i agitació</b>	66,7	55	2,080	0.149
<b>C. Repetitiva/estereotipada</b>	26,7	23,3	0,211	0.646

A nivell basal, un 54,9% (n= 41) de malats del fenotip alienació presenten algun tipus de trastorn formal el llenguatge respecte un 44,2% (n= 27) de l'altre grup ( $\chi^2=7,571$ : gl=1; p= 0.182). La distribució i comparació dels tipus de trastorn formal del llenguatge a nivell basal per grup es mostren a la taula 31.

**Taula 31** Trastorns formals del llenguatge

	<b>Grup alienació N=91 (%)</b>	<b>Grup altres N=61 (%)</b>	$\chi^2$	<b>p</b>
<b>Descarrilament</b>	40	30	1,563	0.211
<b>Tangencialitat</b>	35,6	23,3	2,529	0.112
<b>Incoherència</b>	7,8	8,5	0,023	0.879
<b>Il·logicalitat</b>	20	25,4	0,608	0.436
<b>Circumstancialitat</b>	18,9	20,3	0.048	0.827
<b>Pressió a la parla</b>	47,8	39	1,117	0.291
<b>Distractibilitat</b>	14,6	16,9	0,148	0.700
<b>Associacions fonètiques</b>	4,4	3,4	0,103	0.749

No es compara amb les variables de la SAPS relacionades amb els deliris en ser grups caracteritzats o definits precisament per aquests deliris amb l'anàlisi factorial i els fenotips delirants realitzats prèviament.

#### 4.1.2 Variables neuropsicològiques

Quan es comparen les dades neuropsicològiques es troben diferències significatives amb les proves de semblances, aritmètica, matrius i dígit del WAIS, sense que la comparació amb la resta de variables neuropsicològiques tingui significació estadística (Taula 32)

**Taula 32** Comparació dades neuropsicològiques

	<b>Grup alienació N=91 (Mitjana,SD)</b>	<b>Grup altres N=61 (Mitjana,SD)</b>	<b>Prova t</b>	<b>p</b>
<b>Figures incompletes</b>	6,32 (3,12)	6,95 (3,32)	1,182	0,239
<b>Vocabulari</b>	7,56 (3,59)	7,48 (2,92)	0,145	0,885
<b>Clau de dígit-símbols</b>	5,32 (2,72)	6 (3,04)	1,425	0,156
<b>Semblances</b>	6,72 (2,78)	7,59 (2,72)	1,899	<b>0,059</b>
<b>Cubs</b>	6,97 (3,29)	6,54 (2,57)	0,847	0,398
<b>Aritmètica</b>	5,80 (2,60)	6,80 (2,88)	2,226	<b>0,027</b>
<b>Matrius</b>	6,08 (2,62)	6,84 (2,81)	1,695	<b>0,092</b>
<b>Dígit</b>	6,47 (2,57)	7,36 (2,37)	2,164	<b>0,032</b>
<b>Informació</b>	7,66 (3,41)	7,84 (3,56)	0,313	0,755
<b>Historietes (ord làmines)</b>	6,20 (2,65)	6,74 (2,44)	1,260	0,210
<b>Comprensió</b>	7,13 (2,98)	7,54 (3,16)	0,804	0,423
<b>Recerca símbols</b>	5,58 (2,80)	6,45 (2,42)	1,517	0,131
<b>Lletres i nombres</b>	5,65 (2,98)	6,10 (3,01)	0,888	0,376
<b>QI total WAIS</b>	74,15 (14,93)	77,45 (14,40)	1,340	0,182
<b>Comprensió verbal WAIS</b>	83,15 (17,38)	85,20 (16,01)	0,732	0,465
<b>Organització perceptiva WAIS</b>	77,81 (15,31)	79,62 (14,32)	0,731	0,466
<b>Memòria de treball WAIS</b>	73,85 (13,35)	78,34 (14,52)	1,920	0,057
<b>Velocitat processament WAIS</b>	75,06 (14,45)	78,47 (14,61)	1,410	0,161
<b>Intel·ligència premòrbida</b>	7,60 (3,22)	7,65 (2,83)	0,099	0,922

## **4.2 Anàlisi multivariant:**

Per a valorar quines variables clíniques i neuropsicològiques s'associen estadísticament amb el grup de deliris d'alienació, en la regressió logística s'introdueixen totes les variables i es proposa el model en el que hi entren només les variables significatives en el mètode condicional cap enrere.

**Taula 33a** Anàlisi multivariant basal

	B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% per EXP(B)	
						Inferior	Superior
<b>Veus que comenten/conversen</b>	1,727	,408	17,902	<b>,000</b>	5,624	2,527	12,515
<b>Cubs</b>	,380	,110	11,880	<b>,001</b>	1,462	1,178	1,814
<b>Semblances</b>	-,219	,097	5,117	<b>,024</b>	,804	,665	,971
<b>Historietes</b>	-,286	,108	7,609	<b>,008</b>	,751	,608	,928

En el fenotip que s'ha anomenat d'alienació

- Es presenta, de forma significativa, una associació 5,624 vegades superior a la del grup que comprenen la resta de malalts (grup no alienació) de presentar veus que comenten/conversen: major freqüència de veus que comenten i veus que conversen en el fenotip alienació
- Es presenta una associació 1,462 vegades significativament superior a la del grup no alienació de presentar puntuacions altes en la prova dels cubs del WAIS: és a dir presència de millors puntuacions en cubs en el fenotip alienació.
- Hi ha una associació significativa 0.804 inferior a la del grup no alienació de presentar puntuacions més altes en la prova de les semblances del WAIS: és a dir, pitjors puntuacions en la prova semblances del fenotip alienació respecte l'altre grup
- Hi ha una associació 0,751 vegades inferior a la del grup no alienació de presentar puntuacions més altes en la prova de les historietes (ordenació de làmines): és a dir també menors puntuacions per al fenotip alienació en la prova respecte el grup no alienació.

## RESULTATS

L'elevada associació entre els deliris d'alienació i les veus que comenten/conversen determina que formin part d'un mateix fenotip. Així doncs, si fem un altre model excloent les veus que comenten/conversen, s'obté el model de la taula 33b.

**Taula 33b Anàlisi multivariant basal sense veus que c/c**

**Taula 33b** Anàlisi multivariant basal sense veus que c/c

	B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% per EXP(B)	
						Inferior	Superior
<b>Cubs</b>	,397	,110	13,057	<b>,000</b>	1,487	1,199	1,844
<b>Semblances</b>	-,319	,109	8,500	<b>,004</b>	,727	,587	,901
<b>Historietes</b>	-,222	,105	4,528	<b>,033</b>	,801	,652	,983
<b>Aritmètica</b>	-,235	,100	5,563	<b>,018</b>	,790	,650	,961
<b>Vocabulari</b>	,168	,080	4,340	<b>,037</b>	1,182	1,010	1,384

En aquest cas, es mantenen les tres variables anteriors (cubs, semblances i historietes), amb el mateix sentit en relació als deliris d'alienació i a més a més es veu que el fenotip d'alienació està associat a puntuacions més baixes en la prova d'aritmètica del WAIS (amb una associació 0,790 vegades superior) i està associat a puntuacions més elevades en la prova de vocabulari del WAIS.

Així doncs, el fenotip deliris d'alienació s'associaria de forma significativa i en sentit positiu (proves menys alterades, puntuacions més altes respecte el grup no alienació) amb les proves neuropsicològiques corresponents als cubs i el vocabulari del WAIS, proves que, com s'ha descrit a metodologia pertanyen al raonament perceptiu i la comprensió verbal. Per altra banda hi hauria una associació de forma negativa (proves significativament més alterades, puntuacions més baixes respecte el grup no alienació) en les proves corresponents a ordenació de làmines (historietes), aritmètica i semblances (que corresponen al raonament perceptiu, memòria de treball i comprensió verbal del WAIS).

## 5. COMPARACIÓ CARACTERÍSTIQUES FENOTIP DELIRIS

### ALIENACIÓ I NO ALIENACIÓ ALS 6 MESOS

#### 5.1 Variables psicopatològiques

Quan es comparen les dades psicopatològiques entre els dos grups (alienació vs. no alienació), només s'obtenen diferències significatives en les subescales SANS al·lògia. La resta de puntuacions no mostren diferències significatives. (Taula 34)

**Taula 34** Comparació dades psicopatològiques 6 mesos

	<b>Grup alienació N=91 (Mitjana,SD)</b>	<b>Grup altres N=61 (Mitjana,SD)</b>	<b>Prova t</b>	<b>p</b>
<b>Escala positiva PANSS</b>	10,59 (5,07)	10,23 (4,50)	0,450	0.653
<b>Escala negativa PANSS</b>	16,78 (8,37)	14,33 (7,86)	1,806	0.073
<b>Escala general PANSS</b>	25,76 (9,28)	24,67 (9,55)	0,679	0.499
<b>PANSS total</b>	52,92 (20,45)	49,08 (19,5)	1,140	0.256
<b>SAPS al·lucinacions</b>	0,81 (1,33)	0,57 (1,24)	1,120	0.265
<b>SAPS deliris</b>	1,08 (1,52)	1,05 (1,37)	0,123	0.902
<b>SAPS comportament</b>	0,53 (1,02)	0,28 (0,73)	1,727	0.086
<b>SAPS tr formals</b>	0,44 (0,85)	0,25 (0,65)	1,554	0.122
<b>SAPS total</b>	2,86 (3,96)	2,15 (3,09)	1,227	0.222
<b>SANS al·lògia</b>	0,84 (1,13)	0,38 (0,80)	2,872	<b>0.005</b>
<b>SANS pobresa afectiva</b>	1,50 (1,39)	1,18 (1,34)	1,386	0.168
<b>SANS abúlia/apatia</b>	1,63 (1,44)	1,47 (1,51)	0,637	0.525
<b>SANS anhedònia</b>	1,40 (1,42)	0,98 (1,20)	1,914	0.058
<b>SANS atenció</b>	0,92 (1,11)	0,72 (1,13)	1,079	0.283
<b>SANS total</b>	6,28 (5,18)	4,73 (4,50)	1,934	0.055
<b>Young</b>	2,02 (3,81)	2,21 (3,84)	0,315	0.754
<b>Calgary</b>	1,83 (3,10)	2,68 (4,44)	1,356	0.177
<b>SOFAS</b>	61,02 (19,42)	66,77 (18,43)	1,783	0.077
<b>Consciència malaltia</b>	4,60 (5,19)	4,80 (5,24)	0,226	0.821



## RESULTATS

Pel que fa a les variables relacionades amb els símptomes positius valorats amb la freqüència de presència o no dels símptomes a través de les subescales del SAPS, no s'obté, tampoc, cap diferència significativa entre els grups als 6 mesos.

Als sis mesos un 27,3% (n=24) de malalts del fenotip d'alienació presenten algun tipus d'al·lucinació respecte un 16,7% (n=10) de l'altre grup ( $\chi^2=2,268$ : gl=1; p=0,132). La distribució i comparació dels tipus d'al·lucinacions per grup es mostren a la taula 35.

**Taula 35** Al·lucinacions SAPS 6 mesos

	<b>Grup alienació</b> <b>N=88</b> <b>(%)</b>	<b>Grup altres</b> <b>N=60</b> <b>(%)</b>	$\chi^2$	<b>p</b>
<b>Al·lucinacions auditives</b>	26,3	15,1	8,405	0.135
<b>Veus que comenten</b>	17,2	6,7	4,644	0.461
<b>Veus que conversen</b>	17,1	8,4	5,406	0,368
<b>Al·lucinacions somàtiques</b>	3,4	5,1	2,027	0.731
<b>Al·lucinacions olfactives</b>	6,8	1,7	2,585	0.460
<b>Al·lucinacions visuals</b>	0	1,7	1,460	0.482

Als sis mesos un 18,2% (n=16) de malalts del fenotip d'alienació presenten algun tipus de conducta extravagant respecte un 8,3% (n=5) de l'altre grup ( $\chi^2=2,842$ : gl=1; p=0,092). La distribució i comparació dels tipus de conductes extravagants per grup es mostren a la taula 36

**Taula 36** Conducta extravagant 6 mesos

	<b>Grup alienació</b> <b>N=88</b> <b>(%)</b>	<b>Grup altres</b> <b>N=60</b> <b>(%)</b>	$\chi^2$	<b>p</b>
<b>Roba i apariència</b>	5,7	5	2,283	0.684
<b>Conducta social i sexual</b>	17	11,7	2,160	0.706
<b>Agressivitat i agitació</b>	10,3	6,6	0,633	0.889
<b>C. Repetitiva/estereotipada</b>	6,8	5	0,507	0.917

Als sis mesos un 13,6% (n=12) de malalts del fenotip d'alienació presenten algun tipus d'al·lucinació respecte un 5,0% de l'altre grup ( $\chi^2=2,992$ ; gl=1; p=0,082). La distribució i comparació dels tipus de trastorns formals del pensament per grup es mostren a la taula 37.

**Taula 37** Trastorns formals del pensament

	<b>Grup alienació N=88 (%)</b>	<b>Grup altres N=60 (%)</b>	$\chi^2$	<b>p</b>
<b>Descarrilament</b>	5,6	3,4	1,700	0.791
<b>Tangencialitat</b>	11,3	8,4	1,126	0.771
<b>Incoherència</b>	3,4	3,4	2,734	0.434
<b>Il·logicalitat</b>	6,8	3,3	5,101	0.165
<b>Circumstancialitat</b>	6,8	1,7	4,209	0.240
<b>Distractibilitat</b>	5,5	3,3	1,461	0.691
<b>Pressió a la parla</b>	17	6,7	5,608	0.132
<b>Associacions fonètiques</b>	3,4	0	2,836	0.242

## 6. REMISSIÓ I RECUPERACIÓ FUNCIONAL DEL FENOTIP DE DELIRIS D'ALIENACIÓ I NO ALIENACIÓ ALS 6 MESOS

### **6.1 Influència del fenotip alienació en la remissió als 6 mesos**

Per a valorar les possibles diferències en la remissió dels símptomes entre els dos grups (alienació i no alienació), en l'anàlisi multivariant es proposa un model en què com a variable dependent hi hauria la presència o no de remissió RSWG (taula 38), introduint en la regressió logística totes les variables i es proposa el model en què hi entren només les variables significatives en el mètode condicional cap enrere.

S'obté que la variable remissió als 6 mesos:

- Té una associació significativa de forma contrària amb la presència de dèficit primari, amb un major risc d'absència de remissió (OR = 0,296). La presència de dèficit primari s'associa, doncs, amb pitjor remissió als 6 mesos.
- S'associa també en sentit negatiu (OR de 0,255) amb la presència del fenotip de deliris d'alienació. El fenotip delirant d'alienació té unes dades de remissió significativament pitjor que els altres fenotips.
- S'associa també de forma contrària amb el nombre d'ingressos (OR = 0,259 si hi ha d'un a dos ingressos i OR = 0,205 si hi ha més de dos ingressos).
- Presenta una associació significativa també de signe contrari (OR = 0,770) amb la consciència de trastorn. A menys consciència de trastorn, pitjors dades de remissió.
- S'associa positivament amb el compliment del tractament (OR = 14,655). Un compliment adequat del tractament està, doncs, associat a millors dades de remissió en la nostra mostra.
- Està associada de forma contrària amb la presència d'efectes secundaris mesurats mitjançant l'escala de Simpson-Angus. Presència de més de tres efectes secundaris determinarien pitjor remissió (OR = 0,232).
- S'associa de forma contrària amb la presència de puntuacions altes de la PANSS negativa basal (OR = 0,855). Puntuacions elevades en simptomatologia negativa són de risc per a l'absència de remissió.

El temps de malaltia (o el fet que sigui un primer ingrés o no) no s'associa amb la remissió.

Els resultats descriuen, doncs, dos fenotips de mal pronòstic: el fenotip caracteritzat per simptomatologia negativa, deficitària, el fenotip de deliris d'alienació.

**Taula 38** Variables associades a remissió

	B	E.T.	Wald	p	Exp (B)	I.C. 95% per Exp (B)	
						Inferior	Superior
<b>Dèficit primari</b>	-1,217	,521	5,449	,020	,296	,107	,823
<b>Deliris alienació</b>	-1,366	,578	5,575	,018	,255	,082	,793
<b>Nº ingressos</b>			6,673	,036			
<b>1-2 ingressos</b>	-1,350	,615	4,825	,028	,259	,078	,865
<b>Més de 2 ingressos</b>	-1,587	,734	5,676	,031	,205	,676	,877
<b>Consciència ara</b>	-,261	,066	15,471	,000	,770	,694	,889
<b>Compliment tractament</b>	2,685	1,368	3,849	,050	14,655	1,003	214,196
<b>Simpson Angus</b>			5,973	,050			
<b>Entre 1 i 3 símptomes</b>	-1,050	,582	3,255	,071	,350	,112	1,095
<b>Més de tres símptomes</b>	-1,461	,696	4,408	,036	,232	,059	,097
<b>PANSS N basal</b>	-,122	,045	7,372	,007	,885	,811	,967

## 6.2. Influència del fenotip alienació en la recuperació funcional als 6 mesos

A l'hora de comparar els dos grups s'agafen els criteris de recuperació funcional segons l'escala SOFAS (que determina una recuperació funcional i laboral quan les puntuacions estan per sobre de 60) com a variable dependent i en la regressió logística s'introdueixen totes les variables en el mètode condicional cap enrere.

En aquest cas, en fer la regressió logística, les variables que s'associen amb la recuperació són:

- La presència de remissió RSWG: (OR = 15,686, a favor d'aquesta variable)
- L'existència d'una bona adaptació premòrbida: (OR = 0,931)
- La presència de consciència de malaltia (OR = 0,838)
- La manca de dèficit primari (OR = de 0,058)

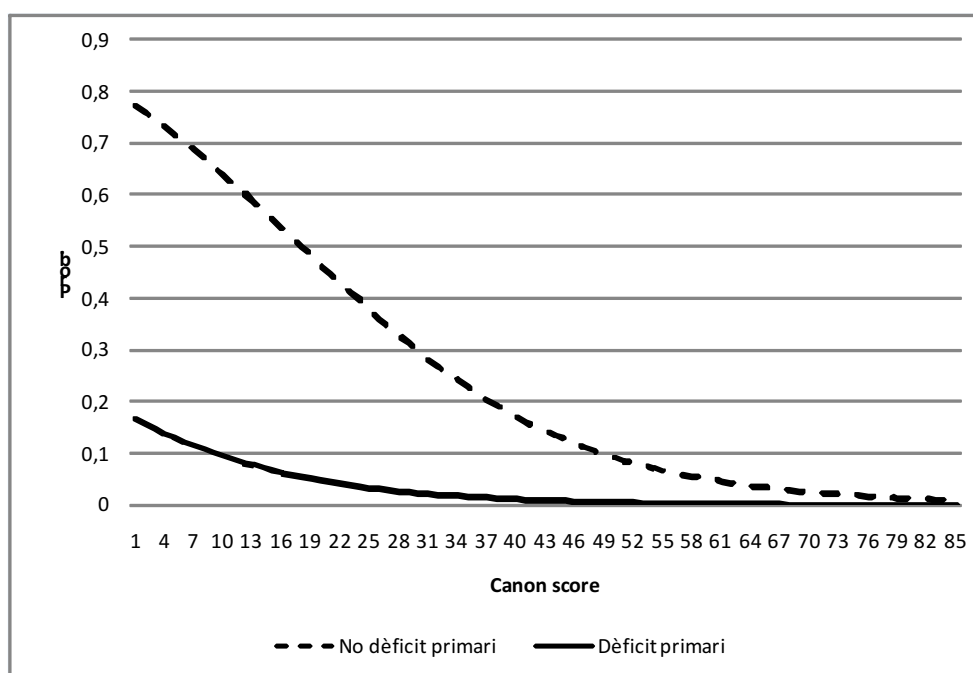
Es van explorar les possibles interaccions de les variables independents amb relació a la recuperació i es va detectar una interacció significativa entre la presència/absència de dèficit primari i la puntuació de la Cannon-Spoor (grau d'adaptació premòrbida) sobre la recuperació funcional dels pacients. A la taula 39 es presenten els resultats del model de regressió ajustat.

**Taula 39** Variables associades a recuperació funcional

	B	E.T.	Wald	p	Exp (B)	I.C. 95% per Exp (B)	
						Inferior	Superior
<b>Deliris alienació</b>	-,755	,533	2,011	,156	,470	,165	1,335
<b>Consciència ara</b>	-,176	,068	6,825	,009	,838	,734	,957
<b>Deliris afectius/estranys</b>	,155	,641	,058	,809	1,167	,332	4,099
<b>Remissió RSWG</b>	2,753	,564	23,813	,000	15,686	5,192	47,391
<b>Cannon Spoor</b>	-,072	,022	10,354	,001	,931	,891	,972
<b>Dèficit primari</b>	-2,844	1,319	4,648	,031	,058	,004	,772
<b>Dèficit primari per Cannon Spoor</b>	,061	,031	3,879	,049	1,063	1,000	1,129

A les figures 2 i 3 es representa de forma gràfica la interacció detectada. Per a la primera es calcula la probabilitat de recuperació funcional d'acord amb el model de regressió logística ajustat segons la presència/absència de dèficit primari al llarg del rang de puntuació de la Cannon Spoor. A la figura s'observa com, en absència de dèficit primari la probabilitat de recuperació funcional dels pacients amb un baix nivell d'afectació premòrbida és molt superior als pacients de característiques similars (presència de deliris d'alienació, consciència de malaltia, absència de deliris afectius/estranyes i absència de remissió), però amb antecedents de dèficit primari.

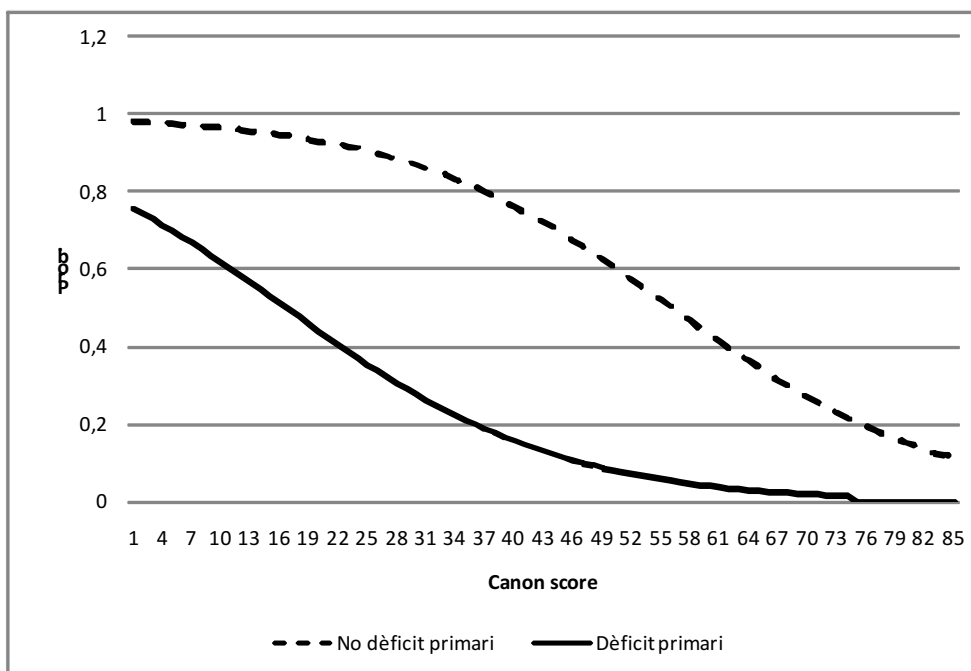
**Figura 2.** Probabilitat de recuperació a partir del model de regressió (sense remissió).



Condicions del model: presència de deliris d'alienació, manca de consciència de malaltia, absència de deliris afectius/estranyes i absència de remissió.

A la figura 3 es presenta la probabilitat de recuperació funcional d'acord amb el model de regressió logística ajustat segons la presència/absència de dèficit primari al llarg del rang de puntuació de la Cannon Spoor de forma similar a la figura prèvia, però es modifica la variable remissió, la qual és positiva. En aquestes condicions es pot observar que, malgrat la remissió prèvia incrementa significativament la probabilitat de recuperació, la presència d'un dèficit primari és molt més sensible als efectes negatius del nivell d'adaptació premòrbida sobre la recuperació.

**Figura 3.** Probabilitat de recuperació a partir del model de regressió (amb remissió).



Condicions del model: presència de deliris d'alienació, manca de consciència de malaltia, absència de deliris afectius/estranyos i remissió prèvia.

Els deliris d'alienació (i els altres tipus) tenen a veure amb la remissió dels símptomes de manera que quan hi ha presència de deliris d'alienació hi ha menor remissió. I per aconseguir una recuperació hi ha d'haver una remissió.

# V. DISCUSSIÓ





La intenció en aquesta tesi ha estat caracteritzar fenotips específics o subtipus clínics en l'esquizofrènia a través de la seva fenomenologia delirant, i definir-ne les característiques psicopatològiques, neuropsicològiques i evolutives que permetin descriure'ls de forma més concreta, atenent l'àmplia i coneguda heterogeneïtat del trastorn del contingut del pensament, tant en la seva expressió fenomenològica, amb una variada expressió clínica, com en la seva fisiopatogènia coneguda. Es coneixen pocs estudis previs en què aquesta caracterització s'hagi intentat realitzar a partir dels símptomes delirants de l'esquizofrènia, ja que l'atenció fins ara havia estat centrada sobretot en els símptomes psicòtics positius en general o bé en la simptomatologia negativa en la seva descripció d'una síndrome deficitària del trastorn, dins de la hipòtesi classificatòria de l'esquizofrènia en base als seus símptomes positius i negatius. (80, 91, 92, 95, 96).

En aquest sentit, en aquest treball s'ha pogut detectar un subgrup de pacients que manifestaven un fenotip, entre d'altres, caracteritzat per símptomes delirants que molts autors prèviament havien assenyalat com a específics de l'esquizofrènia (símptomes de primer rang d'Schneider) com són els deliris d'influència externa (alienació) (74, 377, 379, 380), tot i que aquesta especificitat posteriorment ha estat posada en dubte (són símptomes que també es poden trobar en quadres afectius psicòtics, per exemple) (381, 388). Sigui com sigui sí que constitueix un subgrup de símptomes concret i ben definit, força independent dels altres fenotips delirants, cosa que permet fer una anàlisi del seu correlat psicopatològic, neuropsicològic i evolutiu. És aquest el grup el que s'ha fet servir com a comparador respecte els altres.

En aquesta discussió s'intentarà resseguir els cinc grans objectius proposats a l'hora de plantejar la tesi, a banda de l'anàlisi descriptiva de la mostra, i que eren agrupar factorialment els deliris segons el seu contingut, descriure grups de pacients segons aquests factors i detectar-ne aquell que ens doni un perfil més clar (que en aquest cas, i tal com ja s'ha comentat, s'acosta als deliris presents en els símptomes de primer rang de Kurt Schneider), determinar diferències a nivell psicopatològic i neuropsicològic entre el grup que presenta el fenotip escollit i aquell que no el presenta en el moment d'entrar a l'estudi i als sis mesos, i valorar-ne les diferències en l'evolució, en termes de remissió i recuperació funcional.

---

Al final de la discussió es farà un resum de les aportacions de la tesi, comentant-ne prèviament les principals limitacions i les línies futures de la recerca.

### **1. Dades de la mostra i del trastorn**

Unes primeres consideracions en aquesta discussió dels resultats faria referència a la mostra sobre la que s'ha treballat, que prové tota de pacients hospitalitzats, amb una gravetat psicopatològica elevada (PANSS total mitjana de 79,58 a l'ingrés) i en què tres quartes parts (71,7%) eren homes. En aquests cas, doncs, ens trobem amb una cohort de pacients amb elevada gravetat pel que fa als símptomes psicòtics en general, d'alta complexitat de cara a la seva exploració. Altres treballs revisats sobre pacients ingressats mostren puntuacions mitjanes de la PANSS similars (valors de 75,3 i de 75.1) (681, 682).

Algun dels treballs previs que hem trobat que intenten fer subtipificacions de l'esquizofrènia, normalment són, a diferència del nostre estudi, sobre pacients ambulatoris (481), i obtenen una ampli rang de gravetat de símptomes repartits en diferents subgrups on s'inclouen tots els símptomes psicòtics. D'entre els estudis, però, només n'hi ha un que fa directament una anàlisi factorial exclusivament sobre els deliris de pacients amb esquizofrènia hospitalitzats tot i que no ens ofereixen dades de la gravetat dels símptomes delirants (329). El fet que la mostra sigui de pacients hospitalitzats pot suposar un biaix perquè no representa tots els malalts, però els estudis sobre mostres de malalts ambulatoris, i per tant de menor gravetat, determinen una menor riquesa patoplàstica, cosa que pot dificultar la valoració de determinats símptomes en concret.

Una tercera part de la nostra mostra (35,5%) eren pacients que presentaven un primer episodi del trastorn i pràcticament un quart del pacients tenien un curs de menys d'un any de malaltia (el 21,7%), però agafats globalment tenien una mitjana de 69,85 mesos transcorreguts des del diagnòstic del trastorn: eren, doncs, malalts, molts d'ells, amb una durada de la malaltia més llarga. No hem trobat dades sobre el curs del trastorn en estudis previs, en part perquè la majoria estan fets sobre primers episodis.

Una part d'aquests pacients tenien història de consum de tòxics previ amb criteris d'abús/dependència (41,4%) i consum concomitant en una quarta part (25,3%) essent les substàncies principals el cànnabis i l'alcohol. Un dels criteris d'exclusió havia de ser

---

---

l'absència de consum en el moment de l'inici de l'estudi però cal recordar que hi havia un termini d'almenys una setmana, que s'assolia amb l'ingrés, d'abstinència als tòxics confirmada a través de controls d'orina (excepte per cànnabis en què l'espera per a assolir controls negatius és superior). Es confirmava doncs que en el moment de la valoració clínica hi havia una abstinència a tòxics per evitar els biaixos produïts pel consum.

Per altra banda, caldria considerar també l'ús en un 85,5% dels pacients de tractament antipsicòtic i que aquest tractament era molt variat pel que fa al fàrmac utilitzat. Sabem que els diferents símptomes psicòtics poden tenir diferents respostes al tractament. En un dels treballs publicats (329) l'anàlisi dels deliris es fa sobre pacients lliures de tractament per tal d'evitar un biaix en l'estructura factorial d'aquests. En el nostre cas, a banda de que en el moment d'entrar en l'estudi no es pot confirmar el compliment adequat del tractament i com podia això afectar a l'expressió dels símptomes, el que sí que veiem és que aquests, tal com s'ha dit al principi de la discussió, en requerir hospitalització eren pacients greus i amb molta expressió clínica (cosa que també podria fer pensar en un possible mal compliment terapèutic previ, excepte en els primers episodis en què, per a molts d'ells, l'ingrés era el primer contacte amb un dispositiu psiquiàtric). Per una altra banda, cal destacar la dada que un 11,2% dels pacients estiguessin en tractament amb antipsicòtics clàssics (sovint en combinació amb els antipsicòtics atípics): això s'explica pel fet que aquests malalts, amb una elevada mitjana de mesos d'evolució de la malaltia, ja portaven aquest tractament de feia temps i aquest no se'ls canviava si havien presentat prèviament bona resposta i, sobretot, bona tolerància, sense efectes secundaris de rellevància.

Pel que fa a dades sobre factors relacionats amb l'aparició i l'evolució de la malaltia, atenent a la seva probable causalitat relacionada amb el neurodesenvolupament, es va recollir la possible presència de complicacions obstètriques a través de l'escala de Lewis. Els resultats obtinguts indicaven que en un 44,2% dels pacients hi havia almenys una complicació obstètrica (de 15 possible ítems). Hi ha estudis que han obtingut dades d'un 31% de presència de complicacions obstètriques en pacients amb esquizofrènia (482) i d'altres fins al 41% (483). Les complicacions obstètriques prèvies se solen associar amb un inici precoç de la malaltia i major gravetat dels símptomes (484). La nostra mostra se situa en la part alta de freqüència de complicacions obstètriques, cosa que es pot explicar per la gravetat dels nostres pacients, que van requerir ingrés, i la relació present entre aquesta gravetat i les complicacions obstètriques.

L'adaptació funcional obtinguda a través de la valoració amb l'escala SOFAS, valorada per al darrer any abans de l'ingrés, oferia unes puntuacions mitjanes de 62,56 (DE=20,72 Rang 9-100), indicadores d'una funcionalitat social i ocupacional amb algunes dificultats, tot i que en línies generals pot considerar-se correcta i no especialment greu. Concretament més de la meitat, (57,3%) del pacients tenien puntuacions per sobre de 60 si l'agafem com a punt de tall per a que indiqui una funcionalitat social i laboral correcta.

Pel que fa a la presència de simptomatologia afectiva, s'obté, per a la mostra, una puntuació mitjana per a l'escala de Calgary de 4,06, puntuació per sota de la de tall per a considerar possible presència de clínica depressiva, mentre que la puntuació mitjana de l'escala de Young per a mania és de 15,26, per sobre dels 13 agafats com a punt de tall per sobre del qual es pot tenir sospita de presència de símptomes maniformes. Es podria considerar doncs la possible presència de clínica afectiva en aquesta mostra de pacients, però és probable que aquesta puntuació sigui secundària a puntuacions altes en els ítems de l'escala que valoren les alteracions de la conducta i la desorganització (símtomes també propis del trastorn esquizofrènic) (459).

Un dels objectius a l'hora de descriure i caracteritzar la mostra era recollir la fenomenologia delirant. Quan es revisa la freqüència de presentació dels diferents deliris segons contingut al nostre estudi veiem que aquesta és similar a la d'altres estudis ja publicats en què la major freqüència és per als deliris persecutoris i de perjudici, així com els de control (174, 335).

Pel que fa a això, doncs, cal tenir en compte que recollint els deliris a través de l'escala SAPS i PANSS ens perdem gran part de la fenomenologia delirant ja que només valorem aquells deliris que es registren a través de dites escales, i alguns d'ells es troben en un baix percentatge (deliris de gelosia i culpa). Amb això els símptomes registrats queden restringits a la simptomatologia delirant pròpia de l'esquizofrènia, de manera que és difícil fer una aproximació completa a aquest fenomen en general, però sí d'aquest fenomen dins de l'esquizofrènia. Per altra banda cal constatar que quan es parla de la gravetat dels símptomes delirants no equival a parlar de la quantitat dels símptomes delirants trobats, sinó de la gravetat inherent a cada símptoma i de la seva capacitat d'alterar de forma més o menys intensa el judici de realitat o bé la seva associació amb altres símptomes, és a dir, tot allò que suggereix una disfunció cerebral més important. En aquest sentit, doncs, es pot pensar que com més disfunció a nivell cerebral s'esperarà més gravetat pel que fa

---

referència als símptomes, però no en el sentit de la seva quantitat sinó de la seva manifestació, que pot afectar a altres àrees simptomàtiques.

En la valoració de l'expressió fenomenològica dels símptomes delirants obtinguts també cal tenir en compte les característiques similars de, per exemple, el deliris incongruents presents als trastorns afectius amb els deliris presents en l'esquizofrènia: un percentatge són iguals pel que fa al contingut i aquí cal assenyalar el seu possible origen fisiopatogènic comú (485). En la nostra mostra hi ha un percentatge important de deliris que es poden relacionar fàcilment amb clínica afectiva (deliris de grandesa, deliris de religiositat), però molt probablement això és degut, precisament, a la coneguda heterogeneïtat en la presentació clínica dels símptomes, i la possible afectació d'àrees relacionades amb l'afecte també en l'esquizofrènia (486). Així, semblaria que agrupar els deliris per contingut tindria poc poder per a discriminar entre grups diagnòstics (174), però determinar-ne l'associació permetria estudiar-ne més fàcilment el seu substrat anatòmic comú (la disfunció a la que estan associats).

Per altra banda està el fet de saber què valorem per a cada símptoma delirant en concret. De vegades una determinada interpretació d'un determinat fenomen delirant pot fer que sigui anomenat de diferents maneres a diferents llocs per diferents clínics (387). Així per exemple, els deliris de control poden tenir diferents significats segons l'avaluador i tant pot ser vist com una ideació paranoide de control (sensació que et vigilen...) com una sensació de control aliè del propi cos (deliris de passivitat), de les emocions o dels pensaments, que és com clàssicament ha estat definit a nivell psicopatològic (com en el cas dels símptomes de primer rang de Kurt Schneider). Contràriament, de vegades mateixos continguts delirants poden rebre diferents noms, cosa que pot confondre en la investigació, i valorar un mateix símptoma com a entitats diferents (deliris d'influència, d'alienació, del pensament). Però és evident que aquí entra el biaix de l'investigador i la seva interpretació del símptoma, que dependria del seu coneixement de la psicopatologia.

En relació a les proves neuropsicològiques, pel que fa al resultat total del WAIS s'obté una puntuació mitjana de 75,49, indicadora d'un rendiment límit, molt probablement degut a que és una població en situació de malaltia aguda amb moltes interferències per part de la clínica psicòtica, tot i que també hi pot intervenir el possible deteriorament secundari. En aquest sentit, el gran percentatge de pacients de llarga evolució de la nostra mostra abans exposat, i la coneguda progressió del deteriorament cognitiu en l'esquizofrènia (487),

podrien justificar aquests valors, així com el baix nivell sociocultural i acadèmic mitjà que presenten.

L'interès en l'ús d'aquest instrument era el de recollir el rendiment de les diferents proves neuropsicològiques que en formen part, en el sentit de la seva utilitat per a detectar dèficits o alteracions en els pacients amb esquizofrènia gràcies a les seves excel·lents propietats psicomètriques i la seva elevada fiabilitat i test-retest en població sana i clínica (488). En aquest sentit, hi ha estudis dedicats a fer servir el WAIS com a localitzador de dany cerebral (489). Els diferents models d'anàlisi factorial per al WAIS (490) han pogut produir quatre índexs que defineixen dominis cognitius majors (ja comentats al capítol de metodologia en aquesta tesi) i en relació a aquestes diferents habilitats cognitives mesurades amb el WAIS s'han fet correlacions o mapeigs de lesions cerebrals, trobant, per exemple, que dèficits de l'índex de comprensió verbal estan associats amb alteracions a hemisferi esquerre, dèficits en l'organització perceptiva s'associen amb alteracions als còrtex parietal, occipito-parietal i temporal superior de l'hemisferi dret, dèficits en la memòria de treball amb lesions de l'hemisferi esquerre i, sobretot, del còrtex parietal superior esquerre, i que dèficits en la velocitat de processament s'associen a petites lesions distribuïdes per tot el cervell (491, 492). L'associació entre lesions cerebrals i els dèficits cognitius en determinades àrees valorades pel WAIS permet poder establir, doncs, relacions topogràfiques de disfunció cerebral.

Normalment l'ús del WAIS en pacients esquizofrènics ha estat per a valorar-ne el dèficit en diferents àrees cognitives, que habitualment recauen en l'atenció, la memòria de treball, la funció executiva i la velocitat de processament. Pel que fa a aquests valors, les nostres dades són equiparables per la intensitat dels dèficits, o pel perfil neuropsicològic, o per ambdós, amb els d'altres estudis (493, 494, 495, 496, 497).

En aquest estudi un dels objectius és fer una valoració a nivell neuropsicològic que permeti buscar un correlat cognitiu en el mecanisme d'aparició del fenotip delirant: com s'ha vist, cadascun dels quatre dominis cognitius del WAIS i els diferents test que els conformen suggereixen l'afectació d'una àrea cerebral determinada i l'interès està en buscar quines àrees estan afectades en relació a la simptomatologia positiva, i en concret a la simptomatologia delirant. No coneixem estudis que busquin aquesta relació, que sí ha estat treballada per a la simptomatologia negativa. De fet, hi ha estudis que no troben correlat cognitiu en els deliris, tot i que sí que en troben per a les al·lucinacions (498).

---

Finalment, pel que fa a les dades als 6 mesos, que poden ser considerats com a poc temps d'evolució per a extreure'n dades en termes de remissió i recuperació, cal tenir en compte que hi ha estudis que han vist que el percentatge de pacients que compleixen els criteris per a una evolució negativa, una remissió o una recuperació funcional no varia amb la durada del seguiment (499, 500).

Pel que fa al tractament valorat als sis mesos, cal destacar la poca incidència de mal compliment en la nostra mostra (5,8% dels que fan el tractament). Els escassos casos de mala adherència al tractament es poden explicar per l'elevat nombre de malalts que estan sota tractament amb antipsicòtics de nova generació (501) i pel fet del control mensual en que es podia treballar l'adherència (502).

## **2. Anàlisi factorial**

En l'anàlisi factorial exploratori que s'ha dut a terme en aquest treball s'utilitzen els deliris diferenciats segons contingut presents a l'escala SAPS, que són dotze en total, junt amb dos dels deliris valorats amb la PANSS i que no estan presents a l'escala anterior. D'aquests queden exclosos els deliris de gelosia i de culpa per la seva baixa freqüència (cosa que ja s'ha trobat en altres estudis (329) i el deliri de somatització perquè ell sol formava part d'un altre factor i la seva exclusió millorava el test d'esfericitat de Barlett.

Es parteix de la base que els deliris varien segons el seu contingut i que diferents continguts de deliris poden reflectir processos psicològics també diferents (503) i és a partir d'aquesta base que es treballen les dades. L'anàlisi factorial en el nostre cas separa tres factors o grups de deliris: un en el que van inclosos clarament els deliris de persecució, de suspicàcia/perjudici, de referència i de control, que en diem grup paranoide, un altre que fa referència a deliris de robatori, inserció, lectura i difusió del pensament, que podrien indicar una disfunció en l'agencialitat o en la creença en la influència d'un factor aliè a un mateix que controla el propi jo, que en diem grup d'alienació i un tercer en què hi ha els deliris de grandiositat i religiositat així com els deliris estranys.

Aquesta agrupació factorial és similar a l'obtinguda en treballs com el realitzat el 2005 sobre 84 pacients també ingressats, sense tractament farmacològic, utilitzant també la

---



SAPS com a eina diagnòstica i analitzant únicament els símptomes delirants (329). La seva agrupació diferenciava també clarament els deliris de perjudici dels de grandiositat i els d'influència aliena (o alienació) aconseguint tres grans grups factorials, com en el nostre treball, però a diferència de nosaltres, el deliris de control formaven part del factor de deliris d'influència junt amb els deliris de pensament, i els deliris de referència es trobaven, junt amb els deliris de grandiositat, religiosos i estranys en un factor que anomenen d'autoreferència (*self-reference*), mentre que els deliris de persecució quedaven en un factor sol.

Altres estudis també troben una clara diferenciació factorial entre deliris de perjudici i de grandiositat, (335, 503) encara que en aquests casos no es diferencia entre els fenotips paranoïdes i els d'alienació.

Per altra banda un altre estudi (504), utilitzant els 16 símptomes psicòtics positius que es valoren a través de l'entrevista CASH (Comprehensive Assessment of Symptoms and History interview), obtenen cinc agrupacions factorials que corresponen a: trastorn de pensament i idees de control aliè com a primer factor, al·lucinacions auditives i veus que comenten i conversen com a segon factor, idees de persecució i de referència com a tercer factor, idees delirants somàtiques i al·lucinacions cenestèsiques i olfàctòries com a quart factor i deliris de grandiositat, religiosos i al·lucinacions visuals en el cinquè factor.

Si tenim en compte que l'anàlisi factorial en aquest darrer estudi està fet sobre tota la simptomatologia positiva recollida mitjançant la CASH, i prescindim doncs dels símptomes sensoperceptius i ens quedem amb els delirants, veiem que els factors que s'obtenen també són pràcticament els mateixos que els nostres: alienació-control, paranoïde i afectius (també perden els deliris de gelosia i culpa per baixa freqüència de presentació), excepte pel fet que els deliris de control, que en la nostra anàlisi apareixen en el factor paranoïde, en l'estudi esmentat apareixen en el factor de trastorns de pensament (alienació). Això, tal com hem comentat anteriorment, pensem que podria ser degut a una diferència de criteris a l'hora de valorar el contingut dels deliris de control: si bé en aquest treball es fa una clara referència al fet que són deliris de control aliè, podria ser que en la nostra mostra els diferents investigadors hagin valorat les idees de control com a referides a una sensació de vigilància per part d'altres en sentit paranoïde a més dels continguts de passivitat corporal. També cal tenir en compte que el pes factorial dels deliris de control en el grup paranoïde no és tan alt i també saturen de manera important al factor d'alienació. Així doncs, a la nostra mostra aquests deliris són de característiques mixtes en

---

---

ambdós factors, sigui per la manera que ha estat recollida aquesta informació o bé per les característiques intrínseques d'aquest tipus de deliris.

El fet més important, però, és que un dels factors en el nostre grup (els dels trastorns del pensament, o d'influència, que en diem d'alienació pel seu component d'intervenció aliena), com el grup de trastorns del pensament i control dels estudis abans esmentats (329, 504) (sense tenir en compte el factor d'al·lucinacions auditives i veus que comenten i conversen) contenen part dels símptomes delirants bàsics presents en el conjunt de símptomes de primer rang definits per Kurt Schneider (74).

El factor de deliris de control aliè i influència o de pensament (alienació per a nosaltres) ja s'havia estudiat associat al factor d'al·lucinacions auditives i veus que comenten i/o conversen prèviament en altres treballs en què es buscava diferenciar en subgrups els símptomes de primer rang definits per Kurt Schneider (505). Nosaltres trobem una clara associació entre els deliris d'alienació tal com els hem descrit prèviament i les veus que comenten i conversen. Aquests subtipus de continguts delirants queden definits i diferenciats de la resta, i amb una associació diferent dels altres, amb alguns tipus d'al·lucinacions auditives com és el cas de les veus que comenten i conversen. Aquesta forta relació entre els deliris d'influència (alienació) i aquest subtipus d'al·lucinacions auditives determina que podrien formar part del mateix fenotip de símptomes psicòtics positius. Així, mentre que en els símptomes de primer rang hi entren les al·lucinacions auditives junt amb les veus que comenten i conversen, en el nostre estudi només es registra una associació d'aquest grup de deliris aquests darrer tipus d'alteracions sensorceptives, deixant fora del model la resta d'al·lucinacions auditives.

Tot i que, com ja s'ha comentat anteriorment al marc teòric, el concepte de símptomes de primer rang podria ja no ser tan rellevant per al diagnòstic de l'esquizofrènia per la seva baixa especificitat (381, 388, 505, 506), creiem que és necessari i oportú tenir un clúster ben definit de símptomes per a intentar entendre els seus mecanismes fisiopatogènics, i el grup de deliris referits a influència aliena com són els deliris de pensament (alienació) pensem que reuneix aquestes condicions. Tal com dèiem al principi d'aquesta secció, diferents tipus de deliris segons el contingut poden reflectir diferents processos psicològics, i aquests són un tipus de deliris molt ben definits, útils per a buscar-ne el procés cognitiu que el caracteritza i, per tant, també el seu substrat neuroanatòmic.

---

### **3. Distribució per fenotips**

En la nostra mostra gairebé tots els pacients (un 95%) tindrien deliris del fenotip paranoide, i a més a més, d'aquests, un 10,3% serien paranoides "purs" (només amb deliris d'aquest fenotip), un 12,4 % tindrien deliris del grup o fenotip d'alienació junt amb els de fenotip paranoide, un 28,27% compartirien deliris del grup afectiu/estrany junt amb els paranoides i finalment, un 48'5% compartirien, dins d'aquest grup, deliris de tots tres grups, tal com ja s'ha pogut veure a la taula 26.

Altres estudis revisats obtenen també resultats similars pel que fa als subgrups paranoides i afectius: un 80% de deliris de persecució (que correspondria al tipus paranoide de la nostra anàlisi) i entre un 25-50% dels de grandiositat (que correspondria al nostre grup d'afectius/estanyats) de les persones amb diagnòstic d'esquizofrènia (503). Aquests mateixos autors assenyalen que aquests són dos fenotips que poden concórrer en els pacients amb esquizofrènia.

En base als resultats i d'acord amb aquests altres estudis, es veu que els diferents fenotips delirants poden ser simultanis en un mateix pacient. És a dir, en la nostra mostra gairebé tots els pacients presentarien fenotip paranoide, i una part d'ells presentarien el fenotip deliris d'alienació de forma conjunta amb el fenotip paranoide i una altra part deliris afectius/estranyats de forma conjunta amb els paranoides. Deliris només d'alienació i afectius/estranyats són pocs (4 pacients) en la nostra mostra. Però en canvi dins del grup paranoide, gairebé la meitat dels pacients (48,5%) comparteixen tots tres tipus de fenotips delirants. Els fenotips queden ben establerts però poden concórrer en un mateix pacient. Cal destacar que en la nostra mostra probablement el fenotip paranoide està sobredimensionat degut a que inclou els deliris de control que en altres estudis formen part del fenotip d'alienació.

Es podria teoritzar amb la possibilitat de que cada fenotip delirant expressi una alteració d'una àrea cerebral específica, que pot ser secundària a una lesió o dany degut a un dèficit o una sobreexpressió d'aquesta àrea. Hi ha hagut autors que ja han definit circuits cerebrals específics per als diferents deliris en concret segons el seu contingut (circuits relacionats amb el salience, amb l'agència i amb la por, que correspondrien a deliris de referència, de control aliè i de persecució respectivament, tal com es veu al marc teòric) (289). Per altra banda, altres estudis previs han descrit que els deliris del grup paranoide són deguts eminentment a lesions frontals i temporals tot i que poden ser expressió d'una

---

---

alteració de circuits a nivell cerebral més amplis (507) i, per altra banda, la literatura ha associat els símptomes de primer rang de Schneider (i que en la nostra mostra correspondria al fenotip alienació), amb alteracions a nivell frontal i parietal (508, 509). En els deliris de característiques afectives podem pensar en lesions d'altres tipus i hi ha estudis que indiquen disfuncions en les xarxes fronto/occipitals i del mode per defecte anterior/prefrontal (510) compartides per pacients esquizofrèncics i bipolars. Així doncs, de la mateixa manera que coexisteixen aquestes agrupacions de símptomes delirants en un mateix malalt, també podrien coexistir les diferents alteracions a nivell estructural i funcional, generadores d'aquests símptomes, donant lloc a la gran heterogeneïtat clínica present en l'esquizofrènia.

Per altra banda, la característica distribució dels fenotips delirants abans descrita podria fer pensar en l'existència d'una progressió en el nombre de símptomes en l'esquizofrènia. Així, en la nostra mostra, gairebé tots els pacients tenen d'entrada símptomes delirants del fenotip paranoide (un 95,4% tenen algun deliri del grup paranoide) i es podria hipotetitzar que això és degut a que les lesions o alteracions pròpies del trastorn passen primer en un nivell estructural i funcional on la traducció en símptomes seria la pròpia d'aquest grup (a nivell frontal-temporal?) i després, de forma esglaonada o progressiva, a mesura que el trastorn s'agreuja d'acord amb un avanç de l'alteració cerebral, un cop establerts els deliris paranoides es van conformant els deliris de característiques més afectives (els segons més freqüents en els nostres pacients els afectius) i finalment els d'alienació, en una progressió cap a "pitjor" (figura 4). Per altra banda, seguint a nivell teòric, també es podria fer la hipòtesi que la progressió de la disfunció cerebral s'assimila més a una ramificació (figura 5), en què des de lesions pròpies del fenotip de deliris paranoides es progressa cap lesions pròpies del fenotip de deliris afectius/estranyes perquè l'alteració progressa cap a les àrees en què el dany es manifestaria fenomenològicament així, i serien aquells pacients amb vulnerabilitat cap a la clínica afectiva (és a dir aquells pacients d'entrada paranoides passarien a fer deliris del grup altres per aquest component afectiu) o bé es progressa cap a lesions pròpies dels deliris d'alienació, un altre fenotip delirant dins de l'esquizofrènia, perquè la lesió progressa cap a les àrees de les que el dany generaria els símptomes relacionats amb el control extern de les pròpies accions.

Però els estudis indiquen que el tipus de deliris segons el contingut es mantenen constants durant el curs de la malaltia (511) i a cada recaiguda no es veu a nivell clínic aquesta

---

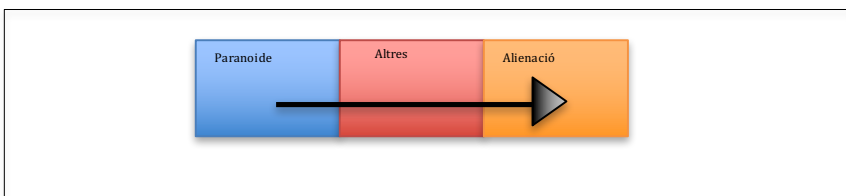
## DISCUSSIÓ

“progressió” des de deliris paranoides cap a d’altres tipus. Si n’hi ha d’un tipus es mantenen, i si n’hi ha de dos o més, també solen persistir.

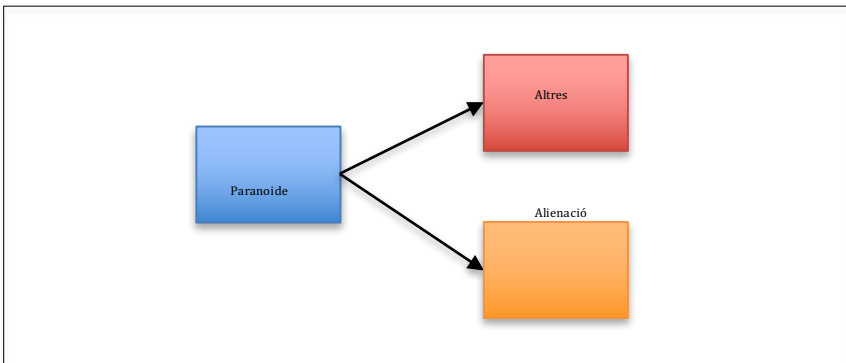
Això podria fer pensar i teoritzar també sobre lesions d’entrada independents que, per proximitat, s’influencien a través de circuits també alterats o que intenten compensar les diferents alteracions en les diferents àrees (421, 422, 425) (figura 6, figura 7).

Totes elles són possibles explicacions teòriques que sorgeixen de veure com els diferents fenotips delirants coexisteixen i se sobreposen en els diferents malalts (mentre que en altres no es presenten).

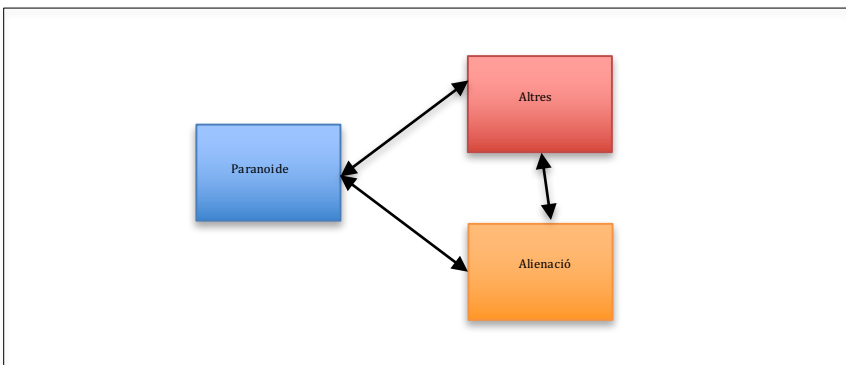
**Figura 4:**

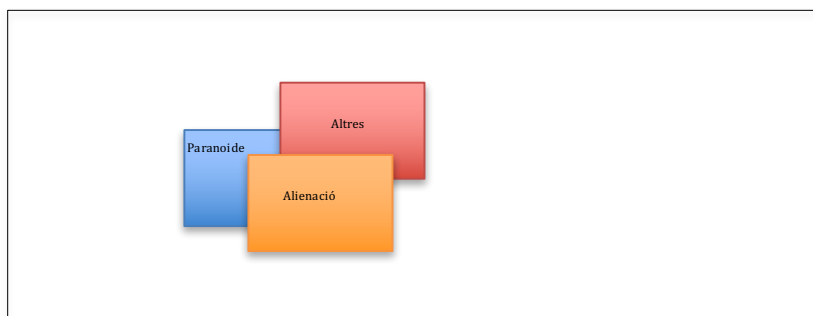


**Figura 5:**



**Figura 6:**



**Figura 7:**

Ús fenotip alienació i assimilació amb símptomes primer rang K Schneider

Per a aquest treball s'ha agafat com a grup d'estudi aquell que inclou els malalts amb el fenotip de deliris d'alienació (amb o sense altres deliris dels grups paranoide o del grup altres) ja que seria el grup més homogeni i diferenciat pel que fa als deliris (tots són deliris relacionats amb alteracions en l'agencialitat) i que ja quedaven explicats com a deliris de primer rang per Schneider (a la literatura alemanya correspondrien a l'Ichstörungen o trastorns del jo, terme que com ja s'ha dit anteriorment és de difícil traducció) i que s'han descrit com a més característics de l'esquizofrènia i que d'alguna manera serien representatius d'una major gravetat clínica, ben delimitada. De fet, el mateix Kurt Schneider deia que la presència d'un sol d'aquests símptomes ja era fortament suggestiu d'esquizofrènia i postulava que podria ser simptomatològicament suficient per al diagnòstic (74). Estudis posteriors sobre la sensibilitat d'aquests símptomes en el diagnòstic d'esquizofrènia, no reportaven el nombre de símptomes que eren requerits per a aquest diagnòstic (381). Aquest mateix estudi assenyalava un 57% de sensibilitat dels símptomes de primer rang de Kurt Schneider per a distingir l'esquizofrènia d'altres diagnòstics i una especificitat del 81,4%.

Pel que fa als símptomes de primer rang, doncs, es pot dir que actualment hi ha cert consens entre els psicopatòlegs en que representen l'essència de l'esquizofrènia i que aquesta essència és alguna cosa relacionada amb una experiència del jo alterada (384). Alguns autors (383) proposaven que tots els símptomes de primer rang podrien entrar dins d'aquest concepte, tot i que és evident que les al·lucinacions auditives i la percepció delirant no hi entrarien. Així, set dels onze símptomes de primer rang caracteritzats per Mellor (veure taula 3) (383) impliquen una manca de "joietat" (de nou, difícil de traduir, en anglès seria "lack of myness"), una intervenció d'alguna cosa que "no sóc jo", una alteració de l'agencialitat dels actes o una intervenció aliena sobre els processos del jo. El

fenotip d'alienació que queda descrit a través de l'anàlisi factorial en aquest treball està format, pel que fa al seu contingut, exclusivament per aquest tipus de deliris que fan referència a una manca de "concreció" del jo, i això és el que el permet diferenciar-lo i caracteritzar-lo com a ben definit i delimitat, útil per a utilitzar-lo com a grup comparador i per a buscar-ne el correlat neuroanatòmic. Recordem que en altres estudis realitzats directament amb els símptomes delirants en pacients amb esquizofrènia (329), aquest grup també quedava clarament diferenciat factorialment dels altres. I que en una anàlisi factorial en què s'inclouen tots els símptomes de primer rang (504), s'obtenien dos factors: un que estaria format pels trastorns del contingut del pensament d'alienació, i l'altre per les al·lucinacions auditives. El nostre treball, com es veurà més endavant, demostra que els deliris d'alienació tenen una estreta relació amb les al·lucinacions auditives però només amb les veus que conversen/comenten i no amb els altres tipus. Així doncs, l'estadística ens permet avalar, en part, les relacions que hi ha entre els diferents símptomes de primer rang i que formen part d'un fenotip específic de símptomes positius.

En la nostra mostra, aquest fenotip correspon a 91 pacients, un 59,9% del total. Ens interessa diferenciar aquest grup de pacients en què s'expressa aquest fenotip respecte als que no l'expressen per, a través de la comparació de les seves diferències psicopatològiques i neuropsicològiques, poder trobar també el correlat cerebral que el caracteritza i que alhora en permet la coexistència amb els altres fenotips.

#### **4. Característiques diferencials fenotips delirants alienació versus no alienació**

A l'hora de caracteritzar el fenotip delirant d'alienació, comparem el grup de pacients que presentaven algun símptoma d'aquest grup respecte aquells que no en presentaven cap.

##### **4.1 Comparació variables psicopatològiques**

En la nostra mostra s'observa, en l'anàlisi bivariant, que les dues variables que més diferencien els dos grups són les puntuacions de les escales de gravetat i les al·lucinacions auditives.

---

*Puntuacions escales*

El grup de pacients amb presència de fenotip de deliris d'alienació (un o més símptomes del grup amb coexistència o no dels altres fenotips delirants) respecte els que no tenen aquest fenotip delirant, veiem pels resultats que són pacients de forma significativa més joves, en què la malaltia també comença abans (21 anys vs 23 anys) i amb més gravetat del símptomes positius (puntuacions de PANSS positiva i total significativament més elevades) i en què la gravetat de les al·lucinacions, els deliris i dels trastorns formals del pensament també és significativament més elevada que la del grup sense deliris del fenotip d'alienació. Aquesta major gravetat en l'escala de símptomes positius té molta lògica donada l'associació que hi ha en el fenotip d'alienació amb les al·lucinacions auditives, cosa que comporta que aquests malalts obtinguin una major puntuació en aquesta subescala. També tenen puntuacions significativament més elevades a l'escala de Young: podria ser explicat pel fet que aquest fenotip presenta més alteracions de la conducta, major desorganització, però si bé les puntuacions en aquesta subescala sí són majors per al fenotip d'alienació, aquesta diferència no és significativa.

La major gravetat d'aquest grup de pacients, tal com s'ha dit en l'inici d'aquesta discussió, entenent gravetat no tant com una major presència de símptomes com per una major traducció conductual dels símptomes, fa pensar en una possible major disfunció a nivell cerebral, que també quedaria reflectida en un inici més precoç de la malaltia (o en tot cas dels símptomes). Coneixent la teoria de la poda neuronal dins de la teoria del neurodesenvolupament del trastorn esquizofrènic (512, 513, 514), es podria hipotetitzar que l'efecte d'aquesta poda podria expressar-se de forma més greu en pacients amb alteracions en àrees que determinen la possible aparició d'aquests deliris? Podríem plantejar dues hipòtesis: o bé hi ha una poda selectiva que permet explicar els diferents fenotips, o bé hi ha una major gravetat de la poda, cosa que comportaria un major nombre de símptomes psicòtics. Els nostres resultats donen suport més aquesta darrera hipòtesi, donat que en la major part de malalts es presenta una base paranoide a la que s'hi afegeixen els altres fenotips. Per altra banda, al nostre fenotip l'edat d'inici de la malaltia és significativament més precoç que en el grup no alienació, i els símptomes negatius, tot i que no de forma significativa, sí estan més representats en el nostre fenotip. Quedaria per demostrar si la major gravetat de la poda comportaria un inici més precoç de la malaltia i si tenen més associació amb els símptomes negatius com a característica principal de la teoria del neurodesenvolupament (515, 516).



Malgrat que en l'anàlisi bivariant hi ha una associació clara entre els deliris d'alineació i les al·lucinacions auditives i les veus que comenten/conversen, el multivariant ens demostra que la relació només és a expenses d'aquestes últimes al·lucinacions auditives. Això fa pensar que una possible associació entre els diferents tipus d'al·lucinacions auditives és el que determina que en el bivariant es registri una associació d'ambdós tipus d'al·lucinacions. Així mateix, no registrem cap relació entre el fenotip d'alineació i altres tipus d'al·lucinacions com són les cenestèsiques i les olfactives.

Per una banda, mentre que els deliris del nostre fenotip d'alienació, serien, tal com queden definits en els símptomes de primer rang, un subgrup de deliris en què el mecanisme que estaria afectat seria el de la manca d'identificació del jo, per altra banda, les al·lucinacions auditives (amb les veus que comenten i conversen) pròpies dels deliris de primer rang si bé no s'explicarien per alguns autors directament com a relacionats amb alteracions de la percepció del jo (384), sí que estarien relacionats amb una alteració en la disposició espacial: allò que hauria d'estar "dins de la ment" ja no hi és i està projectat fora. Així, en una formulació de les al·lucinacions auditives prèvia (517) es parlava que aquestes eren fragments preconscients de pensament que se'ls donava presència de forma prematura, cosa que aniria en consonància amb aquesta disposició espacial alterada, i treballs recents (518) han demostrat que les persones amb esquizofrènia que experimenten al·lucinacions auditives confonen espai extern i intern, com si els límits entre ambdós fossin porosos. Hi hauria, doncs, en l'esquizofrènia, també un sentit de l'espai alterat, una dificultat en delimitar on està el "jo" intern respecte el que és extern. Es podria dir que ambdós tipus de símptomes, deliris d'alienació i al·lucinacions en forma de veus que comenten/conversen, podrien tenir uns mecanismes fisiopatogènics comuns en els que intervindria el mecanisme d'agencialitat. Així doncs, els nostres resultats determinen que les al·lucinacions auditives en forma de veus que comenten/conversen poden tenir mecanismes fisiopatogènics diferents que la resta d'al·lucinacions auditives. De cara al futur, els estudis de les al·lucinacions auditives, hauran de tenir en compte aquestes diferències.

En aquest sentit, les al·lucinacions auditives pròpies dels símptomes de primer rang, així com les idees delirants d'alienació, s'haurien lligat també, doncs, amb processos del jo alterats (519, 520). La recerca referida als possible mecanismes subjacents a l'aparició d'aquestes al·lucinacions suggereixen que les anomalies cerebrals responsables de la seva aparició podrien ser aquelles relacionades amb la producció de la parla i la seva

---

---

monitorització (521, 522) i també amb dèficits en models directes (*forward models*) com ara dèficits en la capacitat de comparar les conseqüències sensorials predites de les accions intentades per un mateix i els esdeveniments sensorials reals. Tot això estaria en el context del que ja hem anomenat prèviament una “autonitorització anormal” (523), en què un deteriorament en la capacitat d’identificar-se a un mateix com a la font de la parla provoca que el discurs intern sigui confós amb una parla que prové de l’exterior (519, 524). La manca de capacitat per a reconèixer el pensament o el llenguatge com a propi pot conduir a que hi hagi una inhibició inadequada de les associacions verbals, cosa que provocaria les al·lucinacions auditives (522).

Tenint en compte tot això, s’entén hi hagi una associació clara entre la presència d’aquests tipus de deliris i al·lucinacions als símptomes de primer rang, i que això es repeteixi en la nostra mostra, perquè ambdós són símptomes que es basen en una alteració de com s’experimenten les pròpies sensacions: com si no ho fossin, és a dir, com si fossin de producció aliena.

Tot i així, hi ha estudis que, en separar els dos tipus de símptomes (els deliris d’influència o alienació i les al·lucinacions auditives) en factors diferents dins dels símptomes de primer rang, consideren la possibilitat que ambdós grups estiguin associats a anormalitats cognitives específiques però relacionades i així, mentre que les alteracions cognitives pròpies de les al·lucinacions serien les relacionades amb la producció del llenguatge combinades amb auto processos de reconeixement alterats (519, 520, 521, 524), en el cas dels deliris dels símptomes de primer rang hi podria haver dèficits a l’hora de pre-representar estats mentals propis i de l’altra gent, combinat amb dificultats en diferenciar de forma acurada entre què és un mateix (el propi jo) i què és els altres (525).

#### **4.2 Comparació variables neuropsicològiques**

Tal com s’ha dit abastament en aquest treball, els fenòmens (símptomes) manifestats en els pacients amb esquizofrènia han de ser reflex d’alteracions específiques a nivell cerebral. Una delimitació d’aquests símptomes segons el seu contingut o manera d’expressar-se en subgrups característics haurien de permetre valorar les àrees cerebrals afectades o les connexions entre àrees que els generen. Malgrat la crítica que es pot fer en associar proves neuropsicològiques amb àrees cerebrals concretes, diferents estudis neuropsicològics en patologies cerebrals localitzades en àrees específiques (526, 527) ens avalen en aquest intent de conèixer la topografia cerebral relacionada amb símptomes

---

psicòtics específics en base als resultats neuropsicològics. Partim de la base que en moltes funcions cerebrals intervenen diferents àrees, però també és veritat que no totes elles amb la mateixa intensitat, pel que els resultats neuropsicològics ens poden donar informació sobre possibles relacions entre àrees cerebrals i el tipus de símptomes psicòtics. És en aquest sentit que en aquest treball s'utilitza la valoració neuropsicològica, per tal de detectar alteracions cognitives específiques que s'associïn també amb els fenòmens delirants delimitats.

Abans de començar la discussió específica de les dades obtingudes a través de la valoració neuropsicològica en el nostre treball, però, cal fer unes apreciacions prèvies que permetin estructurar la discussió, i que tenen a veure amb la justificació de l'ús d'aquestes proves en la recerca d'aquesta associació.

### *Ús WAIS*

Així, el deteriorament cognitiu és reconegut com una característica central de l'esquizofrènia (6). Sabem que els dèficits en l'atenció, la memòria de treball, la funció executiva i la velocitat de processament són més habituals en pacients amb la malaltia que en la població control, i aquests dèficits són reflex d'una vulnerabilitat neurològica inherent a la malaltia que són presents prèviament a l'inici del trastorn, que es mantenen estables en el temps, que persisteixen quan els símptomes de la malaltia millora i que estan associats a disfuncions dels lòbuls frontal i temporal medial (528). I també sabem que el funcionament cognitiu pot ser més precís que la neurobiologia (neuroimatge, marcadors genètics, biomarcadors) a l'hora de distingir els pacients amb esquizofrènia dels subjectes sans (6, 529).

Són un exemple d'això els estudis sobre la funció executiva dels pacients amb esquizofrènia, funció relacionada amb les estructures del lòbul frontal i que afecta l'atenció dirigida i la inhibició, el maneig de tasques, la planificació, el control i la memòria de treball (530), i que sabem està relacionada amb els símptomes negatius i deficitaris (531), els trastorns formals del pensament (532) i la recuperació funcional (533). Gràcies a això entenem que el lòbul frontal estaria doncs relacionat amb la psicopatologia de l'esquizofrènia, però també sabem que les alteracions funcionals en el trastorn no són exclusives d'aquesta àrea cerebral i que la funció executiva requereix també de la cooperació d'estructures de fora dels lòbuls frontals (534). En aquest treball s'intenta associar les alteracions cognitives segons el fenotip delirant i el seu correlat estructural, a

---

través de les diferents proves neuropsicològiques de les que es poden inferir disfuncions en àrees topogràfiques cerebrals concretes, que poden no ser exclusivament frontals.

Tal com s'ha dit una mica més amunt, ja s'han associat prèviament, doncs, alteracions clíniques específiques amb disfuncions neurocognitives, i un dels instruments més utilitzats per a la seva valoració ha estat el WAIS. Així, en un estudi (527) es descriuen a través dels subtests del WAIS IV, diferents casos amb lesions cerebrals específiques, els seus correlats clínics i les alteracions qualitatives presents en aquests subtests. Hi ha una relació, o un correlat cognitiu clar en cadascuna de les manifestacions clíniques estudiades per aquests autors. La utilització dels subtests del WAIS per a relacionar alteracions a nivell neuropsicològic amb característiques clíniques en pacients amb esquizofrènia estaria en aquest sentit justificat, ja que el correlat biològic esperable en les alteracions de connectivitat entre les àrees afectades a cada nivell en aquest trastorn haurien de poder ser constatades per canvis a nivell de rendiment cognitiu, tal com passa amb les lesions neurològiques específiques.

També tal com ja s'ha descrit prèviament en aquesta treball, el WAIS ens permet fer una valoració general de la comprensió verbal, el raonament perceptiu, la memòria de treball i la velocitat de processament, i durant tot aquest temps s'ha fet servir àmpliament per a explorar l'habilitat cognitiva de l'esquizofrènia. A través d'aquest instrument, per exemple, s'ha detectat un patró particular de deteriorament cognitiu que sobretot afecta a la velocitat de processament, seguit de la memòria de treball i l'organització perceptual (535, 536, 537).

#### *Correlació símptomes i proves neuropsicològiques*

En aquesta tesi es pretenia valorar a través dels diferents subtests del WAIS les possibles alteracions cognitives associades als diferents subgrups fenotípics delirants obtinguts per la distribució factorial dels deliris, i més concretament, del fenotip anomenat d'alienació (que té similituds evidents amb els símptomes de primer rang de Kurt Schneider) respecte aquells pacients que no presenten aquest fenotip).

De la mateixa manera que, com s'ha descrit anteriorment, s'ha trobat un correlat entre les alteracions neurocognitives i àrees afectades a nivell cerebral amb molts símptomes psicòtics (sobretot els que fan referència als símptomes negatius i de recuperació funcional) (531), també ha de ser possible que n'hi hagi per als símptomes psicòtics

---

positius (ja en coneixem per als trastorns formals del pensament) (532) i en concret per als símptomes delirants, objectiu d'estudi.

Hi ha estudis que han correlacionat símptomes delirants amb anormalitats funcionals i estructurals específiques. Així, Frith et al (2000) ja relacionaven els deliris de control amb una desconexió entre les regions frontals del cervell, que és on s'inicien les accions, i les regions parietals que és on es representen els estats predits i reals de les extremitats, a través d'una hiperactivitat en aquestes regions (538), i en estudis de connectivitat també s'ha relacionat la presència de simptomatologia delirant i la presència d'alteracions en la xarxa o circuit en mode de dèficit (contrari a la xarxa executiva central) que s'activa durant els estats de repòs, i ja comentat en una secció específica del marc teòric en aquesta tesi. Així un estudi troba que la via funcional principal alterada en pacients amb esquizofrènia correspon a la xarxa anomenada de dèficit i als components parietals del còrtex mig i del sistema de neurones mirall, que està implicat amb el processament del jo (*self*, que, tal com ja s'ha comentat, tindria a veure amb els deliris d'alienació) i altres funcions sensorials, cognitives i executives, i que això correlaciona amb la durada de la malaltia i la gravetat dels símptomes (539). L'estudi dels símptomes positius en aquest darrer treball, però, està fet només a través de la seva gravetat valorada a través de la PANSS (539). Per altra banda, hi ha altres estudis que troben una relació entre els símptomes positius en general i, en particular, la ideació paranoide de persecució, amb el còrtex prefrontal medial, l'amígdala i la regió de l'hipocamp (540). És coneguda la teoria de la hipofrontalitat com a un dels mecanismes fisiopatogènics de l'esquizofrènia i la seva connexió amb dèficits en la funció executiva (541, 542, 543): les relacions entre la disfunció prefrontal medial (sobretot la seva hipoactivació) (425, 544, 545) i els continguts paranoides dels deliris fan pensar que aquests formen part de l'estructura patoplàstica primària del trastorn, cosa que permet justificar que la majoria dels nostres malalts tinguin el fenotip delirant paranoide.

També s'han relacionat molts deliris monotemàtics (Capgras, somatoparafrènia), amb lesions específiques del cervell, observables després de trastorns vasculars o traumàtics objectivables (546). Així el deliri de Capgras sol presentar-se en lesions específiques d'una regió del lòbul frontal dret junt amb una desconexió del sistema de reconeixement de cares en el cervell des del sistema nerviós autonòmic (547). Aquest deliri, junt amb altres deliris i altres símptomes positius, es pot presentar a l'esquizofrènia, pel que es pot deduir que hi ha d'haver alteracions a aquests dos nivells quan es presenta en els pacients amb esquizofrènia (175). En aquest mateix sentit, es teoritza que les alteracions dretes a nivell

---

---

frontal generen una hiperactivitat compensadora en àrees de l'hemisferi esquerre en mancar la capacitat controladora referida al propi jo, a la memòria i a la realitat del lòbul dret, cosa que condueix a explicacions excessives i falses per part de l'esquerre (163). Com diu Devinsky (2009) "els deliris resulten de lesions a l'hemisferi dret però és l'hemisferi esquerre el que delira". L'hemisferi dret, doncs, dóna tota una sèrie de sensacions i percepcions que l'hemisferi esquerre converteix en deliris amb uns continguts determinats que depenen de la informació que prové del dret.

*Síntomes de primer rang i alteracions en àrees específiques (disfuncions parietal)*

L'anàlisi factorial que hem portat a terme, amb un dels factors que identifica clarament els deliris d'alineació, i l'elevada associació entre aquest tipus de deliris amb les al·lucinacions auditives manifestades en forma de veus que comenten i conversen, permet pensar que el nostre fenotip dels símptomes psicòtics positius s'identifica amb els símptomes de primer rang de Kurt Schneider.

Com ja s'ha dit, determinats grups de símptomes psicòtics podrien ser explicats per patrons d'anormalitats cerebrals específiques. La presència de símptomes de primer rang s'ha associat amb anormalitats cognitives com ara dèficits en l'automonotorització i en l'experiència de l'agència, cosa que suggereix l'existència de disfuncions de la xarxa neural específiques que podrien causar aquests símptomes (538). Una de les més estudiades és l'associació d'alteracions al parietal dret i la presència d'aquests símptomes de primer rang.

Així, s'ha proposat que els símptomes de primer rang de Kurt Schneider, la presència dels quals ha significat la inclusió de criteris per les alteracions del sentit del jo (o de l'agència), tenen una localització regional cerebral específica. Christopher Frith, l'any 2000, parlava dels símptomes de primer rang com el paradigma de les anormalitats en la consciència de l'acció (*awareness of action*), de manera que aquests símptomes reflectirien una monitorització o control intern alterat de les intencions i accions per part de sistemes sensorials alterats. Aquesta alteració s'ha hipotetitzat que és deguda a anormalitats en el sistema d'automonitorització, i que el circuit neural sobre el que reposaria inclouria el lòbul parietal inferior com a regió més important subjacent (538).

Els estudis estructurals de neuroimatge suggereixen que aquests símptomes podrien estar particularment localitzats a les regions parietals dretes (548). Així, a nivell estructural hi ha estudis que descriuen reduccions del volum cortical en l'associació de parietal i frontal

---

en pacients amb deliris de passivitat (que formen part dels símptomes de primer rang) (508), o reduccions del gruix cortical del lòbul parietal inferior en pacients amb esquizofrènia que presentaven símptomes de primer rang sense tractament farmacològic (509). Per altra banda, un estudi postmortem de pacients amb esquizofrènia, si bé no va trobar canvis significatius en el volum del lòbul parietal inferior, sí va trobar que el seu gyrus angular era més prim que el gyrus supramarginal degut a una diferència bàsicament de les capes més baixes, de manera que podien associar l'esquizofrènia amb canvis anatòmics petits en el lòbul parietal inferior amb certa asimetria entre hemisferis (superior en l'hemisferi esquerre) (549), tot i que en aquest estudi no especificaven símptomes psicòtics determinats amb aquestes alteracions anatòmiques.

Per altra banda, hi ha estudis funcionals que han mostrat mitjançant RMN una hiperactivació del lòbul parietal inferior dret (550), un augment en el flux de sang a través de PET (551) i un augment del poder espectral de la taxa de freqüència gamma en l'electrografia d'alta resolució (552) en la regió del parietal dret de malalts amb símptomes de primer rang.

Tot i així, malgrat que s'ha demostrat que hi ha una relació clara entre símptomes de primer rang i una disfunció del parietal dret, queda per demostrar si es pot generalitzar a tots els símptomes de primer rang o només és específic d'un tipus d'ells. Sobre aquesta base, i sense la possibilitat de tenir estudis estructurals o funcionals amb neuroimatge, la nostra discussió s'ha de centrar en els resultats a nivell neuropsicològic: en aquest sentit ja s'ha parlat prèviament dels correlats neurocognitius trobats a la literatura en relació a l'automonitorització (538, 553).

Tot i l'evidència prèvia de lesions o alteracions a parietal dret, però, molts pacients amb esquizofrènia tenen també altres dèficits importants en moltes tasques cognitives relacionades amb el parietal esquerre, com són les referides a la praxis, la comprensió verbal i la memòria de treball verbal. Així, s'ha comunicat que l'habilitat de controlar i reconèixer el propi pensament, que està alterada en pacients amb esquizofrènia amb al·lucinacions auditives, podria recaure en xarxes fronto-parietals de l'hemisferi esquerre (554). El fet de trobar alteracions en ambdós hemisferis pot fer pensar en què molt probablement hi hagi una complementarietat en els dèficits del còrtex d'associació entre ambdós lòbuls parietals, que podrien ser reflex d'una hiperactivació del còrtex parietal dret compensant la hipoactivació del parietal esquerre (que generaria els dèficits de la memòria de treball auditiva).

---

---

Per altra banda, com ja s'ha dit, es pensa que els dèficits de control executiu en malalts amb esquizofrènia resulten d'anomalies del lòbul frontal (528), i també se sap que les regions del còrtex prefrontal estan molt connectades amb les regions del còrtex parietal (555). Així, si el còrtex prefrontal depèn d'inputs que arriben des del còrtex parietal per tal de realitzar les funcions del control executiu, llavors una disfunció del còrtex parietal podria proveir d'inputs alterats al còrtex prefrontal que a la seva vegada influiria sobre el control executiu (555).

Tot i que els models per explicar els dèficits cognitius en l'esquizofrènia han implicat bàsicament sempre els còrtex frontal i temporal (528, 556), seguint els autors anteriors podem veure que una disfunció parietal podria ajudar a explicar també models d'esquizofrènia amb un rang més ampli de dèficits cognitius. Les alteracions en l'esquizofrènia estarien esteses a diferents àrees cerebrals, i una d'elles implicaria els símptomes coneguts com a de primer rang, que fan referència a l'automonitorització i idees de control extern, referits a l'agencialitat en les accions. Així doncs, segons les diferents àrees implicades es podrien donar fenotips específics de símptomes positius.

#### *Variables associades i alteracions en àrees específiques*

Anant ja als resultats de les proves neuropsicològiques en la nostra mostra, pel que fa als resultats obtinguts en l'anàlisi bivariant, comparant el grup de pacients amb fenotip d'alienació i el grup de pacients sense aquest fenotip, en aquest primer grup s'obtenien puntuacions significativament més baixes que el grup no alienació en els subtests de les semblances, de l'aritmètica, de les matrius i dels dígit. Els dos primers subtests estan inclosos en la valoració del rendiment verbal (el primer forma part junt amb tres subtest més de l'índex "comprensió" i l'altre forma part de l'índex "memòria de treball"), mentre que els dos segons al rendiment (un d'ells a l'índex "organització perceptiva" i el darrer a l'índex "velocitat de processament"), cosa que faria pensar en un deteriorament cognitiu en aquestes àrees més important en aquest fenotip delirant. Quan es comparen els quatre índexs, però, no s'objectiven diferències significatives entre grups.

Quan es fa la regressió logística incloent totes les variables amb el mètode condicional cap enrere com a estratègia exploratòria per obtenir les variables associades al fenotip delirant d'alienació, es veu una associació significativa entre les puntuacions de les proves del WAIS dels cubs, historietes, semblances, aritmètica i vocabulari. El malalts amb el fenotip d'estudi obtenen unes puntuacions més elevades en les proves dels cubs i el

---



---

vocabulari i puntuacions més baixes en les proves de les historietes (ordenació de làmines), semblances i aritmètica respecte el fenotip no alienació, a banda de les al·lucinacions de veus que comenten i conversen, que també tenen una associació directa amb el fenotip d'alienació (tots ells descrits com a símptomes de primer rang per Kurt Schneider). La inclusió en el model de les al·lucinacions en forma de veus que comenten i veus que conversen és necessari per a poder determinar quines proves neuropsicològiques s'associen als deliris d'alienació de manera independent a aquest tipus d'al·lucinació, tenint en compte la forta associació que hi ha entre ambdós tipus de fenòmens psicopatològics.

Per la revisió prèvia de la literatura que relaciona alteracions estructurals i localització de dèficits cognitius per a les proves neuropsicològiques que s'associen al nostre grup d'estudi (526, 557, 558), sabem que la prova del WAIS corresponent al disseny amb cubs, que com s'ha descrit al capítol de metodologia és un test de viso-construcció dins de l'índex d'organització perceptiva, sol veure's associat a alteracions parietals tant dretes com esquerres (les lesions esquerres mostren dificultat en la identificació dels detalls interns del disseny i els pacients amb lesions esquerres mostren alterada la conceptualització viso espacial del disseny) però és un test que valora sobretot la funció parietal dreta (lesions a hemisferi dret afecten més els resultats del test que lesions a hemisferi esquerre) (491, 492, 526). Pel que fa al test de vocabulari, prova utilitzada per a l'estimació dels nivells premòrbids d'intel·ligència i que forma part del domini de la comprensió verbal, és particularment sensible a lesions de l'hemisferi esquerre, i sobretot del lòbul temporal (491, 492, 557). Pel que fa al subtest d'ordenació de làmines (historietes), del domini cognitiu de la velocitat de processament, valoraria sobretot la funció temporal dreta (una puntuació baixa sol associar-se a una lesió a aquest nivell) tot i que també els pacients amb lesió frontal solen mostrar un baix rendiment degut a que tenen tendència a elaborar les hipòtesis de forma impulsiva basant-se en el primer detall (*jump to conclusions*) (492, 557). En quart lloc, el test d'aritmètica, que conforma l'índex de memòria de treball que s'ha comprovat prèviament que implica substrats prefrontals laterals i parietals de l'hemisferi esquerre (492, 559), pel que és sensible a lesions en aquestes àrees. I finalment, el test de semblances, també del domini de la comprensió verbal, com el test vocabulari, que segons la literatura constitueix un bon indicador de l'hemisferi esquerre, de manera que puntuacions baixes en aquesta prova són indicadores de compromís frontal i temporal esquerres (491, 492, 526, 557, 560).

A la taula següent es veu com es relacionen els test que són significativament diferents en el fenotip alienació respecte el no alienació dos grups, el domini cognitiu al que pertany i l'àrea que valora.

**Taula 40** Test del WAIS alterats i àrees que valoren

	<b>Alienació versus no alienació</b>	<b>Àrea que valora</b>
<b>Cubs</b>	Augmentat	Parietal dret
<b>Vocabulari</b>	Augmentat	Frontal i temporal esquerre
<b>Aritmètica</b>	Disminuït	Prefrontal lateral i parietal esquerre
<b>Semblances</b>	Disminuït	Frontal i temporal esquerre
<b>Historietes</b>	Disminuït	Frontal i temporal dret. Difús.

Així doncs els resultats assenyalarien una major activació del parietal dret en el grup alienació incrementat respecte el grup no alienació (millor resultats del test dels cubs i pitjor del test aritmètica en el grup alienació), amb puntuacions de l'aritmètica que suggereixen lesió predominant de l'hemisferi esquerre en aquest grup de pacients a nivell prefrontal i parietal esquerre i de les semblances, amb lesió frontal i temporal esquerre més incrementada en aquest subgrup de pacients respecte el de no alienació. El test vocabulari donaria resultats contraris a això i el d'ordenació de làmines (historietes) reflectiria lesions frontals i temporals dretes, tot i que sembla que valora també petites lesions a nivell cerebral global. Es podria pensar, en aquest sentit, en una lesió frontoparietal esquerra amb una compensació dreta pròpia dels deliris d'alienació. Pel que fa a l'alteració del test vocabulari contrari a l'abans esmentat, podria reflectir compensacions dins de les diferents àrees d'una mateixa xarxa hemisfèrica (dèficits parietals esquerres compensats per hiperactivacions frontals i temporals esquerres), tot i que en un estudi (560) comparant trenta-sis pacients amb lesió hemisfèrica dreta localitzada al frontal, parietal o occipital i temporal ja obtenien aquests resultats diferenciats entre les dues proves (vocabulari i semblances) que mesuren processament verbal, tot i que les lesions temporals esquerres alterarien més la memòria verbal (vocabulari) que les habilitats de raonament (semblances), dades que coincidirien amb el nostre estudi.

Per altra banda, i en base a la hipòtesis de la hipofrontalitat (541, 542, 543), en els malalts amb esquizofrènia no hauríem de trobar diferències entre les diferents proves de la funció

executiva i/o de proves que mesuren funció frontal. Els nostres resultats, amb un pitjor rendiment d'algunes d'aquestes proves, podria fer pensar que per a poder presentar deliris d'alineació a més de la discrepància funcional entre els parietals d'ambdós hemisferis, es precisa d'un pitjor funcionament frontal respecte als malalts que no presenten aquest fenotip.

Els nostres resultats concordarien amb la literatura prèvia (163) pel que fa a la presència d'una compensació entre hemisferis o entre àrees relacionades: en aquest cas una alteració esquerra que provoca una hiperactivació dreta. L'alteració de l'hemisferi esquerre provocaria que hi hagués un descontrol en la generació d'idees errònies referents a l'automonitorització, a l'agència, a les idees d'alienació que és el que caracteritza el nostre grup d'estudi (fenotip alienació) respecte els que no presenten aquest fenotip. La correlació positiva amb el subtest dels cubs indicaria aquesta hiperactivitat o compensació parietal dreta, respecte un dèficit o hipoactivitat esquerra que es veu reflectida a nivell frontotemporal i parietal per les puntuacions significativament inferiors en les proves de les semblances, les historietes (ordenament de làmines) i l'aritmètica, sensible, aquesta darrera també a lesions parietals esquerres.

### *Xarxes per a unificar-ho tot*

Com ja s'ha comentat en el marc teòric, l'esquizofrènia pot ser entesa com una malaltia global del cervell que es pot estudiar a diferents nivells segons la seva jerarquia, però també a nivell de la seva microestructura (de  $10^{-6}$  a  $10^{-3}$  m), mesoestructura (de  $10^{-3}$  a  $10^{-1}$  m) i macroestructura ( $>10^0$  m) (20). Com hem vist, a nivell micro i meso és estudiada a través dels seus problemes de connectivitat a nivell estructural, però també a nivell funcional. Les alteracions que el trastorn pot produir poden ser, des del punt de vista funcional, específiques del trastorn (o d'un subtipus del trastorn) o generals (globals del trastorn). Així sabem que, en general, a l'esquizofrènia hi ha un problema en la connectivitat tàlem-frontal-parietal-cerebel·losa, que és la que pot estar relacionada amb els símptomes de tipus paranoide (en el nostre grup, seria el fenotip paranoide, i seria "global" per al trastorn). Però també dins de la malaltia podrien haver-hi alteracions fora d'aquest circuit o aquestes àrees de connectivitat, disfuncions particulars que donen disfuncions també específiques dins del trastorn més general. I serien totes elles lesions no excloents. En aquest cas estaríem parlant de la connectivitat fronto-parietal i la seva hiperactivitat en l'hemisferi dret enfront de la possible hipoactivació esquerra (o d'una alteració o malfuncionament esquerra que condueix a un augment de la rellevància per compensació o hiperactivació dreta) com ja s'ha descrit anteriorment per a símptomes

---

---

delirants com el Capgras tot i que en sentit contrari (163). En aquest cas, aquesta rellevància compensadora del parietal dret és el que seria responsable de l'aparició d'un tipus particular de símptomes que tenen a veure amb l'autoconsciència, la possibilitat de predir canvis (predicció de l'error) i les particularitats amb l'agencialitat dels esdeveniments, descrits per Kurt Schneider com a símptomes de primer rang per l'esquizofrènia.

*El fenotip delirant d'alienació i les anormalitats cerebrals de connexió*

En el nostre cas, el fenotip delirant d'alienació seria el que correspondria en aquest cas als deliris de primer rang (recordar que també correlaciona amb les al·lucinacions auditives en forma de veus que comenten i conversen). Els altres símptomes característics com ara la percepció delirant i les idees de control (enteses com a idees delirants de passivitat) no queden reflectides en aquest grup: en el primer cas perquè no és possible valorar a través del SAPS o la PANSS l'ítem percepció delirant i pel que fa a les idees de control creiem que és possible que sigui per una diferència de criteri en la conceptualització del deliri per part dels clínics avaluadors (es valora com a idees de perjudici, de sentir-se vigilat o observat per l'entorn més que com a la creença de que hi ha un agent extern que controla els nostres pensaments, actes...) tal com s'ha comentat abans en aquesta secció.

Tot i així, malgrat que Kurt Schneider va definir aquests símptomes com a patognomònics de l'esquizofrènia, estudis recents han demostrat que això no és així i que aquests símptomes, amb una sensibilitat de 57% i una especificitat del 81,4 % (381) no són exclusius de la malaltia psicòtica i es poden trobar en altres trastorns, com ara el Trastorn Bipolar amb símptomes psicòtics (388, 505) de manera que la seva utilitat diagnòstica en l'esquizofrènia és baixa. Però tot i així, l'aparició d'aquests símptomes (en els que incloem els del nostre fenotip estudi) poden ser reflex d'una lesió o alteració específica en una àrea o xarxa neural específica (frontoparietal) que es manifesta amb un fenotip específic, i que pot ser present en més d'un trastorn i de forma concurrent amb altres alteracions. Hi hauria coexistència de lesions en diferents trastorns, és a dir presència de fenotips concurrents secundaris a aquestes alteracions específiques.

Aquesta xarxa frontotemporal afectada ja hauria estat identificada en estudis previs, i podria correspondre al còrtex frontopolar lateral, el còrtex prefrontal anterior, el còrtex prefrontal dorsolateral, el còrtex prefrontal cingulat i medial anterior i el lòbul parietal superior i inferior (561), una constel·lació de regions que està habitualment implicada en tasques que requereixen processos de control executiu (562). La xarxa frontotemporal és

---

activada per paradigmes que provoquen un control del processament en relació a la consideració simultània de múltiples esdeveniments interdependents (563), mapejats d'estímuls-respostes conflictius (564) i integració de la memòria de treball amb l'assignació de recursos d'atenció (565). Seria, així, un sistema central que recolza la integració i control de patrons distribuïts d'activitat neuronal a través del cervell, proveint una arquitectura unificada per a la intel·ligència general i la funció executiva (566).

La xarxa frontoparietal, doncs, forma part d'una de les xarxes cerebrals intrínseques d'ordre elevat, junt amb la xarxa de mode per defecte, que conté diferents circuits que han estat relacionats amb els símptomes de l'esquizofrènia (567). Ambdues xarxes són heterogènies a nivell funcional i contenen múltiples subsistemes. L'estudi d'aquestes xarxes i els seus subsistemes és l'estudi també de la seva connectivitat funcional i estructural (568, 569), que dóna crèdit a la teoria de la desconexió en la malaltia esquizofrènica (394, 570, 571). Un millor coneixement dels patrons de desconexió pot comportar l'obtenció de predictors clínics rellevants i millorar els models de psicosis a través de l'explicació de subtipus o models dimensionals de la malaltia (572).

Hi ha molts estudis, doncs, que han examinat la presència de xarxes específiques de l'esquizofrènia, havent trobat, alguns d'ells, l'existència d'una connectivitat reduïda de la xarxa fronto-parietal dorsal (424, 426), i, contràriament una connectivitat augmentada en la xarxa de mode per defecte (573).

Alguns estudis, més que estudiar xarxes específiques, han examinat tipus específics de connexions (574), com ara les connexions amb regions de "concentradors" que es pensa que són crítics per a la integració dels diferents sistemes cerebrals (veure marc teòric, capítol 4). En aquest sentit, un estudi va trobar que pacients amb inici precoç de l'esquizofrènia tenien un increment d'aquests concentradors en el còrtex prefrontal dorsolateral bilateral, al còrtex anterior medial dret i al lòbul parietal inferior dret (575). El subgrup de pacients amb fenotip delirant d'alienació de la nostra mostra tenien una significativa menor edat d'inici de la malaltia (21,68 anys) respecte el subgrup que no presentava el fenotip d'alienació (23,46 anys).

Així doncs, es pot pensar, pel que fa a l'esquizofrènia, en una disfunció global deguda a anomalies locals de la matèria grisa i blanca, però per altra banda també es pot pensar en un model unitari de la malaltia basat en la noció d'una disrupció de la integració i els concentradors (*hubs*), més que la noció de lesions focals múltiples. Els concentradors

---

---

cerebrals tenen connexions funcionals més llargues i metabòlicament més costoses; això els faria més susceptibles als insults metabòlics i proveïrien d'un mecanisme patogenètic potencial més senzill (401). De la mateixa manera, cal tenir en compte que l'especificitat dels concentradors pot no ser alta, i que els mateixos concentradors poden estar implicats en molts altres trastorns psiquiàtrics i neurològics (tal com passa amb els símptomes de primer rang), fent difícil l'associació de fenotips endògens de concentradors amb els fenotips clínics. D'aquí que conceptualment valgui la pena, per augmentar la coherència de l'esquizofrènia, de focalitzar-se en formes específiques de la malaltia com ara els que estarien caracteritzats pel nostre grup de símptomes delirants d'alienació.

En definitiva, tot i que hi ha estudis recents que treuen rellevància diagnòstica a la presència dels símptomes de primer rang en l'esquizofrènia (576) i que no troben diferències estructurals en pacients amb esquizofrènia amb símptomes de primer rang respecte els que no tenen aquests símptomes, considerem, d'acord amb d'altres estudis també recents (548) que els pacients que satisfan els criteris de presència de símptomes de primer rang, que en la nostra mostra vénen representats pel fenotip de deliris d'alienació, podrien representar un subgrup diferent en la dimensió del trastorn amb característiques associades bàsicament a símptomes positius (deliris d'alienació, al·lucinacions auditives en forma de veus que conversen i comenten), distingibles per proves neurocognitives que valoren les àrees corresponents a una hiperactivació frontoparietal dreta i hipoactivació esquerra, o compensacions dins d'una mateixa xarxa.

## **5. Diferències als 6 mesos. Evolució**

En l'evolució als sis mesos no hi ha diferències significatives entre els dos grups comparadors pel que fa a les puntuacions de les diferents escales clíniques excepte pel que fa a la puntuació de la subescala SANS al·lògia. Hi hauria una disminució de la simptomatologia positiva en general en ambdós grups, tot i que sí es veu una tendència a la presència de més simptomatologia negativa en el grup del fenotip deliris d'alienació.

Durant tot aquest temps els investigadors han argumentat sobre l'especificitat diagnòstica i vàlida pronòstica dels símptomes de primer rang: ja s'ha parlat prèviament de la baixa especificitat en el diagnòstic d'esquizofrènia degut a que es poden trobar en altres trastorns. Pel que fa a la vàlida pronòstica dels símptomes de primer rang, hi ha hagut

---

estudis previs que han suggerit que la seva presència no prediu una mala evolució (577, 578, 579, 580), tot i que hi ha estudis més recents que assenyalen males evolucions en pacients amb aquests símptomes presents en malalties que no són esquizofrènia, com ara el trastorn bipolar (581) i en un estudi longitudinal a 20 anys amb pacients amb esquizofrènia i trastorn bipolar, les dades indicaven que els símptomes de primer rang podrien tenir una significació pronòstica pel que fa a períodes posteriors de recuperació global, indicant que aquests símptomes són especialment greus, amb pitjors evolucions en pacients amb esquizofrènia amb aquests símptomes en la fase aguda (388).

El nostre estudi té la limitació dels pocs mesos d'evolució controlats, però ofereix dades interessants pel que fa a la diferent evolució referida a la remissió dels símptomes i recuperació respecte els dos grups.

### **6. Remissió i recuperació funcionals**

Molts estudis avalen els dèficits en el volum cerebral i en el rendiment cognitiu en una àmplia gamma de tasques en malalts amb esquizofrènia que donen suport a la hipòtesi que en la seva fisiopatogènia existeixen mecanismes que determinen una progressió d'aquest trastorn (26). Així, l'acceleració del declivi relacionat amb l'edat en prefrontal i el gruix cortical temporal en els malalts no medicats suggereix un procés neuroprogressiu, al menys en algunes regions del cervell, i també s'ha trobat un aprimament cortical lentament progressiu relacionat amb l'edat a l'escorça parietal superior (27). Per altra part, el deteriorament de la qualitat de vida en pacients amb esquizofrènia es relaciona amb els canvis microestructurals en una extensa xarxa cerebral, el que suggereix que la qualitat de vida es pot utilitzar com un marcador biopsicosocial global (30).

Les anteriors troballes han facilitat el marc teòric que sustenta la hipòtesi que l'esquizofrènia és una malaltia neurodegenerativa (31), tot i que hi ha discrepàncies en aquest sentit (582) i hi ha qui diu que el deteriorament cognitiu es manté estable temporalment (583) i que, des del punt de vista tant d'estructures cerebrals, com de dèficits cognitius i resultats clínics associats hi ha una estabilitat d'aquestes mesures a llarg termini (584). En el mateix sentit s'ha vist que el percentatge de pacients que compleixen els criteris per a una evolució negativa, una remissió o una recuperació funcional no varia amb la durada del seguiment (499, 500).

---

En el nostre cas l'evolució està valorada als sis mesos, un període curt per a tenir una perspectiva suficient de l'evolució real del pacient, però sí ens permet tenir una primera visió de l'evolució dels grups pel que fa a la remissió dels seus símptomes i les variables associades a la recuperació funcional.

Se sap que hi ha una gran heterogeneïtat en el curs de l'esquizofrènia (585). Així mentre que alguns autors registren que més del 60% dels pacients amb esquizofrènia experimenta una evolució clínica deteriorant malgrat un elevat suport socioeconòmic i a rebre el millor tractament disponible (586), està ben establert per altres autors que el 70-80% dels individus amb un primer episodi d'esquizofrènia experimentarà una remissió dels símptomes psicòtics en el primer any de tractament (587, 588) i aquest percentatge sembla romandre estable amb baixa freqüència de recaigudes quan els individus mantenen un tractament integral (589) i mantingut en el temps (590).

Així doncs, el gran ventall de dades que donen suport a una evolució negativa de l'esquizofrènia, contrasten que, almenys en alguns casos, el pronòstic no necessàriament és tan nefast, el que fa pensar amb una heterogeneïtat evolutiva d'aquesta malaltia, i és evident que un millor coneixement de les diferències entre grups de malalts segons la seva evolució podria permetre dibuixar línies estratègiques de tractament que podrien modificar el curs de la malaltia d'una manera més efectiva que en l'actualitat.

## **6.1 Remissió**

El model mèdic tradicional considera la "remissió" com una absència de símptomes i així s'entén la seva definició com "l'estat en el que el malalt es troba lliure, o sense la presència de símptomes clínics significatius" (591). Qualsevol criteri que pretengui definir el concepte de remissió ha de tenir en compte la millora suficient dels símptomes centrals de l'esquizofrènia com per no interferir en el comportament de l'individu i que la seva intensitat sigui inferior al que es requereix per fer el diagnòstic d'esquizofrènia segons les nosologies més àmpliament utilitzades (472).

Els estudis, en general, ens han demostrat que és factible la consecució d'una remissió dels símptomes de l'esquizofrènia i que l'obtenció d'aquest estatus ofereix uns majors beneficis globals als malalts. Per una part, un nombre significatiu de pacients amb esquizofrènia semblen estar clínicament bé en diferents episodis del curs del trastorn (592) juntament amb el fet que els avenços en les intervencions farmacològiques (593) i psicosocials han

---



elevat les expectatives dels resultats evolutius (594). La remissió clínica es considera avui dia com un objectiu assolible en el tractament de l'esquizofrènia i trastorns relacionats, i la remissió sostinguda representa un pas necessari per aconseguir la recuperació (595).

Tot i així, els resultats dels estudis de seguiment a llarg termini de l'esquizofrènia suggereixen que l'evolució tant des del punt de vista simptomàtic com del grau de recuperació psicosocial, difereixen considerablement entre els malalts (596, 597, 598, 599, 600). Aquests estudis també suggereixen que la correlació entre la gravetat longitudinal dels símptomes clínics "positius", com deliris i al·lucinacions, i la capacitat de les persones per portar una vida productiva és molt dèbil (601). Davant de l'heterogeneïtat de la malaltia (602, 603, 604), es planteja la definició de variables de pronòstic individual amb l'objectiu de predir el curs del trastorn en una etapa primerenca de la malaltia, i poder ajudar a prendre decisions de tractament més personalitzat.

### *ús criteris RSWG*

S'utilitzen, en aquest treball, els criteris RSWG de remissió tal com estan descrits a la secció de metodologia (472). Sabem que ofereixen uns nivells de remissió molt més elevats que altres criteris més restrictius (605). De tota manera, hi ha una elevada variabilitat entre els estudis malgrat la utilització dels mateixos criteris (RSWG) en els que les taxes oscil·len entre 22% i 62% (606, 607, 608, 609, 610, 611, 612). Les xifres varien molt, i en alguns casos es poden duplicar, segons la utilització o no del criteri temporal juntament amb el criteri clínic de remissió (613). Així mateix, el temps de seguiment pot influir en els resultats de tal manera que en estudis de seguiment curts com el nostre (sis mesos) les xifres són més baixes que en seguiments més llargs (613, 614). Hi ha, per altra banda, el risc que la utilització dels criteris de remissió clàssics com el RSWG, podrien centrar massa atenció en el control de símptomes, sense parar prou atenció en altres aspectes dels resultats, com el deteriorament funcional i la qualitat de vida (614).

La nostra taxa de remissió utilitzant, doncs, els criteris RSWG, és del 53,4% als sis mesos. S'han fet diferents revisions sobre la freqüència de remissions en malalts amb esquizofrènia i els resultats de les més recents han estat: 17-88 % (615), 7-52 % (616), i del 17-78 % amb 35,6 % de mitjana en primers episodis, i entre 16-62 % en malalts amb múltiples episodis sense diferències estadístiques entre els primers i els múltiples episodis (617). Gran part de les diferències es poden explicar pels criteris utilitzats en la

---

---

definició de remissió (618, 619). Ja hem comentat com els criteris RSWG donen nivells de remissió més alts que altres criteris i que el criteris de temporalitat pot ser important.

De totes maneres, cal assenyalar que si per una part a major temps de seguiment majors xifres de remissió, per altra hi ha alguns malalts que entraven i sortien de la remissió durant el període de seguiment. Encara que en aproximadament el 75% dels pacients que van aconseguir la remissió en algun moment durant el seguiment se solen mantenir estables en el temps (613).

La manca de remissió és molt desigual segons la simptomatologia psicòtica. Mentre que el 40,5% dels malalts presenten, almenys, 1 símptoma negatiu als sis mesos de seguiment, només un 10,8 % en presenten algun de positiu (620). Així doncs, els símptomes negatius són més persistents en el temps que els positius, de manera que són els primers els que més influeixen en la no consecució de la remissió clínica dels malalts amb esquizofrènia.

Cal advertir que hi ha el risc que la utilització dels criteris de remissió clàssics com el RSWG, podrien centrar massa atenció en el control de símptomes, sense parar prou atenció en altres aspectes dels resultats, com el deteriorament funcional i la qualitat de vida (614).

Així doncs, mentre que les xifres de remissió són suficientment elevades com per qüestionar el caràcter deteriorant que històricament se li ha donat a l'esquizofrènia, la seva variabilitat determina que no disposem de xifres amb suficient solidesa que ens permetin comparar l'eficàcia d'estratègies terapèutiques i/o rehabilitadores entre els diferents estudis. Per altra banda, aquesta variabilitat depèn tant dels criteris utilitzats per la definició de remissió, com la durada de la malaltia, el temps de seguiment dels estudis i característiques psicopatològiques que identifiquen alguns malalts.

A continuació es discutiran les variables que s'han associat amb remissió als sis mesos en la mostra d'estudi.

### *Fenotip deliris d'alienació*

Una de les variables relacionades amb la remissió en la nostra mostra tenen a veure amb la presència del fenotip deliris d'alienació. Aquest resultat ja s'ha trobat prèviament en un estudi longitudinal a 20 anys (388) i indiquen que el fenotip delirant que associem als símptomes de primer rang de Schneider tenen unes freqüències de remissió significativament menors que els altres .

### *Nombre d'ingressos*

Una altra dada que explica una part de les diferències és el temps d'evolució de la malaltia: les xifres de remissió en els primers episodis és més elevat (62%) que la dels multiepisodis (52 %), encara que les diferències es van escurçant en els estudis amb més temps de seguiment (613). En algun estudi de primers episodis la remissió va ser del 100% en tots els malalts que no van abandonar els controls durant la durada de l'estudi (621). Així doncs, les taxes d'abandonaments pot ser un altre factor que influeix en els resultats de tal manera que els estudis amb pocs abandonaments, les taxes de remissió als 2 anys poden ser fins el 80 % (622). En el nostre cas una tercera part dels pacients eren primers episodis, tot i que la mitjana de mesos d'evolució de la malaltia era de 70 mesos aproximadament. Els abandonaments són pocs (4 pacients de 152). No hem vist diferències entre els grups pel que fa a aquestes variables, però sí que la remissió està associada amb el nombre d'ingressos en la nostra mostra: a més ingressos, menys possibilitat de remissió dels símptomes. Cal tenir en compte, però, que segons els nostres resultats, no és el temps de la malaltia el que determina el nombre d'ingressos sinó la gravetat dels símptomes.

### *Efectes secundaris*

Una de les variables que també estan associades amb la remissió en la nostra mostra és la presència de símptomes extrapiramidals. Hi ha diferents estudis que demostren que menys símptomes extrapiramidals, són factors de bon pronòstic de remissió (585, 623), i en la nostra mostra aquesta és una variable negativa de cara a la remissió. Es pot hipotetitzar que els efectes secundaris podrien determinar pitjor adherència o que les dosis d'antipsicòtics siguin menors.

---

*Compliment terapèutic*

Pel que fa a la variable relacionada amb l'adequat compliment del tractament, que en la nostra mostra és indicadora de remissió, molts estudis assenyalen que la manca d'adherència al tractament pot influir notablement en el curs de la malaltia en general (624, 625) i especialment en la no consecució de la remissió (626). Aquests resultats donen suport a que els efectes adversos són factor de mal pronòstic d'una manera independent al compliment terapèutic

*Puntuacions baixes PANSS negativa*

En el nostre estudi, puntuacions baixes de la PANSS negativa s'associen també amb bona remissió. Se sap que la manca de remissió, però, és molt desigual segons el tipus de simptomatologia psicòtica. Mentre que el 40,5% dels malalts presenten, almenys, 1 símptoma negatiu als sis mesos de seguiment, només un 10,8 % en presenten algun de positiu (620). Així doncs, els símptomes negatius són més persistents en el temps que els positius, de manera que són els primers els que més influeixen en la no consecució de la remissió clínica dels malalts amb esquizofrènia.

Una menor intensitat psicopatològica tant positiva com negativa (627) o una menor gravetat clínica a l'inici de la malaltia (612, 628; 629) influeixen de manera notable amb un curs positiu. Així mateix, la gravetat determinada per un major nombre de descompensacions psicòtiques és un factor de mal pronòstic en la remissió (630). Sembla ser que els símptomes negatius són especialment sensibles en determinar un bon pronòstic (630, 631). Una altra variable simptomàtica modificadora del curs és la cognició social, de manera que uns nivells elevats d'aquesta variable es va associar amb una remissió sostinguda (632). Els símptomes negatius ofereixen uns resultats contradictoris pel que fa al seu paper en la remissió (632, 633).

La síndrome deficitària també és una variable de mal pronòstic per a la remissió en la nostra mostra. Cal tenir en compte que la simptomatologia negativa, en aquest cas, influeix de forma independent a la síndrome deficitària sobre la remissió, i això podria ser degut a que la valoració retrospectiva de la síndrome deficitària, que és la que s'ha utilitzat en el nostre estudi, dóna falsos positius o bé que hi ha malalts que després de la descompensació psicòtica que va determinar la seva entrada en l'estudi patissin una síndrome deficitària posteriorment.

---

### *Presència de consciència de malaltia*

Un factor associat clarament en la consecució d'una remissió dels símptomes és la presència de consciència de malaltia en el nostre estudi. La manca d'insight està clarament relacionada amb la remissió (627, 634, 635, 636, 637) i en el temps que es precisa per la seva consecució (636). L'acceptació de la necessitat de tractament en general (637) i la bona adherència al tractament en particular (612, 632), són factors de remissió. Conceptualment podem pensar que l'actitud cap al tractament s'associa a la consciència de malaltia. De totes maneres cal destacar que la consciència de malalta es un factor de mal pronòstic de manera independent a la manca de compliment terapèutic.

### *Altres variables*

Des fa més de 50 anys s'han fet intents per identificar predictors del resultat del tractament en l'esquizofrènia des de la introducció d'un tractament eficaç. Pel que fa a la remissió, la identificació de factors premòrbids específics, demogràfics, la millora precoç, i els predictors de resposta ràpida al tractament podria ajudar a identificar els pacients que possiblement permetin assolir la remissió i per identificar els factors de risc per a la no remissió (612).

Els predictors de resposta tradicionalment s'han classificat com modificables i no modificables segons la capacitat de poder incidir o no sobre ells. Entre aquests últims, l'ajustament premòrbid és el més significatiu (612, 613, 632, 638). Altres factors són el sexe masculí (639), l'inici precoç de la malaltia (629, 640), major temps d'escolaritat (622) i un superior nivell educatiu (637, 638) i disposar de feina abans del desenvolupament de la malaltia (641). Encara que d'una manera no tan clara (612, 613), sembla que el sexe masculí ofereix un pitjor pronòstic del curs de la malaltia (638, 642).

Els factors de risc modificables són els que són susceptibles a canvis a partir d'estratègies terapèutiques específiques. Una major durada de la malaltia sense tractament específic, la gravetat i característiques específiques de la simptomatologia psicòtica, la manca d'adherència al tractament antipsicòtic i les comorbilitats, especialment els trastorns per consum de substàncies, són les més significatives (612, 613).

Els antipsicòtics de segona generació en comparació amb els de primera (641, 643) i un menor nombre de medicacions influeixen positivament en la remissió (641), mentre, tal com s'ha dit abans, els efectes secundaris (638) ho fan negativament. En la nostra mostra,

---

---

la majoria dels pacients estaven en tractaments amb antipsicòtics atípics, pel que no hi ha efecte tractament en la remissió.

Una altra dada a favor de l'alta remissió en la nostra mostra podria ser la baixa freqüència de trastorns per abús o dependència de substàncies: la presència d'aquest tant en l'inici com durant el seguiment associat a l'esquizofrènia determina un fenotip psicopatològic d'una major gravetat en general (644) encara que el temps d'ingrés és més curt davant de descompensacions psicòtiques en què en el moment de l'ingrés s'objectiva un resultat positiu de cocaïna en orina (645). Així mateix, el consum de substàncies és un factor de risc independent del pronòstic (644) i retarda la remissió. De totes maneres, no queda clar que el seu control influeixi en la remissió (613).

Pel que fa a les variables, el sexe masculí, estudis inferiors als secundaris, absència de consciència de malaltia, mal ajustament premòrbid, i viure independent, també són factors de mal pronòstic evolutiu (646). D'aquestes variables, només la consciència de malaltia ha sortit associada a remissió en el nostre estudi.

Els resultats, doncs, ens descriuen dos fenotips de mal pronòstic pel que fa a la remissió dels símptomes: els que presenten simptomatologia negativa o defectual i aquells amb fenotip de deliris d'alienació, i en aquests segons estaria relacionat amb la gravetat dels símptomes.

## **5.2 Recuperació**

En el nostre estudi les variables que estan relacionades amb la recuperació són la presència de remissió (definida segons criteris RSWG), l'existència d'una bona adaptació premòrbida, la consciència de malaltia i la manca de dèficit primari. La recuperació no dependria del fenotip delirant, en la nostra mostra.

La recuperació és un concepte més complex que la remissió, i fins fa poc ha rebut poca atenció en els estudis de resultats. Un dels problemes en la definició de recuperació és que pot tenir diferents significats per diferents persones. Per exemple, els pacients equiparen la recuperació amb la no necessitat de medicació i la seva retirada i l'adquisició d'una feina estable (647). En un estudi amb estudiants de medicina, aquests tenien actituds

pessimistes cap a la recuperació en l'esquizofrènia i consideraven la recuperació com el cessament de la medicació i la represa del funcionament psicosocial normal (648).

En aquest treball es valora la recuperació funcional partint del fet que la remissió dels símptomes psicòtics no ha d'implicar necessàriament una millora en el funcionament social i ocupacional, fet que ha donat lloc a un canvi en l'enfoc dels resultats evolutius de l'esquizofrènia en els darrers 20 anys (649). La remissió psicosocial és un nou concepte que ha estat recentment introduïda (650, 651) i es recomana com una mesura de deteriorament (652). Les deficiències semblen una característica central de l'esquizofrènia i les alteracions psicosocials s'expressen en les habilitats de la vida diària (per exemple, d'higiene personal, d'interès en la vida quotidiana, les relacions familiars), i en diversos entorns laborals, socials, i de la comunitat. Aquestes alteracions podrien contribuir a la discapacitat.

Actualment es proposa també el model de recuperació funcional que té com a condició *sine qua non* la remissió simptomatològica. La millora objectiva clínica i recuperació personal subjectiva són fenòmens en gran mesura independents (653) i ambdós han de ser considerats com a objectius per a la intervenció terapèutica en l'esquizofrènia i trastorns relacionats. Així doncs, la remissió dels símptomes representa el component fonamental subjacent a la recuperació clínica juntament amb la millora funcional (654), i és vist com el principal objectiu de les intervencions psicofarmacològiques (655).

Un problema important és la manca de consens pel que fa a la terminologia de la recuperació funcional, així com les normes als nivells d'índex d'objectius a aconseguir en el procés de recuperació. S'ha de considerar la remissió funcional com a concepte separat de la remissió clínica i la resposta subjectiva a la malaltia i, de fet, s'argumenta que el procés de recuperació ha d'incloure tots aquests dominis: remissió clínica, remissió funcional i valoració subjectiva del propi malalt (656). Altres autors van molt més enllà amb els criteris que s'han d'incloure en la definició de recuperació funcional. Estableixen un marc que comprèn cinc dominis: remissió dels símptomes, adherència al tractament, símptomes afectius, funcionament cognitiu, satisfacció en el tractament i el funcionament personal i social (657).

En la valoració de la recuperació funcional, es va fer servir en la nostra mostra l'escala d'avaluació del funcionament social i ocupacional (SOFAS), desenvolupada per part de l'APA per al DSM-IV, modificant el GAF de l'eix V del mateix manual diagnòstic i que

---

---

ofereix la possibilitat d'eliminar la barreja de símptomes i capacitat funcional. És un instrument molt general, que no ofereix instruccions operatives clares per a la qualificació de la gravetat de la discapacitat. Utilitzant aquesta escala en al nostra mostra obtenim taxes de recuperació, definides com a valors per sota de 61, del 51% (poc més de la meitat de la mostra).

Tal com s'ha fet amb la remissió, a continuació s'aniran valorant individualment les variables associades a recuperació en la nostra mostra, i com es comporten els nostres valors de recuperació respecte la resta de literatura al respecte.

#### *Remissió RSGW*

En el nostre estudi un dels principals factors associat a la recuperació funcional és la remissió dels símptomes segons criteris RSGW. Els diferents estudis determinen que la remissió funcional la poden aconseguir del 10% al 68% de les persones amb esquizofrènia (631, 658, 659, 660). La major part de malalts que aconsegueixen una recuperació funcional també estan en remissió simptomàtica, mentre que només una minoria de malalts sense remissió dels símptomes assoleixen una recuperació funcional (661, 662). La proporció de recuperació funcional entre els que remetent i els que no remetent és del 73% i 17%, respectivament (662). Aquestes elevades diferències determinen que la remissió simptomàtica és el factor predictiu més elevat de la recuperació funcional (663) malgrat que només al voltant de la meitat dels malalts amb remissió simptomàtica poden aconseguir l'estatus de recuperació funcional (661). Així doncs, sembla que la recuperació simptomàtica és un pas imprescindible però no suficient per aconseguir la recuperació total. De totes maneres, les diferències entre els estudis sobre la proporció de malalts amb remissió simptomàtica que també assoleixen una recuperació funcional (664) fa pensar en la presència d'altres variables independents de la psicopatologia.

#### *Seguiment 6 mesos*

Una limitació a l'hora de valorar la recuperació en el nostre estudi és el temps de seguiment de 6 mesos i se sap que el temps de seguiment és una altra variable que permet explicar diferències. En seguiments als 6 mesos, les xifres de recuperació són d'un 10% (665) mentre que en un seguiment anual, al voltant de la quarta part dels malalts ja assoleixen la recuperació (26,1% i 27,2% respectivament) (666, 667). En seguiments més llargs, de dos anys, s'incrementen les xifres fins el 46,2% (668), cosa que podria fer pensar que la persistència de la remissió simptomàtica no només aconseguiria la permanència en l'estatus de recuperació, sinó que s'incorporarien un major nombre de

---



malalts en aquest estatus, encara que estudis amb un seguiment més llarg (3 anys), les xifres tornen a ser molt més baixes (17.1%) (669) i es mantenen en aquest nivell (17,2%) (585) en terminis encara més llargs. Els valors significativament menors que s'obtenen en els diferents estudis depenen directament del punt de tall utilitzat per a valorar recuperació. En el nostre cas, amb punt de tall de 60 del SOFAS valoràvem que un 51% dels pacients s'havien recuperat. Si augmentem el punt de tall a 80 (com en molts dels estudis) la recuperació es podia considerar en un 21,4% dels pacients de la mostra. Hi ha moltes variables que influeixen en la consecució de l'estatus de recuperació per poder determinar en quina mesura el temps juga un paper pronòstic.

### *Manca de dèficit primari*

La manca de dèficit primari correlaciona positivament amb la possibilitat de recuperació funcional a la nostra mostra. Així, la simptomatologia negativa en general (670) i la simptomatologia negativa primària en particular (671), semblen ser un fenotip psicopatològic específic amb un pitjor pronòstic per la recuperació funcional. El nombre de malalts amb síndrome deficitària i amb recuperació funcional a molt llarg termini és 5 vegades inferior (13%) que els malalts no deficitaris amb recuperació (63%) (671). La major part dels símptomes negatius enregistrats en la descompensació del malalts amb esquizofrènia, sol ser estable en el transcurs del temps i només una minoria de malalts presenta símptomes negatius fluctuants (672). Els símptomes negatius són factor de mal pronòstic de manera independent a d'altres variables psicosocials com l'edat, el sexe i l'adaptació premòrbida (673). Així doncs, la presència de símptomes negatius inicials pot ser una variable d'elevat valor pronòstic i en la que s'ha d'aplicar estratègies terapèutiques específiques si volem millorar el pronòstic d'aquests malalts encara que en aquests moments els resultats son escassos (674).

### *Adaptació premòrbida*

El tercer factor associat a la recuperació funcional en el nostre estudi és l'adaptació premòrbida. Se sap per diferents estudis que els malalts joves (622, 623, 673, 675, 676), els d'edat més primerenca en l'inici esquizofrènia (676) i els diagnosticats a unes edats més joves (670), presenten unes majors dificultats en la recuperació funcional. Aquest fet podria indicar que els dèficit socials poden estar presents, en els malalts més joves, abans de l'inici de la simptomatologia psicòtica (678), el que incrementaria les dificultats en la recuperació després de la instauració del trastorn. Sembla que el sexe és una altra variable demogràfica social que també influeix en la recuperació funcional amb unes majors dificultats entre el sexe masculí (639, 673). Per altra part un millor ajustament premòrbid

---

---

(622, 661, 667, 673, 677) és un factor de bon pronòstic evolutiu, és a dir, el fet de disposar d'una feina prèvia a la simptomatologia psicòtica (623, 675, 677) i estar en actiu abans de l'hospitalització per descompensació psicòtica (678, 679). Així mateix, els malalts que han aconseguit uns millors nivells acadèmics (622) tenen una major possibilitat d'assolir l'estatus de recuperació. Probablement totes les dades anteriors estan fent una descripció del mateix fenomen: unes majors dificultats en l'ajustament premòrbid amb influències tant en la consecució d'una feina com en els rendiments acadèmics, determina un fenotip funcional previ a la malaltia que s'associa a una edat d'inici de la mateixa més precoç, i a un pitjor curs evolutiu. Una altra lectura podria ser que els aspectes econòmics i socials són factors que també influeixen en la recuperació (680) donat que permeten assolir, independentment de la malaltia, uns nivells d'ajustament superiors previs a la malaltia i poder restablir aquesta capacitat funcional després d'aconseguir la remissió simptomàtica.

Finalment, l'associació de la recuperació funcional a la presència de consciència de malaltia és evident atenent al fet que aquesta recuperació va molt lligada a la remissió simptomàtica, que depèn també tant d'aquesta presència d'insight en el pacient (veure secció anterior).



---

## 7. Limitacions

- La mostra és tota hospitalària, el que significa una elevada gravetat dels símptomes i que s'exclouin aquells pacients de menor gravetat. També això fa que hi hagi un predomini de sexe masculí a la mostra, amb el biaix que això pot suposar al present treball, encara que en cap dels nostres objectius el sexe sigui una variable que intervingui.
- La tendència a una certa cronificació dels símptomes en els pacients de la mostra pot ser una limitació en l'estudi, ja que l'expressió d'aquests símptomes es podria veure modificada per aquest motiu.
- Hi ha fenomenologia delirant més enllà de la que recull el SAPS: es perd l'estudi de part dels símptomes delirants que també es poden presentar en pacients amb esquizofrènia
- Tots els malalts en la mostra d'estudi reben tractament farmacològic. Així, i també en relació a les possibles diferències en la resposta terapèutica, alguns deliris podrien estar també infrarepresentats, o representats de forma somorta.
- El present treball ha estudiat l'agrupació dels diferents continguts delirants en una mostra de malalts amb esquizofrènia. Desconeixem si en malalts amb altres diagnòstics, com poden ser els trastorns afectius amb símptomes psicòtics, s'obtidrien els mateixos factors. Per altra part, en cas de que es mantinguessin, els mecanismes fisiopatogènics proposats per alguns tipus de deliris, més concretament pels deliris d'alienació, en els malalts amb esquizofrènia haurien de ser els mateixos pels altres diagnòstics.
- Hi ha una discrepància a l'hora de fer les agrupacions factorialment amb els deliris de control. Mentre que en un altre treball queden inclosos en el grup dels deliris del pensament (donant consistència a la seva assimilació amb els símptomes de primer rang de Kurt Schneider i al mecanisme fisiopatogènic de l'agencialitat en aquests tipus de deliris), en la nostra mostra estan inclosos en el fenotip de deliris paranoies (junt amb els deliris de persecució, de perjudici i autoreferencials). Això pot ser degut a una diferència de criteri a l'hora de valorar el contingut del

pensament (en el nostre estudi s'hauria valorat més com un deliri que feia referència a sentir-se observat) però també cal tenir en compte que el pes factorial d'aquest deliri dins del fenotip alienació és també alt, pel que podria ser que actués de forma mixta.

- Les proves neuropsicològiques (WAIS) utilitzades per tal de valorar els dèficits cognitius com a correlat d'alteracions cerebrals possiblement no es focalitzen en una sola àrea determinada i valoren globalment aquestes alteracions, i tot i que poden ser de valor per a avaluar dèficits generals (en memòria de treball, en funció executiva, per exemple) potser no donen una informació específica i ben delimitada de l'àrea afectada.
- La valoració de remissió/recuperació s'ha fet als 6 mesos, un temps curt tenint en compte la mostra, altres estudis i la mateixa definició de remissió d'Andreasen.

## **8. Noves línies de recerca**

Aquest és un estudi que, a diferència d'estudis anteriors, es focalitza en la diferent fenomenologia dels símptomes psicòtics delirants enlloc d'estudiar-los globalment. S'intenta, a través de la seva agrupació segons contingut o expressió fenomenològica, relacionar-los amb un substrat anatòmic determinat.

En aquest cas l'estudi s'ha centrat en el subgrup de deliris definits com d'alienació, que es corresponen amb part dels deliris descrits també com a símptomes de primer rang per Kurt Schneider. En aquest sentit, seria interessant poder seguir l'estudi amb altres subtipus delirants, i de la mateixa manera, amb agrupacions ben delimitades fenomenològicament dels altres símptomes positius (al·lucinacions, trastorns formals del llenguatge, conducta) i negatius.

Aquesta recerca, tal com ha estat conduïda en aquest treball, pot ser portada a terme a través de l'exploració neuropsicològica del pacient gràcies a les diferents proves que estan al nostre abast i que són expressió de funcions cerebrals en àrees específiques, i que, per tant, també són sensibles a les disfuncions en aquestes àrees relacionades amb les alteracions dels diferents trastorns (en el nostre cas l'esquizofrènia i l'expressió dels símptomes positius).

Seria interessant poder delimitar a través d'aquestes proves un mapa de les diferents alteracions cerebrals relacionades amb subtipus o fenotips específics dels símptomes presents en l'esquizofrènia. Amb això definiríem el trastorn no de forma general segons la presència o no d'uns símptomes determinats sinó per les alteracions presents en el trastorn i, per tant, pels seus diferents fenotips de presentació, atenent més a la forma d'expressió dels símptomes, la seva fenomenologia, i no tant a l'enumeració de la seva presència o absència.



---

## **VI. CONCLUSIONS**

---





1. Hi ha pocs estudis que hagin caracteritzat subtipus de pacients amb esquizofrènia a partir dels símptomes delirants
2. Els resultats de l'anàlisi factorial realitzat en aquest treball suggereixen que mitjançant el SAPS s'obtenen tres subgrups o fenotips delirants que són el paranoide (conformat pels deliris de persecució, perjudici, referència i control), el subgrup d'alienació (que conté els deliris de difusió, inserció, robatori i lectura del pensament) i un subgrup anomenat afectiu/estrany (que contindria els deliris de grandesa, els de religiositat i els de contingut estrany).
3. El subgrup delirant d'alienació està exclusivament format per deliris que també integren els símptomes de primer rang descrits per Kurt Schneider, cosa que els conforma com a un subgrup ben definit i delimitat.
4. En la nostra mostra, gairebé tots els pacients tenen deliris del fenotip paranoide (un 95%, 145 pacients). Un 77% (117 pacients) tenen present algun deliri del fenotip afectiu/estrany i un 59,9% (91 pacients) tenen deliris del fenotip d'alienació. La literatura revisada també dona resultats similars pel que fa referència a subgrups delirants. Això és exemple de l'àmplia heterogeneïtat clínica de l'esquizofrènia.
5. Queda ben establert que un mateix pacient pot presentar simultàniament més d'un fenotip delirant. Si considerem cada fenotip com degut a una alteració cerebral específica, això permet teoritzar sobre la possibilitat que l'esquizofrènia a nivell fisiopatogènic sigui expressió de danys múltiples a nivell cerebral, que poden ser, també, simultanis, o bé reflex d'una progressió en el trastorn.
6. El grup de pacients que presenten el fenotip delirant d'alienació constitueix un grup ben delimitat i característicament diferenciat d'aquell que no el presenten. Són un grup d'edat significativament més jove, amb un diagnòstic més precoç del trastorn, i amb més gravetat de la simptomatologia psicòtica positiva en general.

7. A nivell psicopatològic, el grup delirant d'alienació té una elevada associació amb les veus que comenten i conversen, símptomes també de primer rang de Kurt Schneider i que en el nostre treball es diferencien clarament de les altres al·lucinacions auditives, per la possibilitat que les primeres tinguin un mecanisme fisiopatogènic més lligat als deliris d'alienació. En els deliris i en les veus que comenten i conversen el mecanisme estaria basat en una alteració de la manera en que s'experimenten les pròpies sensacions: com si fossin de producció aliena.
8. El nostre grup està molt identificat amb els símptomes de primer rang de Kurt Schneider i ja s'havia proposat prèviament que el circuit neural sobre el que reposa aquest fenotip podria incloure el lòbul parietal inferior dret com a regió anatòmica subjacent més important, amb hiperactivació a aquest nivell.
9. Les proves del WAIS permeten topografiar alteracions específiques a nivell cerebral diferenciades en el grup del fenotip d'alienació respecte el que no té el fenotip, i aquestes àrees són equiparables a les estudiades per als símptomes de primer rang, coincidint amb una hiperactivació parietal dreta.
10. Les proves neuropsicològiques també indiquen una disfunció a nivell d'hemisferi esquerre del grup amb el fenotip alienació respecte el que no el presenta. Això fa pensar en, tal com ha estat descrit per la literatura, la presència d'una compensació dels dèficits entre les diferents àrees, cosa que aniria d'acord amb la teoria que les alteracions en l'esquizofrènia estarien esteses en diferents àrees cerebrals. Les diferents xarxes actuarien per a compensar els dèficits.
11. Al sis mesos no hi ha diferències significatives pel que fa a les dades psicopatològiques entre el grup que presenta el fenotip alienació, i el que no el presenta, tot i que sí ple que fa a dades relacionades amb la remissió dels símptomes.
12. El fenotip alienació està associat a pitjor remissió dels símptomes als sis mesos, i aquesta pobra remissió va lligada a major gravetat dels símptomes. També va lligada a un major nombre d'ingressos, la presència de simptomatologia negativa, la manca de consciència de trastorn, l'inadequat compliment terapèutic i la presència d'efectes secundaris del tractament.

13. Els resultats descriuen dos fenotips de mal pronòstic per a la remissió dels símptomes: el fenotip en què predominen els símptomes negatius o defectuals i el fenotip de deliris d'alienació.
  
14. La recuperació funcional en la nostra mostra va lligada a la presència de remissió dels símptomes, l'existència d'una bona adaptació premòrbida, la consciència de malaltia i la manca de dèficit primari.



# VII. BIBLIOGRAFIA



1. Antonio Damasio. *I el cervell va crear l'home*. Edicions Destino. Barcelona 2010.
  2. Manuel Valdés Mayor. *La arquitectura de la psiquiatria*. Plataforma editorial. Barcelona, 2016
  3. Antonio Colodrón. *La condición esquizofrénica*. Triacastela. Madrid, 2002.
  4. Fletcher PC, Frith CD. Perceiving is believing: a Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Jan;10(1):48-58.
  5. Peralta V, Cuesta MJ. How many and which are the psychopathological dimensions in schizophrenia? Issues influencing their ascertainment. *Schizophr Res*. 2001 Apr 30;49(3):269-85.
  6. Heinrichs RW. The primacy of cognition in schizophrenia. *Am Psychol*. 2005 Apr;60(3):229-42.
  7. Salomon JA, et al. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2129-43.
  8. van Os J, Kenis G, Rutten BP. The environment and schizophrenia. *Nature*. 2010 Nov 11;468(7321):203-12.
  9. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014 Jul 24;511(7510):421-7.
  10. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*. 2005 May;2(5):e141. Epub 2005 May 31.
  11. Barbato A. Psychiatry in transition: outcomes of mental health policy shift in Italy. *Aust N Z J Psychiatry*. 1998 Oct;32(5):673-9.
  12. Kooyman I, Dean K, Harvey S, Walsh E. Outcomes of public concern in schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*. 2007 Aug;50:s29-36.
  13. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry*. 2014 Jun;13(2):153-60.
  14. Schizophrenia comision. *The abandoned illness: a report from the Schizophrenia Commision*. London: Rethink Mental Illness, 2012.
  15. Seva A. El coste de las patologías psiquiátricas en España. Un seguimiento de 26 años y 10.974 ingresos en una Unidad Psiquiátrica de Corta Estancia de un hospital general. *Eur. J. Psychiat* 2002. Vol. 16, N.º 1, (57-67)
  16. Salvador-Carulla L. Comentario. La economía de la salud mental en España. ¿Una asignatura pendiente? *Gac Sanit*. 2007 Jul-Aug;21(4):314-5.
-



17. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet*. 2016 Jan 14.
  18. Joyce EM, Roiser JP. Cognitive heterogeneity in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2007 May;20(3):268-72
  19. Lewandowski KE, Cohen BM, Ongur D. Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med*. 2011 Feb;41(2):225-41
  20. Looijestijn J, Blom JD, Aleman A, Hoek HW, Goekoop R. An integrated network model of psychotic symptoms. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 Dec;59:238-50
  21. Tsuang MT, Lyons MJ, Faraone SV. Heterogeneity of schizophrenia. Conceptual models and analytic strategies. *Br J Psychiatry*. 1990 Jan;156:17-26.
  22. Waddington JL, Lane A, Larkin C, O'Callaghan E. The neurodevelopmental basis of schizophrenia: clinical clues from cerebro-craniofacial dysmorphogenesis, and the roots of a lifetime trajectory of disease. *Biol Psychiatry*. 1999 Jul;46(1):31-9.
  23. Pantelis C, Yücel M, Wood SJ, Velakoulis D, Sun D, Berger G, Stuart GW, Yung A, Phillips L, McGorry PD. Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2005 Jul;31(3):672-96. Epub 2005 Jul 14
  24. Wölwer W, Brinkmeyer J, Stroth S, Streit M, Bechdolf A, Ruhrmann S, Wagner M, Gaebel W. Neurophysiological correlates of impaired facial affect recognition in individuals at risk for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2012 Sep;38(5):1021-9.
  25. De Herdt A, Wampers M, Vancampfort D, De Hert M, Vanhees L, Demunter H, Van Bouwel L, Brunner E, Probst M. Neurocognition in clinical high risk young adults who did or did not convert to a first schizophrenic psychosis: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2013 Sep;149(1-3):48-55.
  26. Lieberman JA. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry*. 1999 Sep 15;46(6):729-39.
  27. Zhang R, Wei Q, Kang Z, Zalesky A, Li M, Xu Y, Li L, Wang J, Zheng L, Wang B, Zhao J, Zhang J, Huang R. Disrupted brain anatomical connectivity in medication-naïve patients with first-episode schizophrenia. *Brain Struct Funct*. 2015 Mar;220(2):1145-59.
  28. Zhang W, Deng W, Yao L, Xiao Y, Li F, Liu J, Sweeney JA, Lui S, Gong Q. Brain Structural Abnormalities in a Group of Never-Medicated Patients With Long-Term Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2015 Oct;172(10):995-1003.
  29. Lui S, Deng W, Huang X, Jiang L, Ma X, Chen H, Zhang T, Li X, Li D, Zou L, Tang H, Zhou XJ, Mechelli A, Collier DA, Sweeney JA, Li T, Gong Q. Association of cerebral deficits with clinical symptoms in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia: an optimized voxel-based morphometry and resting state functional connectivity study. *Am J Psychiatry*.
-

- 
- 2009 Feb;166(2):196-205.
30. Catherine FA, Boyer L, Jonathan W, Jean-Philippe R, Raphaelle R, Elisabeth S, Sylviane CG, Pascal A, Maxime G, Christophe L. Neural substrate of quality of life in patients with schizophrenia: a magnetisation transfer imaging study. *Sci Rep*. 2015 Dec 3;5:17650.
  31. Rund BR. Is there a degenerative process going on in the brain of people with Schizophrenia? *Front Hum Neurosci*. 2009 Oct 26;3:36.
  32. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet*. 2012 Jul 10;13(8):537-51.
  33. Gottesman II, Shields J. A polygenic theory of schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1967 Jul;58(1):199-205.
  34. Malhotra D, Sebat J. CNVs: harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics. *Cell*. 2012 Mar 16;148(6):1223-41.
  35. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Lee SH, Ripke S, Neale BM, et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet*. 2013 Sep;45(9):984-94.
  36. Hall J, Trent S, Thomas KL, O'Donovan MC, Owen MJ. Genetic risk for schizophrenia: convergence on synaptic pathways involved in plasticity. *Biol Psychiatry*. 2015 Jan 1;77(1):52-8.
  37. Benros ME, Mortensen PB, Eaton WW. Autoimmune diseases and infections as risk factors for schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci*. 2012 Jul;1262:56-66.
  38. Smyth AM, Lawrie SM. The neuroimmunology of schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2013 Dec;11(3):107-17.
  39. Khashan AS, Abel KM, McNamee R, Pedersen MG, Webb RT, Baker PN, Kenny LC, Mortensen PB. Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 Feb;65(2):146-52.
  40. Brown AS. Epidemiologic studies of exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia and autism. *Dev Neurobiol*. 2012 Oct;72(10):1272-6.
  41. McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB, Anderson C, Ko P, Burne TH, Norgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Mortensen PB. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Sep;67(9):889-94.
  42. Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Prog Neurobiol*. 2011 Jan;93(1):23-58.
  43. Davies G, Welham J, Chant D, Torrey EF, McGrath J. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2003;29(3):587-93.
  44. Vassos E, Pedersen CB, Murray RM, Collier DA, Lewis CM. Meta-analysis of the association
-

- of urbanicity with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2012 Nov;38(6):1118-23.
45. McGrath JJ, Petersen L, Agerbo E, Mors O, Mortensen PB, Pedersen CB. A comprehensive assessment of parental age and psychiatric disorders. *JAMA Psychiatry.* 2014 Mar;71(3):301-9.
46. Byrne M, Agerbo E, Eaton WW, Mortensen PB. Parental socio-economic status and risk of first admission with schizophrenia- a Danish national register based study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2004 Feb;39(2):87-96.
47. Cantor-Graae E, Pedersen CB. Full spectrum of psychiatric disorders related to foreign migration: a Danish population-based cohort study. *JAMA Psychiatry.* 2013 Apr;70(4):427-35.
48. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieverse R, Lataster T, Viechtbauer W, Read J, van Os J, Bentall RP. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull.* 2012 Jun;38(4):661-71.
49. Radhakrishnan R, Wilkinson ST, D'Souza DC. Gone to Pot - A Review of the Association between Cannabis and Psychosis. *Front Psychiatry.* 2014 May 22;5:54.
50. Orlovska S, Pedersen MS, Benros ME, Mortensen PB, Agerbo E, Nordentoft M. Head injury as risk factor for psychiatric disorders: a nationwide register-based follow-up study of 113,906 persons with head injury. *Am J Psychiatry.* 2014 Apr;171(4):463-9.
51. Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, Cannon M, Cotter DR. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2014 Mar 13;14:75.
52. Benros ME, Eaton WW, Mortensen PB. The epidemiologic evidence linking autoimmune diseases and psychosis. *Biol Psychiatry.* 2014 Feb 15;75(4):300-6.
53. Nielsen PR, Benros ME, Mortensen PB. Hospital contacts with infection and risk of schizophrenia: a population-based cohort study with linkage of Danish national registers. *Schizophr Bull.* 2014 Nov;40(6):1526-32.
54. Linden DE. The challenges and promise of neuroimaging in psychiatry. *Neuron.* 2012 Jan 12;73(1):8-22.
55. Barch DM, Ceaser A. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends Cogn Sci.* 2012 Jan;16(1):27-34.
56. Lewis DA. Cortical circuit dysfunction and cognitive deficits in schizophrenia-- implications for preemptive interventions. *Eur J Neurosci.* 2012 Jun;35(12):1871-8.
57. Vita A, De Peri L, Deste G, Sacchetti E. Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies. *Transl Psychiatry.* 2012 Nov 20;2:e190.
58. Fusar-Poli P, Smieskova R, Kempton MJ, Ho BC, Andreasen NC, Borgwardt S. Progressive
-

- 
- brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013 Sep;37(8):1680-91.
59. Haijma SV, Van Haren N, Cahn W, Koolschijn PC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull*. 2013 Sep;39(5):1129-38.
60. Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet*. 2014 May 10;383(9929):1677-87.
61. Moghaddam B, Javitt D. From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2012 Jan;37(1):4-15.
62. Uhlhaas PJ, Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*. 2010 Feb;11(2):100-13.
63. Ji K, Miyauchi J, Tsirka SE. Microglia: an active player in the regulation of synaptic activity. *Neural Plast*. 2013;2013:627325.
64. Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, Maggi L, Scianni M, Panzanelli P, Giustetto M, Ferreira TA, Guiducci E, Dumas L, Ragozzino D, Gross CT. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science*. 2011 Sep 9;333(6048):1456-8.
65. Schafer DP, Lehrman EK, Kautzman AG, Koyama R, Mardinly AR, Yamasaki R, Ransohoff RM, Greenberg ME, Barres BA, Stevens B. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. *Neuron*. 2012 May 24;74(4):691-705.
66. Boulanger LM, Shatz CJ. Immune signalling in neural development, synaptic plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2004 Jul;5(7):521-31.
67. Fourgeaud L, Davenport CM, Tyler CM, Cheng TT, Spencer MB, Boulanger LM. MHC class I modulates NMDA receptor function and AMPA receptor trafficking. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Dec 21;107(51):22278-83.
68. Lee H, Brott BK, Kirkby LA, Adelson JD, Cheng S, Feller MB, Datwani A, Shatz CJ. Synapse elimination and learning rules co-regulated by MHC class I H2-Db. *Nature*. 2014 May 8;509(7499):195-200.
69. Stephan AH, Barres BA, Stevens B. The complement system: an unexpected role in synaptic pruning during development and disease. *Annu Rev Neurosci*. 2012;35:369-89.
70. Behrens MM, Ali SS, Dao DN, Lucero J, Shekhtman G, Quick KL, Dugan LL. Ketamine-induced loss of phenotype of fast-spiking interneurons is mediated by NADPH-oxidase. *Science*. 2007 Dec 7;318(5856):1645-7.
71. Do KQ, Cabungcal JH, Frank A, Steullet P, Cuenod M. Redox dysregulation, neurodevelopment, and schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol*. 2009 Apr;19(2):220-30.
72. Cabungcal JH, Counotte DS, Lewis EM, Tejada HA, Piantadosi P, Pollock C, Calhoun GG,
-

- Sullivan EM, Presgraves E, Kil J, Hong LE, Cuenod M, Do KQ, O'Donnell P. Juvenile antioxidant treatment prevents adult deficits in a developmental model of schizophrenia. *Neuron*. 2014 Sep 3;83(5):1073-84.
73. Jablensky A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(3):271-87.
74. Kurt Schneider. *Psicopatología clínica*. Fundación Archivos de Neurobiología. Madrid 1997.
75. Leonhard, Karl. *Classification of endogenous psychoses and their differentiated etiology*. Springer Science & Business Media, 1999.
76. Kallmann, Franz J. "The genetics of schizophrenia." (1938).
77. Rado, Sandor. "Theory and therapy: The theory of schizotypal organization and its application to the treatment of decompensated schizotypal behavior." *The outpatient treatment of schizophrenia* 1960: 87-101.
78. Meehl, Paul E. "Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia." *American psychologist* 17.12 (1962): 827.
79. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J*. 1980 Jan 12;280(6207):66-8.
80. Andreasen NC, Olsen S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry*. 1982 Jul;39(7):789-94.
81. Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry*. 1988 May;145(5):578-83.
82. Liddle PF. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry*. 1987 Aug;151:145-51.
83. McGrath JA, Nestadt G, Liang KY, Lasseter VK, Wolyniec PS, Fallin MD, Thornquist MH, Luke JR, Pulver AE. Five latent factors underlying schizophrenia: analysis and relationship to illnesses in relatives. *Schizophr Bull*. 2004;30(4):855-73.
84. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders – fifth edition: DSM-5*. Arlington, VA; American Psychiatric Association, 2013
85. WHO. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization, 1992.
86. Compton WM, Guze SB. The neo-Kraepelinian revolution in psychiatric diagnosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1995;245(4-5):196-201.
87. Craddock N, Owen MJ. The Kraepelinian dichotomy - going, going... but still not gone. *Br J Psychiatry*. 2010 Feb;196(2):92-5.
88. Hyman SE. The diagnosis of mental disorders: the problem of reification. *Annu Rev Clin Psychol*. 2010;6:155-79.
-

- 
89. Owen MJ. New approaches to psychiatric diagnostic classification. *Neuron*. 2014 Nov 5;84(3):564-71.
  90. van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, Delespaul P, Krabbendam L. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med*. 2009 Feb;39(2):179-95.
  91. Craddock N, Owen MJ. Rethinking psychosis: the disadvantages of a dichotomous classification now outweigh the advantages. *World Psychiatry*. 2007 Jun;6(2):84-91.
  92. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE, Carpenter WT Jr. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 Feb;58(2):165-71.
  93. Buchanan RW, Carpenter WT Jr. The neuroanatomies of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1997;23(3):367-72.
  94. Carpenter WT Jr, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Tamminga C, Wood F. Strong inference, theory testing, and the neuroanatomy of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1993 Oct;50(10):825-31.
  95. Tsuang MT, Lyons MJ, Faraone SV. Heterogeneity of schizophrenia. Conceptual models and analytic strategies. *Br J Psychiatry*. 1990 Jan;156:17-26.
  96. Takahashi S. Heterogeneity of schizophrenia: Genetic and symptomatic factors. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2013 Oct;162B(7):648-52.
  97. Tsuang MT, Faraone SV. The case for heterogeneity in the etiology of schizophrenia. *Schizophr Res*. 1995 Oct;17(2):161-75.
  98. Tsuang M. Schizophrenia: genes and environment. *Biol Psychiatry*. 2000 Feb 1;47(3):210-20.
  99. Sawa A, Snyder SH. Schizophrenia: diverse approaches to a complex disease. *Science*. 2002 Apr 26;296(5568):692-5.
  100. Takahashi S, Faraone SV, Lasky-Su J, Tsuang MT. Genome-wide scan of homogeneous subtypes of NIMH genetics initiative schizophrenia families. *Psychiatry Res*. 2005 Feb 28;133(2-3):111-22.
  101. Sebat J, Levy DL, McCarthy SE. Rare structural variants in schizophrenia: one disorder, multiple mutations; one mutation, multiple disorders. *Trends Genet*. 2009 Dec;25(12):528-35.
  102. Bortolotti, L. *Delusions and other irrational beliefs*. Oxford University Press. New York. 2010
  103. Stephens GL, Graham G. Reconceiving delusion. *Int Rev Psychiatry*. 2004 Aug;16(3):236-41.
  104. Stein, E. *Without good reasons*. Oxford University Press New York. 1996
-

- 
105. Gerrans P. Delusions as performance failures. *Cogn Neuropsychiatry*. 2001 Aug;6(3):161-73.
  106. Campbell, J., Schizophrenia, the Space of Reasons, and Thinking as a Motor Process. *The Monist* 1999. Vol. 82, No. 4, Cognitive Theories of Mental Illness pp. 609-625
  107. Berrios GE. Delusions as "wrong beliefs": a conceptual history. *Br J Psychiatry Suppl*. 1991 Nov;(14):6-13.
  108. Sharfetter, C. The self-experience of schizophrenics. In: T. Kircher and A. David. (Eds) *The self in Neusoscience and Psychiatry*. Cambridge University Press. New York 2003. pp 272-289
  109. Sass, Louis Arnorsson. *The paradoxes of delusion: Wittgenstein, Schreber, and the schizophrenic mind*. Cornell University Press, 1994.
  110. Gold, I., and Hohwy, J., "Rationality and schizophrenic delusion." *Mind & language* 15.1 (2000): 146-167.
  111. Fulford KWM. Mental illness and the mind-brain problem: delusion, belief and Searle's theory of intentionality. *Theor Med*. 1993 Jun;14(2):181-94.
  112. Fulford, KWM. "Completing Kraepelin' psychopathology." *Insight and psychosis* (1998): 47-65.
  113. Currie, G. Imagination, delusion and hallucinations. *Mind & Language*, 2000, 15.1: 168-183.
  114. Currie, G., Jureidini, J., Delusion, Rationality, Empathy: Commentary on Martin Davies et al. *Philosophy, Psychiatry, & Psychology*, 2001, 8.2: 159-162.
  115. Stephens, G., Graham, G., The delusional stance. In: M. Cheung Chung, W. Fulford, G. Graham (Eds) *Reconceiving Schizophrenia*. Oxford University Press. Oxford 2006. pp 193-216
  116. Gallagher, S. Delusional realities. In M. R. Broome and L. Bortolotti (Eds.), *Psychiatry as Cognitive Neuroscience: Philosophical Perspectives*. United Kingdom: Oxford University Press. 2009. pp. 245-266
  117. Garety, P., Hemsley, D. *Delusions: Investigations into the Psychology of delusional reasoning*. UK. Oxford University Press, 1994.
  118. Stanghellini G., Fuchs, T., *One century of Karl Jaspers' General Psychopathology*. Oxford University Press, UK. Oxford University Press, 2013.
  119. Spitzer, M. "The phenomenology of delusions." *Psychiatric Annals* 22.5 (1992): 252-259.
  120. Matussek P. [Studies on delusional perception. I. Changes of the perceived external world in incipient primary delusion]. *Arch Psychiatr Nervenkr Z Gesamte Neurol Psychiatr*. 1952;189(4):279-319
  121. Winters, Ken C., and John M. Neale. "Delusions and delusional thinking in psychotics: A
-

- 
- review of the literature." *Clinical Psychology Review* 3.2 (1983): 227-253.
122. Mullen, P. Phenomenology of disordered mental function. *Essentials of post-graduate psychiatry* (1979): 22-54.
123. Oltmanns, TF. Approaches to the definition and study of delusions. Oltmanns, TF., Maher, BA. (Eds), (1988). *Delusional beliefs*. Wiley series on personality processes., (pp. 3-11). Oxford, England: John Wiley & Sons, xv, 352 pp.
124. Moor JH, Tucker GJ. Delusions: analysis and criteria. *Compr Psychiatry*. 1979 Jul-Aug;20(4):388-93.
125. Walkup J. On the measurement of delusions. *Br J Med Psychol*. 1990 Dec;63 ( Pt 4):365-8.
126. Strauss JS. Hallucinations and delusions as points on continua function. Rating scale evidence. *Arch Gen Psychiatry*. 1969 Nov;21(5):581-6.
127. Fulford, KWM. *Moral theory and medical practice*. Cambridge: Cambridge University Press, 1989.
128. Gilleen J, David AS. The cognitive neuropsychiatry of delusions: from psychopathology to neuropsychology and back again. *Psychol Med*. 2005 Jan;35(1):5-12.
129. Coltheart, Max. "The 33rd Sir Frederick Bartlett lecture cognitive neuropsychiatry and delusional belief." *The Quarterly Journal of Experimental Psychology* 60.8 (2007): 1041-1062.
130. McKay R, Langdon R, Coltheart M. "Sleights of mind": delusions, defences, and self-deception. *Cogn Neuropsychiatry*. 2005 Aug;10(4):305-26.
131. Freeman, D. The assesment of persecutory ideation. 2008. In: Freeman D, Bentall R, Garety P (Eds) *Persecutory delusions, assesment, theory and treatment*. Oxford University Press. New York. pp 305-328
132. Garety PA, Freeman D. Cognitive approaches to delusions: a critical review of theories and evidence. *Br J Clin Psychol*. 1999 Jun;38 ( Pt 2):113-54.
133. Hamilton, Andy. Against the belief model of delusion. In: MC Chung, KWM Fulford i G. Graham (Eds) *Reconceiving schizophrenia*. Oxford: Oxford University Press; (2006): pp 23-52
134. Rutten, B., van Os, J., Dominguez, M., and Krabbendam, L. (2008). Epidemiology and social factors: findings from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). In Freeman D, Bentall R, Garety P (Eds) *Persecutory delusions, assesment, theory and treatment*. Oxford University Press. New York. pp 53-71
135. Goleman, D. Delusion, benign and bizarre, is recognized as common 1989 New York Times, June 27th.
136. Hirstein, William. *Brain fiction: Self-deception and the riddle of confabulation*. MIT Press, 2005.
-



- 
137. Ramachandran VS. The evolutionary biology of self-deception, laughter, dreaming and depression: some clues from anosognosia. *Med Hypotheses*. 1996 Nov;47(5):347-62.
  138. Davidson, D. " Paradoxes of irrationality." *Rationality in action: Contemporary approaches* (1990): 449.
  139. Bayne, T. and Fernandez, J. (Eds) *Delusion and self-deception: affective and motivational influences on belief formation*. 2008. Hove: Psychology Press
  140. Levy, N. Self deception without thought experiments. In Bayne, T. and Fernandez, J. (Eds) *Delusion and self-deception: affective and motivational influences on belief formation*. 2008. Hove: Psychology Press
  141. Elkin, G. David, ed. *Introduction to clinical psychiatry*. McGraw-Hill Medical Publishing, 1999.
  142. Fear, C., H. Sharp, and D. Healy. "Obsessive-compulsive and delusional disorders: notes on their history, nosology and interface." *Journal of Serotonin Research* 1 (1995): 1-18.
  143. Insel TR, Akiskal HS. Obsessive-compulsive disorder with psychotic features: a phenomenologic analysis. *Am J Psychiatry*. 1986 Dec;143(12):1527-33.
  144. O'Dwyer AM, Marks I. Obsessive-compulsive disorder and delusions revisited. *Br J Psychiatry*. 2000 Mar;176:281-4.
  145. Fotopoulou A. False selves in neuropsychological rehabilitation: the challenge of confabulation. *Neuropsychol Rehabil*. 2008 Oct-Dec;18(5-6):541-65.
  146. Turnbull, Oliver H., Sarah Jenkins, and Martina L. Rowley. "The pleasantness of false beliefs: An emotion-based account of confabulation." *Neuropsychoanalysis* 6.1 (2004): 5-16.
  147. Berrios, GE., and John R. Hodges. *Memory disorders in psychiatric practice*. Cambridge University Press, 2000.
  148. DeLuca, John. "Commentary on "the pleasantness of false beliefs"." *Neuropsychoanalysis* 6.1 (2004): 20-22.
  149. Schnider A. Spontaneous confabulation, reality monitoring, and the limbic system--a review. *Brain Res Brain Res Rev*. 2001 Oct;36(2-3):150-60.
  150. Kopelman MD. Varieties of confabulation and delusion. *Cogn Neuropsychiatry*. 2010 Jan;15(1):14-37
  151. Kopelman, Michael D., Nicola Ng, and Olivier Van Den Brouke. "Confabulation extending across episodic, personal, and general semantic memory." *Cognitive Neuropsychology* 14.5 (1997): 683-712.
  152. Frazer SJ, Roberts JM. Three cases of Capgras' syndrome. *Br J Psychiatry*. 1994 Apr;164(4):557-9.
  153. Kopelman, Michael D., Elizabeth M. Guinan, and Philip DR Lewis. "Delusional memory,"
-

- 
- confabulation and frontal lobe dysfunction." (1995)
154. Lee E, Meguro K, Hashimoto R, Meguro M, Ishii H, Yamaguchi S, Mori E. Confabulations in episodic memory are associated with delusions in Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2007 Mar;20(1):34-40.
  155. Simpson J, Done DJ. Elasticity and confabulation in schizophrenic delusions. *Psychol Med.* 2002 Apr;32(3):451-8.
  156. Örulv, Linda, and Lars-Christer Hydén. "Confabulation: Sense-making, self-making and world-making in dementia." *Discourse Studies* 8.5 (2006): 647-673.
  157. Kopelman, Michael D. "Varieties of false memory." *Cognitive neuropsychology* 16.3-5 (1999): 197-214.
  158. Johnson, Marcia K., Shahin Hashtroudi, and D. Stephen Lindsay. "Source monitoring." *Psychological bulletin* 114.1 (1993): 3.
  159. Metcalfe K, Langdon R, Coltheart M. Models of confabulation: a critical review and a new framework. *Cogn Neuropsychol.* 2007 Feb;24(1):23-47.
  160. Fotopoulou, A., and M. A. Conway. "Confabulations pleasant and unpleasant." *Neuropsychanalysis* 6.1 (2004): 26-33.
  161. Currie, Gregory, and Ian Ravenscroft. *Recreative minds: Imagination in philosophy and psychology.* Oxford University Press, 2002.
  162. Cooper, Rachel. *Psychiatry and philosophy of science.* Routledge, 2014.
  163. Devinsky O. Delusional misidentifications and duplications: right brain lesions, left brain delusions. *Neurology.* 2009 Jan 6;72(1):80-7.
  164. Miller, Edgar, and Karoni, P. "The cognitive psychology of delusions: A review." *Applied cognitive psychology* (1996).
  165. Delespaul P, van Os J. Jaspers was right after all--delusions are distinct from normal beliefs. *Against. Br J Psychiatry.* 2003 Oct;183:286.
  166. Bortolotti, L., and Broome, MR. "Delusional beliefs and reason giving." *Philosophical Psychology* 21.6 (2008): 821-841.
  167. Davies, Anne M. Aimola, and Martin Davies. "Explaining pathologies of belief." *Psychiatry as cognitive neuroscience: Philosophical perspectives, Oxford University Press, Oxford* (2009): 285-326.
  168. Dupré, E., Logré, J., Confabulatory delusional states (Les délires d'imagination). *Encephale.* In: Cuttin, J., Shepherd, M. (Eds) *The clinical roots of schizophrenia concept*, 1987 Cambridge University Press pp 209-232
  169. Maher, B A. *Anomalous experience and delusional thinking: The logic of explanations.* John Wiley & Sons, 1988.
  170. Heilbrun AB Jr, Heilbrun KS. Content analysis of delusions in reactive and process
-

- schizophrenics. *J Abnorm Psychol.* 1977 Dec;86(6):597-608.
171. Wing, John K., John E. Cooper, and Norman Sartorius. "The measurement and classification of psychiatric symptoms: an instruction manual for the Present State Examination and CATEGO programme." *The measurement and classification of psychiatric symptoms: an instruction manual for the present state examination and CATEGO program* (1974).
172. Cutting J. The phenomenology of acute organic psychosis. Comparison with acute schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1987 Sep;151:324-32.
173. Christodoulou GN. Course and outcome of the delusional misidentification syndromes. *Bibl Psychiatr.* 1986;(164):143-8.
174. Appelbaum PS, Robbins PC, Roth LH. Dimensional approach to delusions: comparison across types and diagnoses. *Am J Psychiatry.* 1999 Dec;156(12):1938-43.
175. Coltheart M, Langdon R, McKay R. Schizophrenia and monothematic delusions. *Schizophr Bull.* 2007 May;33(3):642-7. Epub 2007 Mar 19.
176. Maher B, Ross JS. Delusions. In: *Comprehensive Handbook of Psychopathology.* Adams, HE., Sutker, P., (Eds). 1984. Springer US. New York, pp. 383-409
177. Kendler KS, Gallagher TJ, Abelson JM, Kessler RC. Lifetime prevalence, demographic risk factors, and diagnostic validity of nonaffective psychosis as assessed in a US community sample. The National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1996 Nov;53(11):1022-31.
178. Poulton R, Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, Murray R, Harrington H. Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry.* 2000 Nov;57(11):1053-8.
179. Read J, Argyle N. Hallucinations, delusions, and thought disorder among adult psychiatric inpatients with a history of child abuse. *Psychiatr Serv.* 1999 Nov;50(11):1467-72.
180. Verdoux H, Maurice-Tison S, Gay B, Van Os J, Salamon R, Bourgeois ML. A survey of delusional ideation in primary-care patients. *Psychol Med.* 1998 Jan;28(1):127-34.
181. Peters E, Joseph S, Day S, Garety P. Measuring delusional ideation: the 21-item Peters et al. Delusions Inventory (PDI). *Schizophr Bull.* 2004;30(4):1005-22.
182. Bayne, T, and Pacherie, E., "Experience, belief, and the interpretive fold." *Philosophy, Psychiatry, & Psychology* 11.1 (2004): 81-86.
183. Campbell, John. "Rationality, meaning, and the analysis of delusion." *Philosophy, Psychiatry, & Psychology* 8.2 (2001): 89-100.
184. Rhodes, John, and Richard GT Gipps. "Delusions, certainty, and the background." *Philosophy, Psychiatry, & Psychology* 15.4 (2008): 295-310
185. Langdon, R., Coltheart, M., "The cognitive neuropsychology of delusions." *Mind &*
-

- 
- Language* 15.1 (2000): 184-218.
186. Davies, M., et al., "Monothematic delusions: Towards a two-factor account." *Philosophy, Psychiatry, & Psychology* 8.2 (2001): 133-158.
187. Parnas, Josef, and Louis Arnorsson Sass. "Self, solipsism, and schizophrenic delusions." *Philosophy, Psychiatry, & Psychology* 8.2 (2001): 101-120.
188. Jaspers, Karl. "Psicopatología general." (1966).
189. Sérieux, P., Capgras, J. Misinterpretatives delusional states. In: Cuttin, J., Shepherd, M. (Eds) *The clinical roots of schizophrenia concept*, 1987 Cambridge University Press pp 160-81
190. Freud, S. A case of paranoia running counter to the psychoanalytic theory of the disease. In *Collected papers*, vol 2, Hogarth Press, London, 1956
191. Lacan, J. The case of Aimee, or self-punitive paranoia. In: Cuttin, J., Shepherd, M. (Eds) *The clinical roots of schizophrenia concept*, 1987 Cambridge University Press pp 213-227
192. Freeman T. On the psychopathology of persecutory delusions. *Br J Psychiatry*.1981 Dec;139:529-32.
193. Neale, John M. "Defensive functions of manic episodes." In Oltmanns TF., MaherBA., (Eds.) *Delusional beliefs*,1988 Wiley, New York. pp. 138-156.
194. Matussek, P. "Studies in delusional perception." In: Cutting, J., Shepherd, M., (Eds) *The clinical roots of the schizophrenia concept* 1987, Cambridge University Press. pp 89-103.
195. Johnson, Marcia K. "Discriminating the origin of information." In Oltmanns TF., MaherBA., (Eds.) *Delusional beliefs*,1988 Wiley, New York. pp. 34-65
196. Slade, Peter D., and Richard P. Bentall. *Sensory deception: A scientific analysis of hallucination*. Johns Hopkins University Press, 1988.
197. Payne RW, Hochberg AC, Hawks DV. Dichotic stimulation as a method of assessing disorder of attention in overinclusive schizophrenic patients. *J Abnorm Psychol*. 1970 Oct;76(2):185-93.
198. Frith CD. Consciousness, information processing and schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1979 Mar;134:225-35.
199. Frith CD. The positive and negative symptoms of schizophrenia reflect impairments in the perception and initiation of action. *Psychol Med*. 1987 Aug;17(3):631-48.
200. Cutting, J. *The Psychology of Schizophrenia*. Churchill Livingstone, Edinburgh. 1985
201. Cutting J. Delusional misidentification and the role of the right hemisphere in the appreciation of identity. *Br J Psychiatry Suppl*. 1991 Nov;(14):70-5.
202. Benson DF, Stuss DT. Frontal lobe influences on delusions: a clinical perspective. *Schizophr Bull*. 1990;16(3):403-11.
203. Liddle PF, Morris DL. Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *Br J*
-

- Psychiatry. 1991 Mar;158:340-5.
204. Bannister D. Conceptual structure in thought-disordered schizophrenics. *J Ment Sci.* 1960 Oct;106:1230-49.
205. Radley AR. Schizophrenic thought disorder and the nature of personal constructs. *Br J Soc Clin Psychol.* 1974 Sep;13(3):315-27.
206. Heilbrun AB Jr. A proposed basis for delusion formation within an information-processing model of paranoid development. *Br J Soc Clin Psychol.* 1975 Feb;14(1):63-71.
207. Salzinger K. The immediacy hypothesis in a theory of schizophrenia. *Nebr Symp Motiv.* 1984;31:231-82
208. Hemsley, D. R. "An experimental psychological model for schizophrenia." *Search for the causes of schizophrenia* 1 (1987): 179-188.
209. Schneider C. *Die Psychologie der schizophrenen.* 1930 Thieme, Leipzig.
210. Arieti, Silvano. "Interpretation of schizophrenia." (1955).
211. Reed, Graham. *The psychology of anomalous experience: A cognitive approach* (rev. Prometheus Books, 1988.
212. Chapman, L.J., Chapman, J.P., The genesis of delusions. In: Oltmanns, T.F., Maher, B.A.(Eds) *Delusional beliefs.* 1988. Wiley, New york. Ch 8 pp 167-183
213. Kaney S, Bentall RP. Persecutory delusions and attributional style. *Br J Med Psychol.* 1989 Jun;62 ( Pt 2):191-8.
214. Bentall, R. P. "The syndromes and symptoms of psychoses: or why you can't play'twenty questions' with the concept of schizophrenia and hope to win." *Reconstructing Schizophrenia.* London: Routledge (1990).
215. Bentall RP, Kaney S. Abnormalities of self-representation and persecutory delusions: a test of a cognitive model of paranoia. *Psychol Med.* 1996 Nov;26(6):1231-7.
216. Frith, CD. *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia (Classic Edition).* Psychology Press, 2015.
217. Maher BA. Delusional thinking and perceptual disorder. *J Individ Psychol.* 1974 May;30(1):98-113.
218. Gerrans, P., "Mad scientists or unreliable autobiographers? Dopamine dysregulation and delusion." (2009). In: Broome, MR., Bortolotti, L. (Eds) *Psychiatry as Cognitive Neuroscience: Philosophical Perspectives.* Oxford: Oxford University Press; chapter 8
219. Kennett, Jeanette, and Steve Matthews. "Mental Timetravel, Agency and Responsibility." (2009). In: Broome, MR., Bortolotti, L. (Eds) *Psychiatry as Cognitive Neuroscience: Philosophical Perspectives.* Oxford: Oxford University Press; chapter 16
220. Ross, L., Anderson, C.A.. "Shortcomings in the attribution process: On the origins and maintenance of erroneous social assessments." (1982). In: Kahneman, K., Slovic, P.,
-

- 
- Tversky, A. (Eds), *Judgement under uncertainty: heuristics and biases*. Cambridge University Press, New York pp. 129-152
221. Alloy LB, Tabachnik N. Assessment of covariation by humans and animals: the joint influence of prior expectations and current situational information. *Psychol Rev*. 1984 Jan;91(1):112-49.
222. Fischhoff, Baruch, and Ruth Beyth-Marom. "Hypothesis evaluation from a Bayesian perspective." *Psychological review* 90.3 (1983): 239.
223. Hohwy, Jakob, and Raben Rosenberg. "Unusual experiences, reality testing and delusions of alien control." *Mind & language* 20.2 (2005): 141-162.
224. Gerrans P. A one-stage explanation of the Cotard delusion. 2002. *Philos. Psychiatry. Psychol.* 9, 47-53
225. Stone, Tony, and Andrew W. Young. "Delusions and brain injury: The philosophy and psychology of belief." *Mind & Language* 12.3-4 (1997): 327-364.
226. Coltheart, Max. "Conscious experience and delusional belief." *Philosophy, Psychiatry, & Psychology* 12.2 (2005): 153-157.
227. Langdon, R., McKay, R., Coltheart, M., "The cognitive neuropsychological understanding of persecutory delusions." (2008). In: Freeman D, Bentall R, Garety P (Eds) *Persecutory delusions, assesment, theory and treatment*. Oxford University Press. New York. pp 305-328
228. Gallese V. The roots of empathy: the shared manifold hypothesis and the neuralbasis of intersubjectivity. *Psychopathology*. 2003 Jul-Aug;36(4):171-80.
229. Gallagher S. Neurocognitive models of schizophrenia: a neurophenomenological critique. *Psychopathology*. 2004 Jan-Feb;37(1):8-19. Epub 2004 Feb 24.
230. Frith CD, Frith U. Interacting minds--a biological basis. *Science*. 1999 Nov 26;286(5445):1692-5.
231. Pickup GJ, Frith CD. Theory of mind impairments in schizophrenia: symptomatology, severity and specificity. *Psychol Med*. 2001 Feb;31(2):207-20.
232. Walston, Florence, Richard C. Blennerhassett, and Bruce G. Charlton. ""Theory of mind", persecutory delusions and the somatic marker mechanism." *Cognitive Neuropsychiatry* 5.3 (2000): 161-174.
233. Garety P. Reasoning and delusions. *Br J Psychiatry Suppl*. 1991 Nov;(14):14-8.
234. Leeser J, O'Donohue W. What is a delusion? Epistemological dimensions. *J Abnorm Psychol*. 1999 Nov;108(4):687-94.
235. Kemp R, Chua S, McKenna P, David A. Reasoning and delusions. *Br J Psychiatry*. 1997 May;170:398-405.
236. Goel V, Bartolo A, St Clair D, Venneri A. Logical reasoning deficits in schizophrenia.
-

- Schizophr Res. 2004 Jan 1;66(1):87-8.
237. Goel V, Dolan RJ. Functional neuroanatomy of three-term relational reasoning. *Neuropsychologia*. 2001;39(9):901-9.
238. Bentall, Richard, and A. David. "The paranoid self." *The self in neuroscience and psychiatry* (2003): 293-318.
239. Phillips ML, Senior C, David AS. Perception of threat in schizophrenics with persecutory delusions: an investigation using visual scan paths. *Psychol Med*. 2000 Jan;30(1):157-67.
240. Blackwood NJ, Howard RJ, Ffytche DH, Simmons A, Bentall RP, Murray RM. Imaging attentional and attributional bias: an fMRI approach to the paranoid delusion. *Psychol Med*. 2000 Jul;30(4):873-83.
241. Heckers S. Neuropathology of schizophrenia: cortex, thalamus, basal ganglia, and neurotransmitter-specific projection systems. *Schizophr Bull*. 1997;23(3):403-21.
242. Lawrie SM, Abukmeil SS. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*. 1998 Feb;172:110-20.
243. Andreasen NC. Linking mind and brain in the study of mental illnesses: a project for a scientific psychopathology. *Science*. 1997 Mar 14;275(5306):1586-93.
244. Damasio AR. The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1996 Oct 29;351(1346):1413-20.
245. Blackwood NJ, Bentall RP, Ffytche DH, Simmons A, Murray RM, Howard RJ. Persecutory delusions and the determination of self-relevance: an fMRI investigation. *Psychol Med*. 2004 May;34(4):591-6.
246. Ellis HD, Young AW. Accounting for delusional misidentifications. *Br J Psychiatry*. 1990 Aug;157:239-48.
247. Ramachandran VS, Altschuler EL, Hillyer S. Mirror agnosia. *Proc Biol Sci*. 1997 May 22;264(1382):645-7.
248. Staff RT, Shanks MF, Macintosh L, Pestell SJ, Gemmell HG, Venneri A. Delusions in Alzheimer's disease: spet evidence of right hemispheric dysfunction. *Cortex*. 1999 Sep;35(4):549-60.
249. Papageorgiou C, Ventouras E, Lykouras L, Uzunoglu N, Christodoulou GN. Psychophysiological evidence for altered information processing in delusional misidentification syndromes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003 May;27(3):365-72.
250. Zwanzger P, Ella R, Keck ME, Rupprecht R, Padberg F. Occurrence of delusions during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Biol Psychiatry*. 2002 Apr 1;51(7):602-3.
-

- 
251. Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci*. 2001 Aug 1;21(15):RC157.
  252. Waelti P, Dickinson A, Schultz W. Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory. *Nature*. 2001 Jul 5;412(6842):43-8.
  253. Pessiglione M, Seymour B, Flandin G, Dolan RJ, Frith CD. Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature*. 2006 Aug 31;442(7106):1042-5. Epub 2006 Aug 23.
  254. Friston K. The free-energy principle: a rough guide to the brain? *Trends Cogn Sci*. 2009 Jul;13(7):293-301.
  255. Courville AC, Daw ND, Touretzky DS. Bayesian theories of conditioning in a changing world. *Trends Cogn Sci*. 2006 Jul;10(7):294-300. Epub 2006 Jun 21.
  256. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003 Jan;160(1):13-23.
  257. Yu AJ, Dayan P. Uncertainty, neuromodulation, and attention. *Neuron*. 2005 May 19;46(4):681-92.
  258. Mcghie A, Chapman J. Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *Br J Med Psychol*. 1961;34:103-16.
  259. Bromberg-Martin ES, Matsumoto M, Hikosaka O. Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron*. 2010 Dec 9;68(5):815-34.
  260. Howes OD, Nour MM. Dopamine and the aberrant salience hypothesis of schizophrenia. *World Psychiatry*. 2016 Feb;15(1):3-4.
  261. Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Hirsch SR, Jones T, Frackowiak RS. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1992 Feb;160:179-86.
  262. Kaplan, Ronald D., et al. "Three clinical syndromes of schizophrenia in untreated subjects: relation to brain glucose activity measured by position emission tomography (PET)." *Schizophrenia research* 11.1 (1993): 47-54.
  263. Ebmeier KP, Blackwood DH, Murray C, Souza V, Walker M, Dougall N, Moffoot AP, O'Carroll RE, Goodwin GM. Single-photon emission computed tomography with 99mTc-exametazime in unmedicated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*. 1993 Apr 1;33(7):487-95.
  264. Sabri O, Erkwow R, Schreckenberger M, Owega A, Sass H, Buell U. Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics. *Lancet*. 1997 Jun 14;349(9067):1735-9.
  265. Erkwow, R., et al. "Delusions and correlating rCBF findings." *Neurology psychiatry and*
-



- brain research 6.2 (1998): 87-96.
266. Salokangas RK, Cannon T, Van Erp T, Ilonen T, Taiminen T, Karlsson H, Lauerma H, Leinonen KM, Wallenius E, Kaljonen A, Syvälahti E, Vilkmann H, Alanen A, Hietala J. Structural magnetic resonance imaging in patients with first-episode schizophrenia, psychotic and severe non-psychotic depression and healthy controls. Results of the schizophrenia and affective psychoses (SAP) project. *Br J Psychiatry Suppl.* 2002 Sep;43:s58-65.
267. MacDonald AW 3rd, Carter CS. Event-related fMRI study of context processing in dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *J Abnorm Psychol.* 2003 Nov;112(4):689-97.
268. Ragland JD, Gur RC, Valdez J, Turetsky BI, Elliott M, Kohler C, Siegel S, Kanes S, Gur RE. Event-related fMRI of frontotemporal activity during Word encoding and recognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2004 Jun;161(6):1004-15.
269. Feinberg TE. Some interesting perturbations of the self in neurology. *Semin Neurol.* 1997 Jun;17(2):129-35.
270. Joseph AB, O'Leary DH, Kurland R, Ellis HD. Bilateral anterior cortical atrophy and subcortical atrophy in reduplicative paramnesia: a case-control study of computed tomography in 10 patients. *Can J Psychiatry.* 1999 Sep;44(7):685-9.
271. Ha TH, Youn T, Ha KS, Rho KS, Lee JM, Kim IY, Kim SI, Kwon JS. Gray matter abnormalities in paranoid schizophrenia and their clinical correlations. *Psychiatry Res.* 2004 Dec 30;132(3):251-60.
272. Bebbington P, Pilling S, Whittington C. 2008 Pharmacological management of persecutory delusions. In: Freeman D, Bentall R, Garety P (Eds) *Persecutory delusions, assesment, theory and treatment.* Oxford University Press. New York. pp 305-328
273. Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003 Oct;27(7):1081-90.
274. Stone JM, Morrison PD, Pilowsky LS. Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia--a synthesis and selective review. *J Psychopharmacol.* 2007 Jun;21(4):440-52.
275. Abi-Dargham A, Moore H. Prefrontal DA transmission at D1 receptors and the pathology of schizophrenia. *Neuroscientist.* 2003 Oct;9(5):404-16.
276. Bagnall AM, Jones L, Ginnelly L, Lewis R, Glanville J, Gilbody S, Davies L, Torgerson D, Kleijnen J. A systematic review of atypical antipsychotic drugs in schizophrenia. *Health Technol Assess.* 2003;7(13):1-193.
277. Garety PA, Fowler DG, Freeman D, Bebbington P, Dunn G, Kuipers E. Cognitive-behavioural therapy and family intervention for relapse prevention and symptom
-

- 
- reduction in psychosis: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2008 Jun;192(6):412-23
278. Henquet C, Di Forti M, Murray RM, van Os J. 2008. The role of cannabis in inducing paranoia and psychosis. In: Freeman D, Bentall R, Garety P (Eds) *Persecutory delusions, assesment, theory and treatment*. Oxford University Press. New York. Pp 267-279
279. Grech A, Van Os J, Jones PB, Lewis SW, Murray RM. Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *Eur Psychiatry*. 2005 Jun;20(4):349-53.
280. Lupica CR, Riegel AC. Endocannabinoid release from midbrain dopamine neurons: a potential substrate for cannabinoid receptor antagonist treatment of addiction. *Neuropharmacology*. 2005 Jun;48(8):1105-16.
281. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, Taylor A, Arseneault L, Williams B, Braithwaite A, Poulton R, Craig IW. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry*. 2005 May 15;57(10):1117-27.
282. Henquet C, Rosa A, Krabbendam L, Papiol S, Fananás L, Drukker M, Ramaekers JG, van Os J. An experimental study of catechol-o-methyltransferase Val158Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Dec;31(12):2748-57.
283. Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, McCance E, Rosenblatt W, Fingado C, Zoghbi SS, Baldwin RM, Seibyl JP, Krystal JH, Charney DS, Innis RB. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Aug 20;93(17):9235-40.
284. Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J, Baldwin RM, Seibyl JP, Bowers M, van Dyck CH, Charney DS, Innis RB, Laruelle M. Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *Am J Psychiatry*. 1998 Jun;155(6):761-7.
285. Rossell SL, Shapleske J, David AS. Sentence verification and delusions: a content-specific deficit. *Psychol Med*. 1998 Sep;28(5):1189-98.
286. Gibbs AA, David AS. Delusion formation and insight in the context of affective disturbance. *Epidemiol Psichiatr Soc*. 2003 Jul-Sep;12(3):167-74
287. Calder AJ, Lawrence AD, Young AW. Neuropsychology of fear and loathing. *Nat Rev Neurosci*. 2001 May;2(5):352-63.
288. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW: Regional brain structure in schizophrenia: A meta-analysis of volumetric MRI studies. *Am J Psychiatry* 2000;157:16-25.
289. Corlett PR, Taylor JR, Wang XJ, Fletcher PC, Krystal JH. Toward a neurobiology of
-

- delusions. *Prog Neurobiol.* 2010 Nov;92(3):345-69.
290. Vinogradov S, King RJ, Huberman BA. An associationist model of the paranoid process: application of phase transitions in spreading activation networks. *Psychiatry.* 1992 Feb;55(1):79-94.
291. Delgado MR, Nearing KI, Ledoux JE, Phelps EA. Neural circuitry underlying the regulation of conditioned fear and its relation to extinction. *Neuron.* 2008 Sep 11;59(5):829-38.
292. Milad MR, Quirk GJ, Pitman RK, Orr SP, Fischl B, Rauch SL. A role for the human dorsal anterior cingulate cortex in fear expression. *Biol Psychiatry.* 2007 Nov 15;62(10):1191-4. Epub 2007 Aug 20.
293. Balleine BW, Killcross S. Parallel incentive processing: an integrated view of amygdala function. *Trends Neurosci.* 2006 May;29(5):272-9. Epub 2006 Mar 20.
294. Whalen PJ, Shin LM, McInerney SC, Fischer H, Wright CI, Rauch SL. A functional MRI study of human amygdala responses to facial expressions of fear versus anger. *Emotion.* 2001 Mar;1(1):70-83.
295. Holland PC, Gallagher M. Effects of amygdala central nucleus lesions on blocking and unblocking. *Behav Neurosci.* 1993 Apr;107(2):235-45.
296. Han JS, Holland PC, Gallagher M. Disconnection of the amygdala central nucleus and substantia innominata/nucleus basalis disrupts increments in conditioned stimulus processing in rats. *Behav Neurosci.* 1999 Feb;113(1):143-51.
297. Schiller D, Levy I, Niv Y, LeDoux JE, Phelps EA. From fear to safety and back: reversal of fear in the human brain. *J Neurosci.* 2008 Nov 5;28(45):11517-25.
298. Whitson JA, Galinsky AD. Lacking control increases illusory pattern perception. *Science.* 2008 Oct 3;322(5898):115-7.
299. Rolls ET. The representation of information about faces in the temporal and frontal lobes. *Neuropsychologia.* 2007 Jan 7;45(1):124-43. Epub 2006 Jun 23.
300. Takahashi YK, Roesch MR, Stalnaker TA, Haney RZ, Calu DJ, Taylor AR, Burke KA, Schoenbaum G. The orbitofrontal cortex and ventral tegmental area are necessary for learning from unexpected outcomes. *Neuron.* 2009 Apr 30;62(2):269-80.
301. Schnider A. Spontaneous confabulation and the adaptation of thought to ongoing reality. *Nat Rev Neurosci.* 2003 Aug;4(8):662-71.
302. Pomarol-Clotet E, Honey GD, Murray GK, Corlett PR, Absalom AR, Lee M, McKenna PJ, Bullmore ET, Fletcher PC. Psychological effects of ketamine in healthy volunteers. Phenomenological study. *Br J Psychiatry.* 2006 Aug;189:173-9.
303. Sarter M, Nelson CL, Bruno JP. Cortical cholinergic transmission and cortical information processing in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2005 Jan;31(1):117-38. Epub 2005 Feb 16.
304. Corlett PR, Honey GD, Aitken MR, Dickinson A, Shanks DR, Absalom AR, Lee M, Pomarol-
-

- 
- Clotet E, Murray GK, McKenna PJ, Robbins TW, Bullmore ET, Fletcher PC. Frontal responses during learning predict vulnerability to the psychotogenic effects of ketamine: linking cognition, brain activity, and psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Jun;63(6):611-21
305. Moutoussis M, Williams J, Dayan P, Bentall RP. Persecutory delusions and the conditioned avoidance paradigm: towards an integration of the psychology and biology of paranoia. *Cogn Neuropsychiatry*. 2007 Nov;12(6):495-510.
306. Startup M, Startup S. On two kinds of delusion of reference. *Psychiatry Res*. 2005 Nov 15;137(1-2):87-92. Epub 2005 Oct 13.
307. Behrens TE, Hunt LT, Rushworth MF. The computation of social behavior. *Science*. 2009 May 29;324(5931):1160-4.
308. Kilner JM, Friston KJ, Frith CD. The mirror-neuron system: a Bayesian perspective. *Neuroreport*. 2007 Apr 16;18(6):619-23.
309. Redgrave P, Gurney K. The short-latency dopamine signal: a role in discovering novel actions? *Nat Rev Neurosci*. 2006 Dec;7(12):967-75. Epub 2006 Nov 8.
310. Mittleman G, Whishaw IQ, Jones GH, Koch M, Robbins TW. Cortical, hippocampal, and striatal mediation of schedule-induced behaviors. *Behav Neurosci*. 1990 Jun;104(3):399-409.
311. Kaney S, Bentall RP. Persecutory delusions and the self-serving bias. Evidence from a contingency judgment task. *J Nerv Ment Dis*. 1992 Dec;180(12):773-80.
312. Frith C. The neural basis of hallucinations and delusions. *C R Biol*. 2005 Feb;328(2):169-75.
313. Wegner DM. Précis of the illusion of conscious will. *Behav Brain Sci*. 2004 Oct;27(5):649-59; discussion 659-92.
314. Tricomi E, Balleine BW, O'Doherty JP. A specific role for posterior dorsolateral striatum in human habit learning. *Eur J Neurosci*. 2009 Jun;29(11):2225-32.
315. Belin D, Jonkman S, Dickinson A, Robbins TW, Everitt BJ. Parallel and interactive learning processes within the basal ganglia: relevance for the understanding of addiction. *Behav Brain Res*. 2009 Apr 12;199(1):89-102.
316. Daw ND, Niv Y, Dayan P. Uncertainty-based competition between prefrontal and dorsolateral striatal systems for behavioral control. *Nat Neurosci*. 2005 Dec;8(12):1704-11. Epub 2005 Nov 6.
317. Huber M, Karner M, Kirchler E, Lepping P, Freudenmann RW. Striatal lesions in delusional parasitosis revealed by magnetic resonance imaging. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Dec 12;32(8):1967-71.
318. Graziano MS, Gross CG. A bimodal map of space: somatosensory receptive fields in the
-

- 
- macaque putamen with corresponding visual receptive fields. *Exp Brain Res.* 1993;97(1):96-109.
319. Heaven L, McBrayer D. External motivators of self-touching behavior. *Percept Mot Skills.* 2000 Feb;90(1):338-42.
320. Young G. Capgras delusion: an interactionist model. *Conscious Cogn.* 2008 Sep;17(3):863-76.
321. Corlett PR, Murray GK, Honey GD, Aitken MR, Shanks DR, Robbins TW, Bullmore ET, Dickinson A, Fletcher PC. Disrupted prediction-error signal in psychosis: evidence for an associative account of delusions. *Brain.* 2007 Sep;130(Pt 9):2387-400. Epub 2007 Aug 9.
322. Spitzer, M., Walter, H., 2003. The cognitive neuroscience of agency in schizophrenia. In: David A., Kircher, t. (Eds.), *The Self in Neuroscience and Psychiatry.* Cambridge University Press, Cambridge, pp. 436-444.
323. Friston, K.J., Daunizeau, J., Kiebel, S.J., 2009. Reinforcement learning or active inference? *PLoS One* 4, e6421.
324. Coltheart M. The neuropsychology of delusions. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Mar;1191:16-26.
325. Hornak, J., O'Doherty, J., Bramham, J., Rolls, E.T., Morris, R.G., Bullock, P.R., Polkey, C.E. Reward-related reversal learning after surgical excisions in orbitofrontal or dorsolateral prefrontal cortex in humans. *J. Cogn. Neurosci.* 2004. 16, 463-478.
326. Laruelle M, Kegeles LS, Abi-Dargham A. Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 Nov;1003:138-58.
327. Carlsson A, Waters N, Holm-Waters S, Tedroff J, Nilsson M, Carlsson ML. Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2001;41:237-60.
328. Persons JB. The advantages of studying psychological phenomena rather than psychiatric diagnoses. *Am Psychol.* 1986 Nov;41(11):1252-60.
329. Kimhy D, Goetz R, Yale S, Corcoran C, Malaspina D. Delusions in individuals with schizophrenia: factor structure, clinical correlates, and putative neurobiology. *Psychopathology.* 2005 Nov-Dec;38(6):338-44. Epub 2005 Nov 1.
330. Breier A, Berg PH. The psychosis of schizophrenia: prevalence, response to atypical antipsychotics, and prediction of outcome. *Biol Psychiatry.* 1999 Aug 1;46(3):361-4.
331. Ho BC, Andreasen NC, Nopoulos P, Arndt S, Magnotta V, Flaum M. Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 Jun;60(6):585-94.
332. Min SK, An SK, Jon DI, Lee JD. Positive and negative symptoms and regional cerebral perfusion in antipsychotic-naive schizophrenic patients: a high-resolution SPECT study.
-

- 
- Psychiatry Res. 1999 Jun 30;90(3):159-68.
333. Potkin SG, Alva G, Fleming K, Anand R, Keator D, Carreon D, Doo M, Jin Y, Wu JC, Fallon JH. A PET study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia. Positron emission tomography. *Am J Psychiatry*. 2002 Feb;159(2):227-37.
334. Toomey R, Kremen WS, Simpson JC, Samson JA, Seidman LJ, Lyons MJ, Faraone SV, Tsuang MT. Revisiting the factor structure for positive and negative symptoms: evidence from a large heterogeneous group of psychiatric patients. *Am J Psychiatry*. 1997 Mar;154(3):371-7.
335. Peralta V, Cuesta MJ. Dimensional structure of psychotic symptoms: an item-level analysis of SAPS and SANS symptoms in psychotic disorders. *Schizophr Res*. 1999 Jul 27;38(1):13-26.
336. Berner P. Conceptualization of schizophrenia: the symptom-oriented approach. *Psychopathology*. 1997;30(5):251-6.
337. Stuart GW, Pantelis C, Klimidis S, Minas IH. The three-syndrome model of schizophrenia: meta-analysis of an artefact. *Schizophr Res*. 1999 Oct 19;39(3):233-42.
338. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76. PubMed PMID: 3616518.
339. Ederstyn NM, Oyebode F. A review of the phenomenology and cognitive neuropsychological origins of the Capgras syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999 Jan;14(1):48-59.
340. Narr KL, Bilder RM, Kim S, Thompson PM, Szeszko P, Robinson D, Luders E, Toga AW. Abnormal gyral complexity in first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2004 Apr 15;55(8):859-67.
341. Vogeley K, Tepest R, Pfeiffer U, Schneider-Axmann T, Maier W, Honer WG, Falkai P. Right frontal hypergyria differentiation in affected and unaffected siblings from families multiply affected with schizophrenia: a morphometric mri study. *Am J Psychiatry*. 2001 Mar;158(3):494-6.
342. Shapleske J, Rossell SL, Chitnis XA, Suckling J, Simmons A, Bullmore ET, Woodruff PW, David AS. A computational morphometric MRI study of schizophrenia: effects of hallucinations. *Cereb Cortex*. 2002 Dec;12(12):1331-41.
343. Riehemann S, Volz HP, Stützer P, Smesny S, Gaser C, Sauer H. Hypofrontality in neuroleptic-naive schizophrenic patients during the Wisconsin Card Sorting Test--a fMRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2001;251(2):66-71.
344. Malaspina D, Bruder G, Furman V, Gorman JM, Berman A, Van Heertum R. Schizophrenia subgroups differing in dichotic listening laterality also differ in neurometabolism and symptomatology. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000 Fall;12(4):485-92.
-

- 
345. Carpenter WT Jr, Strauss JS, Bartko JJ. Flexible system for the diagnosis of schizophrenia: report from the WHO International Pilot Study of Schizophrenia. *Science*. 1973 Dec 21;182(4118):1275-8.
  346. Feinberg I. Efference copy and corollary discharge: implications for thinking and its disorders. *Schizophr Bull*. 1978;4(4):636-40.
  347. Allen P, Aleman A, McGuire PK. Inner speech models of auditory verbal hallucinations: evidence from behavioural and neuroimaging studies. *Int Rev Psychiatry*. 2007 Aug;19(4):407-15.
  348. Crapse TB, Sommer MA. Corollary discharge across the animal kingdom. *Nat Rev Neurosci*. 2008 Aug;9(8):587-600.
  349. Hemsley DR, Garety PA. The formation and maintenance of delusions: a Bayesian analysis. *Br J Psychiatry*. 1986 Jul;149:51-6.
  350. Garety PA, Hemsley DR, Wessely S. Reasoning in deluded schizophrenic and paranoid patients. Biases in performance on a probabilistic inference task. *J Nerv Ment Dis*. 1991 Apr;179(4):194-201.
  351. Warman DM. Reasoning and delusion proneness: confidence in decisions. *J Nerv Ment Dis*. 2008 Jan;196(1):9-15.
  352. Woodward TS, Moritz S, Menon M, Klinge R. Belief inflexibility in schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry*. 2008 May;13(3):267-77.
  353. Turner MS, Cipolotti L, Yousry TA, Shallice T. Confabulation: damage to a specific inferior medial prefrontal system. *Cortex*. 2008 Jun;44(6):637-48.
  354. Blakemore SJ, Oakley DA, Frith CD. Delusions of alien control in the normal brain. *Neuropsychologia*. 2003;41(8):1058-67.
  355. Martikainen MH, Kaneko K, Hari R. Suppressed responses to self-triggered sounds in the human auditory cortex. *Cereb Cortex*. 2005 Mar;15(3):299-302. Epub 2004 Jul 6.
  356. Shergill SS, Bullmore E, Simmons A, Murray R, McGuire P. Functional anatomy of auditory verbal imagery in schizophrenic patients with auditory hallucinations. *Am J Psychiatry*. 2000 Oct;157(10):1691-3.
  357. Shergill SS, Brammer MJ, Williams SC, Murray RM, McGuire PK. Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Nov;57(11):1033-8.
  358. Shergill SS, Brammer MJ, Amaro E, Williams SC, Murray RM, McGuire PK. Temporal course of auditory hallucinations. *Br J Psychiatry*. 2004 Dec;185:516-7.
  359. Lennox BR, Park SB, Medley I, Morris PG, Jones PB. The functional anatomy of auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2000 Nov 20;100(1):13-20.
  360. Alderson-Day B, McCarthy-Jones S, Fernyhough C. Hearing voices in the resting brain: A
-

- 
- review of intrinsic functional connectivity research on auditory verbal hallucinations. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015 Aug;55:78-87.
361. Ford JM, Roach BJ, Faustman WO, Mathalon DH. Synch before you speak: auditory hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2007 Mar;164(3):458-66.
362. Mechelli A, Allen P, Amaro E Jr, Fu CH, Williams SC, Brammer MJ, Johns LC, McGuire PK. Misattribution of speech and impaired connectivity in patients with auditory verbal hallucinations. *Hum Brain Mapp.* 2007 Nov;28(11):12 13-22.
363. Barlow H. The exploitation of regularities in the environment by the brain. *Behav Brain Sci.* 2001 Aug;24(4):602-7
364. Lubow RE. Latent inhibition. *Psychol Bull.* 1973 Jun;79(6):398-407.
365. Yuille A, Kersten D. Vision as Bayesian inference: analysis by synthesis? *Trends Cogn Sci.* 2006 Jul;10(7):301-8. Epub 2006 Jun 19.
366. Vaitl D, Lipp O, Bauer U, Schüler G, Stark R, Zimmermann M, Kirsch P. Latent inhibition and schizophrenia: Pavlovian conditioning of autonomic responses. *Schizophr Res.* 2002 May 1;55(1-2):147-58.
367. Kamin, L.J, Predictability, surprise, attention, and conditioning. In Campbell, B.A., Church, R., *Punishment and aversive behavior* (1969), Appleton-Century-Crofts and Fleschner Publishing Company, pp. 279-296
368. Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, Wüstenberg T, Villringer A, Knutson B, Wrase J, Heinz A. Dysfunction of ventral striatal reward prediction inschizophrenia. *Neuroimage.* 2006 Jan 15;29(2):409-16. Epub 2005 Sep 1.
369. Murray GK, Corlett PR, Clark L, Pessiglione M, Blackwell AD, Honey G, Jones PB, Bullmore ET, Robbins TW, Fletcher PC. Substantia nigra/ventral tegmental reward prediction error disruption in psychosis. *Mol Psychiatry.* 2008 Mar;13(3):239, 267-76. Epub 2007 Aug 7.
370. Miller R. Schizophrenic psychology, associative learning and the role of forebrain dopamine. *Med Hypotheses.* 1976 Sep-Oct;2(5):203-11.
371. Hemsley DR. The development of a cognitive model of schizophrenia: placing it in context. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005;29(6):977-88.
372. Roiser JP, Stephan KE, den Ouden HE, Barnes TR, Friston KJ, Joyce EM. Do patients with schizophrenia exhibit aberrant salience? *Psychol Med.* 2009 Feb;39(2):199-209. doi: 10.1017/S0033291708003863. Epub 2008 Jun 30.
373. Buchanan RW, Carpenter WT. Domains of psychopathology: an approach to the reduction of heterogeneity in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* 1994 Apr;182(4):193-204.
374. Crow TJ. The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophr Bull.*1985;11(3):471-86.
375. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for
-



- schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-76.
376. Grube BS, Bilder RM, Goldman RS. Meta-analysis of symptom factors in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1998 May 25;31(2-3):113-20.
377. Andreasen NC, Nopoulos P, Schultz S, Miller D, Gupta S, Swayze V, Flaum M Positive and negative symptoms of schizophrenia: past, present, and future. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1994;384:51-9. Review.
378. Kendler KS, Glazer WM, Morgenstern H. Dimensions of delusional experience. *Am J Psychiatry.* 1983 Apr;140(4):466-9.
379. Eisen JL, Phillips KA, Baer L, Beer DA, Atala KD, Rasmussen SA. The Brown Assessment of Beliefs Scale: reliability and validity. *Am J Psychiatry.* 1998 Jan;155(1):102-8.
380. Saddichha S, Kumar R, Sur S, Sinha BN. First rank symptoms: concepts and diagnostic utility. *Afr J Psychiatry (Johannesbg).* 2010 Sep;13(4):263-6. Review.
381. Soares-Weiser K, Maayan N, Bergman H, Davenport C, Kirkham AJ, Grabowski S, Adams CE. First Rank Symptoms for Schizophrenia (Cochrane Diagnostic Test Accuracy Review). *Schizophr Bull.* 2015 Jul;41(4):792-4.
382. Mellor CS. First rank symptoms of schizophrenia. I. The frequency in schizophrenics on admission to hospital. II. Differences between individual first rank symptoms. *Br J Psychiatry.* 1970 Jul;117(536):15-23.
383. Sims A. An overview of the psychopathology of perception: first rank symptoms as a localizing sign in schizophrenia. *Psychopathology.* 1991;24(6):369-74.
384. Cutting J. First rank symptoms of schizophrenia: their nature and origin. *Hist Psychiatry.* 2015 Jun;26(2):131-46.
385. Mellor CS. The present status of first-rank symptoms. *Br J Psychiatry.* 1982 Apr;140:423-4.
386. Tandon R. Schizophrenia and other psychotic disorders in DSM-5. *Clin Schizophr Relat Psychoses.* 2013 Apr;7(1):16-9.
387. Koehler K. First rank symptoms of schizophrenia: questions concerning clinical boundaries. *Br J Psychiatry.* 1979 Mar;134:236-48.
388. Rosen C, Grossman LS, Harrow M, Bonner-Jackson A, Faull R. Diagnostic and prognostic significance of Schneiderian first-rank symptoms: a 20-year longitudinal study of schizophrenia and bipolar disorder. *Compr Psychiatry.* 2011 Mar-Apr;52(2):126-31.
389. Taylor MA. Schneiderian first-rank symptoms and clinical prognostic features in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1972 Jan;26(1):64-7.
390. Carpenter WT Jr, Strauss JS, Muleh S. Are there pathognomonic symptoms in schizophrenia? An empiric investigation of Schneider's first-rank symptoms. *Arch Gen Psychiatry.* 1973 Jun;28(6):847-52.
-

- 
391. Radhakrishnan J, Mathew K, Richard J, Verghese A. Schneider's first Rank symptoms--prevalence, diagnostic use and prognostic implications. *Br J Psychiatry*. 1983 Jun;142:557-9.
392. Thorup A, Petersen L, Jeppesen P, Nordentoft M. Frequency and predictive values of first rank symptoms at baseline among 362 young adult patients with first-episode schizophrenia Results from the Danish OPUS study. *Schizophr Res*. 2007 Dec;97(1-3):60-7.
393. Collin, Guusje, Elise Turk, and Martijn P. van den Heuvel. "Connectomics in schizophrenia: From early pioneers to recent brain network findings." *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 1.3 (2016): 199-208.
394. Friston KJ, Frith CD. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci*. 1995;3(2):89-97.
395. van den Heuvel MP, Fornito A. Brain networks in schizophrenia. *Neuropsychol Rev*. 2014 Mar;24(1):32-48.
396. Baggio HC, Segura B, Junque C, de Reus MA, Sala-Llonch R, Van den Heuvel MP. Rich Club Organization and Cognitive Performance in Healthy Older Participants. *J Cogn Neurosci*. 2015 Sep;27(9):1801-10.
397. van den Heuvel MP, Stam CJ, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Efficiency of functional brain networks and intellectual performance. *J Neurosci*. 2009 Jun 10;29(23):7619-24.
398. Cole MW, Yarkoni T, Repovs G, Anticevic A, Braver TS. Global connectivity of prefrontal cortex predicts cognitive control and intelligence. *J Neurosci*. 2012 Jun 27;32(26):8988-99.
399. Adelstein JS, Shehzad Z, Mennes M, Deyoung CG, Zuo XN, Kelly C, Margulies DS, Bloomfield A, Gray JR, Castellanos FX, Milham MP. Personality is reflected in the brain's intrinsic functional architecture. *PLoS One*. 2011;6(11):e27633.
400. Ryman SG, van den Heuvel MP, Yeo RA, Caprihan A, Carrasco J, Vakhtin AA, Flores RA, Wertz C, Jung RE. Sex differences in the relationship between white matter connectivity and creativity. *Neuroimage*. 2014 Nov 1;101:380-9.
401. Rubinov M, Bullmore E. Schizophrenia and abnormal brain network hubs. *Dialogues Clin Neurosci*. 2013 Sep;15(3):339-49.
402. Calvert GA, Thesen T. Multisensory integration: methodological approaches and emerging principles in the human brain. *J Physiol Paris*. 2004 Jan-Jun;98(1-3):191-205.
403. Sporns O. Network attributes for segregation and integration in the human brain. *Curr Opin Neurobiol*. 2013 Apr;23(2):162-71.
404. Cole MW, Pathak S, Schneider W. Identifying the brain's most globally connected regions. *Neuroimage*. 2010 Feb 15;49(4):3132-48.
-

- 
405. Tomasi D, Volkow ND. Functional connectivity density mapping. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 May 25;107(21):9885-90.
  406. Meyer-Lindenberg A. From maps to mechanisms through neuroimaging of schizophrenia. *Nature*. 2010 Nov 11;468(7321):194-202.
  407. Bookheimer S. Functional MRI of language: new approaches to understanding the cortical organization of semantic processing. *Annu Rev Neurosci*. 2002;25:151-88.
  408. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Mar;1124:1-38.
  409. Sporns O, Tononi G, Kötter R. The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol*. 2005 Sep;1(4):e42.
  410. Zhang Y, Lin L, Lin CP, Zhou Y, Chou KH, Lo CY, Su TP, Jiang T. Abnormal topological organization of structural brain networks in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2012 Nov;141(2-3):109-18.
  411. van den Heuvel MP, Sporns O, Collin G, Scheewe T, Mandl RC, Cahn W, Goñi J, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Abnormal rich club organization and functional brain dynamics in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2013 Aug;70(8):783-92.
  412. Alexander-Bloch AF, Vértes PE, Stidd R, Lalonde F, Clasen L, Rapoport J, Giedd J, Bullmore ET, Gogtay N. The anatomical distance of functional connections predicts brain network topology in health and schizophrenia. *Cereb Cortex*. 2013 Jan;23(1):127-38.
  413. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Mar;10(3):186-98
  414. Sridharan D, Levitin DJ, Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Aug 26;105(34):12569-74.
  415. Manoliu A, Riedl V, Zherdin A, Mühlau M, Schwerthöffer D, Scherr M, Peters H, Zimmer C, Förstl H, Bäuml J, Wohlschläger AM, Sorg C. Aberrant dependence of default mode/central executive network interactions on anterior insular salience network activity in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2014 Mar;40(2):428-37.
  416. Shepherd AM, Laurens KR, Matheson SL, Carr VJ, Green MJ. Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012 Apr;36(4):1342-56.
  417. van den Heuvel MP, Sporns O. Rich-club organization of the human connectome. *J Neurosci*. 2011 Nov 2;31(44):15775-86.
  418. Wang L, Metzak PD, Woodward TS. Aberrant connectivity during self-other source monitoring in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011 Feb;125(2-3):136-42.
  419. Lynall ME, Bassett DS, Kerwin R, McKenna PJ, Kitzbichler M, Muller U, Bullmore E.
-

- 
- Functional connectivity and brain networks in schizophrenia. *J Neurosci.* 2010 Jul 14;30(28):9477-87.
420. Sommer IE, Clos M, Meijering AL, Diederer KM, Eickhoff SB. Resting state functional connectivity in patients with chronic hallucinations. *PLoS One.* 2012;7(9):e43516.
421. van Tol MJ, van der Meer L, Bruggeman R, Modinos G, Kneegting H, Aleman A. Voxel-based gray and white matter morphometry correlates of hallucinations in schizophrenia: The superior temporal gyrus does not stand alone. *Neuroimage Clin.* 2013 Dec 29;4:249-57.
422. Bassett DS, Bullmore E, Verchinski BA, Mattay VS, Weinberger DR, Meyer-Lindenberg A. Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia. *J Neurosci.* 2008 Sep 10;28(37):9239-48.
423. Zalesky A, Fornito A, Egan GF, Pantelis C, Bullmore ET. The relationship between regional and inter-regional functional connectivity deficits in schizophrenia. *Hum Brain Mapp.* 2012 Nov;33(11):2535-49.
424. Cole MW, Anticevic A, Repovs G, Barch D. Variable global dysconnectivity and individual differences in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2011 Jul 1;70(1):43-50.
425. Garrity AG, Pearlson GD, McKiernan K, Lloyd D, Kiehl KA, Calhoun VD. Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2007 Mar;164(3):450-7.
426. Woodward ND, Rogers B, Heckers S. Functional resting-state networks are differentially affected in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011 Aug;130(1-3):86-93.
427. Driesen NR, McCarthy G, Bhagwagar Z, Bloch M, Calhoun V, D'Souza DC, Gueorguieva R, He G, Ramachandran R, Suckow RF, Anticevic A, Morgan PT, Krystal JH. Relationship of resting brain hyperconnectivity and schizophrenia-like symptoms produced by the NMDA receptor antagonist ketamine in humans. *Mol Psychiatry.* 2013 Nov;18(11):1199-204.
428. Rotarska-Jagiela A, van de Ven V, Oertel-Knöchel V, Uhlhaas PJ, Vogeley K, Linden DE. Resting-state functional network correlates of psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010 Mar;117(1):21-30.
429. Vercammen A, Kneegting H, den Boer JA, Liemburg EJ, Aleman A. Auditory hallucinations in schizophrenia are associated with reduced functional connectivity of the temporoparietal area. *Biol Psychiatry.* 2010 May 15;67(10):912-8.
430. Henseler I, Falkai P, Gruber O. Disturbed functional connectivity within brain networks subserving domain-specific subcomponents of working memory in schizophrenia: relation to performance and clinical symptoms. *J Psychiatr Res.* 2010 Apr;44(6):364-72.
431. van Os J. A salience dysregulation syndrome. *Br J Psychiatry.* 2009 Feb;194(2):101-3.
432. Holt DJ, Titone D, Long LS, Goff DC, Cather C, Rauch SL, Judge A, Kuperberg GR. The misattribution of salience in delusional patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2006
-

- Apr;83(2-3):247-56.
433. Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct*. 2010 Jun;214(5-6):655-67.
434. Menon, V. Saliency Network'. *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference*, Academic Press: Elsevier (2015), vol 2, pp. 597-611.
435. Volkmar FR, Lord C, Bailey A, Schultz RT, Klin A. Autism and pervasive developmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004 Jan;45(1):135-70.
436. Palaniyappan L, Liddle PF. Does the salience network play a cardinal role in psychosis? An emerging hypothesis of insular dysfunction. *J Psychiatry Neurosci*. 2012 Jan;37(1):17-27.
437. White TP, Joseph V, Francis ST, Liddle PF. Aberrant salience network (bilateral insula and anterior cingulate cortex) connectivity during information processing in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010 Nov;123(2-3):105-15.
438. Palaniyappan L, Mallikarjun P, Joseph V, White TP, Liddle PF. Reality distortion is related to the structure of the salience network in schizophrenia. *Psychol Med*. 2011 Aug;41(8):1701-8
439. van Praag HM. About the impossible concept of schizophrenia. *Compr Psychiatry*. 1976 Jul-Aug;17(4):481-97.
440. van Os J, Hanssen M, Bijl RV, Ravelli A. Strauss (1969) revisited: a psychosis continuum in the general population? *Schizophr Res*. 2000 Sep 29;45(1-2):11-20.
441. First MB. Beyond clinical utility: broadening the DSM-V research appendix to include alternative diagnostic constructs. *Am J Psychiatry*. 2006 Oct;163(10):1679-81.
442. Cloninger CR. A new conceptual paradigm from genetics and psychobiology for the science of mental health. *Aust N Z J Psychiatry*. 1999 Apr;33(2):174-86.
443. Lenzenweger MF. Schizophrenia: refining the phenotype, resolving endophenotypes. *Behav Res Ther*. 1999 Mar;37(3):281-95.
444. Braff DL, Freedman R, Schork NJ, Gottesman II. Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bull*. 2007 Jan;33(1):21-32.
445. Blom JD, van Praag HM. Schizophrenia: it's broken and it can't be fixed. A conceptual analysis at the centenary of Bleuler's *Dementia praecox* oder *Gruppen der Schizophrenien*. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2011;48(4):240-8.
446. Borsboom D, Cramer AO. Network analysis: an integrative approach to the structure of psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol*. 2013;9:91-121.
447. Helmes E, Landmark J. Subtypes of schizophrenia: a cluster analytic approach. *Can J Psychiatry*. 2003 Nov;48(10):702-8.
448. Jablensky A. Subtyping schizophrenia: implications for genetic research. *Mol Psychiatry*.
-

- 
- 2006 Sep;11(9):815-36. Epub 2006 Jun 27.
449. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders – fourth edition: DSM-IV. 4ed Washington DC, 1994
450. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
451. Ferrando, L., Bobes, J., Gibert, J., & Lecrubier, Y. MINI international neuropsychiatric interview. *Spanish version*, 5(0), 1998.
452. Sheehan, D. V., et al. "The validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) according to the SCID-P and its reliability." *European Psychiatry* 12.5 (1997): 232-241.
453. Andreasen NC. Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa city. IA, University of Iowa; 1984.
454. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Iowa City: University of Iowa; 1983.
455. Kay SR, Fiszbein A, Vital-Herne M, Fuentes LS. The Positive and Negative Syndrome Scale-Spanish adaptation. *J Nerv Ment Dis*. 1990 Aug;178(8):510-7.
456. Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res* 1990; 3: 247-251
457. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry* 1993; 163 (suppl 22): 39-44
458. Sarró S, Dueñas RM, Ramírez N, Arranz B, Martínez R, Sánchez JM, González JM, Saló L, Miralles L, San L. Cross-cultural adaptation and validation of the Spanish version of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004 Jun 1;68(2-3):349-56.
459. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatric* 1978; 133: 429-35
460. Colom F, Vieta E, Martinez-Arán A, García-García M, Reinares M, Torrent C, Goikolea JM, Banús S, Salamero M. Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la Escala Young. *Medicina Clínica* 2002; 119(10):366-71.
461. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1970;212:11-9.
462. Amador XF, Strauss DH. The scale to assess unawareness of mental disorder. Columbia University and New York State Psychiatric Institute, 1990
463. Amador XF, Strauss DH, Yale SA, Flaum MM, Endicott J, Gorman JM. Assessment of insight
-

- in psychosis. *Am J Psychiatry*. 1993 Jun;150(6):873-9.
464. Ruiz A, Pousa E, Duñó R, Crosas J, Cuppa S, García C. Adaptación al español de la escala de valoración de la no conciencia de trastorno mental (SUMD) *Actas Esp Psiquiatr*. 2008 Mar-Apr;36(2):111-1198.
465. Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition*. London: The Psychological Corporation Limited
466. Wechsler, D. "Escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS-III)." *Madrid: TEA Ediciones* (1999).
467. Atkinson L, Cyr JJ. Factor analysis of the WAIS-R: psychiatric and standardization samples. *J Consult Clin Psychol*. 1984 Aug;52(4):714-6.
468. Beck NC, Horwitz E, Seidenberg M, Parker J, Frank R. WAIS-R factor structure in psychiatric and general medical patients. *J Consult Clin Psychol*. 1985 Jun;53(3):402-5.
469. Lezak, Muriel Deutsch. *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, USA, 2004
470. Cannon-Spoor HE, Potkin SG, Wyatt RJ. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1982;8(3):470-84.
471. Lewis, S. W., M. J. Owen, and R. M. Murray. "Obstetric complications and schizophrenia: methodology and mechanisms." *Schizophrenia: scientific progress* (1989): 56-68.
472. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR: Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005, 162:441-9.
473. Goldman HH, Skodol AE, Lave TR. Revising axis V for DSM-IV: a review of measures of social functioning. *Am J Psychiatry*. 1992 Sep;149(9):1148-56.
474. Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, Ugolini S, Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr Scand*. 2000 Apr;101(4):323-9.
475. Andreasen NC, Pressler M, Nopoulos P, Miller D, Ho BC. Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biol Psychiatry*. 2010 Feb 1;67(3):255-62.
476. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psych*. 2010, 167:686-693.
477. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res*. 2000 May 5;42(3):241-7.
-

- 
478. Hogan, Thomas P., A. G. Awad, and Robin Eastwood. "A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity." *Psychological medicine* 13.01 (1983): 177-183.
479. Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenney PD, Alphas LD, Carpenter WT Jr. The Schedule for the Deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1989 Nov;30(2):119-23.
480. Nunnally, J. (1978). *Psychometric Theory* (2ndEd.). New York : McGraw-Hill
481. Valencia, Jenny García, et al. "Identificación empírica de subtipos clínicos de esquizofrenia." *Revista colombiana de psiquiatría* 39.1 (2010): 45-66.
482. Verdoux H, Geddes JR, Takei N, Lawrie SM, Bovet P, Eagles JM, Heun R, McCreadie RG, McNeil TF, O'Callaghan E, Stöber G, Willinger MU, Wright P, Murray RM. Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative meta-analysis of individual patient data. *Am J Psychiatry.* 1997 Sep;154(9):1220-7.
483. Geddes JR, Verdoux H, Takei N, Lawrie SM, Bovet P, Eagles JM, Heun R, McCreadie RG, McNeil TF, O'Callaghan E, Stöber G, Willinger U, Murray RM. Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophr Bull.* 1999;25(3):413-23.
484. O'Callaghan E, Gibson T, Colohan HA, Buckley P, Walshe DG, Larkin C, Waddington JL. Risk of schizophrenia in adults born after obstetric complications and their association with early onset of illness: a controlled study. *BMJ.* 1992 Nov 21;305(6864):1256-9.
485. Schulze TG, Ohlraun S, Czerski PM, Schumacher J, Kassem L, Deschner M, Gross M, Tullius M, Heidmann V, Kovalenko S, Jamra RA, Becker T, Leszczynska-Rodziewicz A, Hauser J, Illig T, Klopp N, Wellek S, Cichon S, Henn FA, McMahon FJ, Maier W, Propping P, Nöthen MM, Rietschel M. Genotype-phenotype studies in bipolar disorder showing association between the DAOA/G30 locus and persecutory delusions: a first step toward a molecular genetic classification of psychiatric phenotypes. *Am J Psychiatry.* 2005 Nov;162(11):2101-8.
486. Knowles R, McCarthy-Jones S, Rowse G. Grandiose delusions: a review and theoretical integration of cognitive and affective perspectives. *Clin Psychol Rev.* 2011 Jun;31(4):684-96.
487. Rund BR, Barder HE, Evensen J, Haahr U, Hegelstad WT, Joa I, Johannessen JO, Langeveld J, Larsen TK, Melle I, Opjordsmoen S, Røssberg JI, Simonsen E, Sundet K, Vaglum P, McGlashan T, Friis S. Neurocognition and Duration of Psychosis: A 10-year Follow-up of First-Episode Patients. *Schizophr Bull.* 2016 Jan;42(1):87-95.
488. Rabin LA, Barr WB, Burton LA. Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: a survey of INS, NAN, and APA Division 40 members. *Arch Clin*
-



- Neuropsychol. 2005 Jan;20(1):33-65.
489. Warrington EK, James M, Maciejewski C. The WAIS as a lateralizing and localizing diagnostic instrument: a study of 656 patients with unilateral cerebral lesions. *Neuropsychologia*. 1986;24(2):223-39.
490. Tulsky DS, Price LR. The joint WAIS-III and WMS-III factor structure: development and cross-validation of a six-factor model of cognitive functioning. *Psychol Assess*. 2003 Jun;15(2):149-62.
491. Bornstein RA, Matarazzo JD. Wechsler VIQ versus PIQ differences in cerebral dysfunction: a literature review with emphasis on sex differences. *J Clin Neuropsychol*. 1982 Dec;4(4):319-34.
492. Gläscher J, Tranel D, Paul LK, Rudrauf D, Rorden C, Hornaday A, Grabowski T, Damasio H, Adolphs R. Lesion mapping of cognitive abilities linked to intelligence. *Neuron*. 2009 Mar 12;61(5):681-91.
493. Forbes NF, Carrick LA, McIntosh AM, Lawrie SM. Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2009 Jun;39(6):889-905.
494. Johnson-Selfridge M, Zalewski C. Moderator variables of executive functioning in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophr Bull*. 2001;27(2):305-16.
495. Lee J, Park S. Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *J Abnorm Psychol*. 2005 Nov;114(4):599-611.
496. Reichenberg A, Harvey PD. Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings. *Psychol Bull*. 2007 Sep;133(5):833-58. Review. Erratum in: *Psychol Bull*. 2008 May;134(3):382.
497. Knowles EE, David AS, Reichenberg A. Processing speed deficits in schizophrenia: reexamining the evidence. *Am J Psychiatry*. 2010 Jul;167(7):828-35.
498. Berenbaum H, Kerns JG, Vernon LL, Gomez JJ. Cognitive correlates of schizophrenia signs and symptoms: III. Hallucinations and delusions. *Psychiatry Res*. 2008 May 30;159(1-2):163-6.
499. Menezes NM, Arenovich T, Zipursky RB. A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychol Med*. 2006; 36:1349-62
500. Jaaskelainen E, Juola P, Hirvonen N, et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2013; 39:1296-306.
501. Subotnik KL, Ventura J, Gretchen-Doorly D, Helleman GS, Agee ER, Casaus LR, Luo JS, Villa KF, Nuechterlein KH. The impact of second-generation antipsychotic adherence on positive and negative symptoms in recent-onset schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014 Oct;159(1):95-100.
502. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, Docherty JP; Expert
-

- 
- Consensus Panel on Adherence Problems in Serious and Persistent Mental Illness. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry*. 2009;70 Suppl4:1-46; quiz 47-8.
503. Garety PA, Gittins M, Jolley S, Bebbington P, Dunn G, Kuipers E, Fowler D, Freeman D. Differences in cognitive and emotional processes between persecutory and grandiose delusions. *Schizophr Bull*. 2013 May;39(3):629-39.
504. Heering HD, van Haren NE, Derks EM; GROUP Investigators. A two-factor structure of first rank symptoms in patients with a psychotic disorder. *Schizophr Res*. 2013 Jul;147(2-3):269-74.
505. Peralta V, Cuesta MJ. Diagnostic significance of Schneider's first-rank symptoms in schizophrenia. Comparative study between schizophrenic and non-schizophrenic psychotic disorders. *Br J Psychiatry*. 1999 Mar;174:243-8.
506. Nordgaard J, Arnfred SM, Handest P, Parnas J. The diagnostic status of first-rank symptoms. *Schizophr Bull*. 2008 Jan;34(1):137-54.
507. Fletcher P, McKenna PJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ. Abnormal cingulate modulation of fronto-temporal connectivity in schizophrenia. *Neuroimage* 1999; 9 : 337-342
508. Maruff P, Wood SJ, Velakoulis D, Smith DJ, Soulsby B, Suckling J, Bullmore ET, Pantelis C. Reduced volume of parietal and frontal association areas in patients with schizophrenia characterized by passivity delusions. *Psychol Med*. 2005 Jun;35(6):783-9.
509. Venkatasubramanian G, Jayakumar PN, Keshavan MS, Gangadhar BN. Schneiderian first rank symptoms and inferior parietal lobule cortical thickness in antipsychotic-naïve schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. Jan 15;35(1):40-6.
510. Tamminga CA, Pearlson G, Keshavan M, Sweeney J, Clementz B, Thaker G. Bipolar and schizophrenia network for intermediate phenotypes: outcomes across the psychosis continuum. *Schizophr Bull*. 2014 Mar;40 Suppl 2:S131-7.
511. Reichenberg A, Rieckmann N, Harvey PD. Stability in schizophrenia symptoms over time: findings from the Mount Sinai Pilgrim Psychiatric Center Longitudinal Study. *J Abnorm Psychol*. 2005 Aug;114(3):363-72.
512. Feinberg I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res*. 1982-1983;17(4):319-34.
513. Keshavan MS, Anderson S, Pettegrew JW. Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited. *J Psychiatr Res*. 1994 May-Jun;28(3):239-65.
514. Fatemi SH, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull*. 2009 May;35(3):528-48. doi: 10.1093/schbul/sbn187. Epub 2009 Feb 17. Review.
-

- 
515. Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MR. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry*. 2005 May;10(5):434-49.
516. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry*. 2012 Dec;17(12):1228-38.
517. Hoffman, R.E.. Verbal hallucinations and Language production in schizophrenia. *Behavioral and brain sciences* 1986. 9: 503-548
518. Stephane M, Kuskowski M, McClannahan K, Surerus C, Nelson K. Evaluation of inner-outer space distinction and verbal hallucinations in schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry*. 2010 Sep;15(5):441-50.
519. Waters F, Allen P, Aleman A, Fernyhough C, Woodward TS, Badcock JC, Barkus E, Johns L, Varese F, Menon M, Vercammen A, Larøi F. Auditory hallucinations in schizophrenia and nonschizophrenia populations: a review and integrated model of cognitive mechanisms. *Schizophr Bull*. 2012 Jun;38(4):683-93.
520. Waters F, Woodward T, Allen P, Aleman A, Sommer I. Self-recognition deficits in schizophrenia patients with auditory hallucinations: a meta-analysis of the literature. *Schizophr Bull*. 2012 Jun;38(4):741-50.
521. Allen P, Larøi F, McGuire PK, Aleman A. The hallucinating brain: a review of structural and functional neuroimaging studies of hallucinations. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(1):175-91.
522. Daalman K, van Zandvoort M, Bootsman F, Boks M, Kahn R, Sommer I. Auditory verbal hallucinations and cognitive functioning in healthy individuals. *Schizophr Res*. 2011 Nov;132(2-3):203-7.
523. Fu CH, Brammer MJ, Yágüez L, Allen P, Matsumoto K, Johns L, Weinstein S, Borgwardt S, Broome M, van Haren N, McGuire PK. Increased superior temporal activation associated with external misattributions of self-generated speech in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008 Mar;100(1-3):361-3.
524. Fisher M, McCoy K, Poole JH, Vinogradov S. Self and other in schizophrenia: a cognitive neuroscience perspective. *Am J Psychiatry*. 2008 Nov;165(11):1465-72.
525. Fuchs T, Schlimme JE. Embodiment and psychopathology: a phenomenological perspective. *Curr Opin Psychiatry*. 2009 Nov;22(6):570-5.
526. Grafman J, Salazar A, Weingartner H, Vance S, Amin D. The relationship of brain-tissue loss volume and lesion location to cognitive deficit. *J Neurosci*. 1986 Feb;6(2):301-7
527. McCrea SM, Robinson TP. Visual Puzzles, Figure Weights, and Cancellation: Some Preliminary Hypotheses on the Functional and Neural Substrates of These Three New WAIS-IV Subtests. *ISRN Neurol*. 2011;2011:123173
528. Albus M, Hubmann W, Mohr F, Hecht S, Hinterberger-Weber P, Seitz NN, Küchenhoff H.
-

- 
- Neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia : results of a prospective 5-year follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006 Oct;256(7):442-51.
529. Michel NM, Goldberg JO, Heinrichs RW, Miles AA, Ammari N, McDermid Vaz S. WAIS-IV profile of cognition in schizophrenia. *Assessment*. 2013 Aug;20(4):462-73.
530. Smith EE, Jonides J. Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*. 1999 Mar 12;283(5408):1657-61. Review.
531. Pantelis C, Stuart GW, Nelson HE, Robbins TW, Barnes TR. Spatial working memory deficits in schizophrenia: relationship with tardive dyskinesia and negative symptoms. *Am J Psychiatry*. 2001 Aug;158(8):1276-85.
532. Stirling J, Hellewell J, Blakey A, Deakin W. Thought disorder in schizophrenia is associated with both executive dysfunction and circumscribed impairments in semantic function. *Psychol Med*. 2006 Apr;36(4):475-84. Epub 2006 Jan 10.
533. Kurtz MM, Moberg PJ, Ragland JD, Gur RC, Gur RE. Symptoms versus neurocognitive test performance as predictors of psychosocial status in schizophrenia: a 1- and 4-year prospective study. *Schizophr Bull*. 2005 Jan;31(1):167-74. Epub 2005 Feb 16.
534. Eisenberg DP, Berman KF. Executive function, neural circuitry, and genetic mechanisms in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Jan;35(1):258-77.
535. Allen DN, Huegel SG, Seaton BE, Goldstein G, Gurklis JA Jr, van Kammen DP. Confirmatory factor analysis of the WAIS-R in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 1998 Nov 9;34(1-2):87-94.
536. Dickinson D, Coursey RD. Independence and overlap among neurocognitive correlates of community functioning in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2002 Jul 1;56(1-2):161-70.
537. Revheim N, Schechter I, Kim D, Silipo G, Allingham B, Butler P, Javitt DC. Neurocognitive and symptom correlates of daily problem-solving skills in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006 Apr;83(2-3):237-45.
538. Frith CD, Blakemore S, Wolpert DM. Explaining the symptoms of schizophrenia: abnormalities in the awareness of action. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000 Mar;31(2-3):357-63. Review.
539. Guo S, Kendrick KM, Yu R, Wang HL, Feng J. Key functional circuitry altered in schizophrenia involves parietal regions associated with sense of self. *Hum Brain Mapp*. 2014 Jan;35(1):123-39.
540. Goghari VM, Sponheim SR, MacDonald AW 3rd. The functional neuroanatomy of symptom dimensions in schizophrenia: a qualitative and quantitative review of a persistent question. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010 Mar;34(3):468-86.
541. Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CM, Nimmo-Smith I, McKenna PJ. Hypofrontality in
-

- 
- schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2004 Oct;110(4):243-56.
542. Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A, Barrett J, Laird AR, Bearden CE, Velligan DI. Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*. 2005 May;25(1):60-9.
543. Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Aug;66(8):811-22.
544. Amodio DM, Frith CD. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:268-277
545. Taylor SF, Welsh RC, Chen AC, Velander AJ, Liberzon I. Medial frontal hyperactivity in reality distortion. *Biol Psychiatry* 2007;61:1171-1178.
546. Feinberg TE, Roane DM. Delusional misidentification. *Psychiatr Clin North Am*. 2005 Sep;28(3):665-83, 678-9.
547. Feinberg TE, Venneri A, Simone AM, Fan Y, Northoff G. The neuroanatomy of asomatognosia and somatoparaphrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Mar;81(3):276-81.
548. Tikka SK, Nizamie SH, Das AK, Agarwal N, Goyal N. Schneiderian first Rank symptoms in schizophrenia: A developmental neuroscience evaluation. *Int J Dev Neurosci*. 2016 May;50:39-46.
549. Smiley JF, Konnova K, Bleiwas C. Cortical thickness, neuron density and size in the inferior parietal lobe in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2012 Apr;136(1-3):43-50.
550. Ganesan V, Hunter MD, Spence SA. Schneiderian first-rank symptoms and right parietal hyperactivation: a replication using fMRI. *Am J Psychiatry*. 2005 Aug;162(8):1545.
551. Franck N, O'Leary DS, Flaum M, Hichwa RD, Andreasen NC. Cerebral blood flow changes associated with Schneiderian first-rank symptoms in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002 Summer;14(3):277-82.
552. Tikka SK, Yadav S, Nizamie SH, Das B, Tikka DL, Goyal N. Schneiderian first rank symptoms and gamma oscillatory activity in neuroleptic naïve first episode schizophrenia: a 192 channel EEG study. *Psychiatry Investig*. 2014 Oct;11(4):467-75.
553. Waters FA, Badcock JC. First-rank symptoms in schizophrenia: reexamining mechanisms of self-recognition. *Schizophr Bull*. 2010 May;36(3):510-7.
554. Seal ML, Aleman A, McGuire PK. Compelling imagery, unanticipated speech and deceptive memory: neurocognitive models of auditory verbal hallucinations in schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry*. 2004 Feb-May;9(1-2):43-72
555. Cavezian, C., Striemer, C., Saoud, M., Rossetti, Y., & Danckert, J. Schizophrenia and the
-

- 
- neglect syndrome: parietal contributions to cognitive dysfunction in schizophrenia. *Current Psychiatry Reviews*. 2006; 2(4), 439-451.
556. Erlenmeyer-Kimling L, Rock D, Roberts SA, Janal M, Kestenbaum C, Cornblatt B, Adamo UH, Gottesman II. Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York High-Risk Project. *Am J Psychiatry*. 2000 Sep;157(9):1416-22.
557. Lezak, M.D. 1995. *Neuropsychological Assessment*, third ed.. Oxford University Press, New York.
558. Koenigs M, Barbey AK, Postle BR, Grafman J. Superior parietal cortex is critical for the manipulation of information in working memory. *J Neurosci*. 2009 Nov 25;29(47):14980-6.
559. Curtis C.E., D'Esposito, M. Functional neuroimaging of working memory In: *Handbook of Functional Neuroimaging of cognition*, R Cabeza and A Kingstone Eds, pp 296-306 MIT press Cambridge Mass USA 2nd Edition 2006
560. Dobbins C, Russell EW. Left temporal lobe brain damage pattern on the Wechsler Adult Intelligence Scale. *J Clin Psychol*. 1990 Nov;46(6):863-8.
561. Barbey AK, Colom R, Solomon J, Krueger F, Forbes C, Grafman J. An integrative architecture for general intelligence and executive function revealed by lesion mapping. *Brain*. 2012 Apr;135(Pt 4):1154-64.
562. Dosenbach NU, Fair DA, Miezin FM, Cohen AL, Wenger KK, Dosenbach RA, Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Raichle ME, Schlaggar BL, Petersen SE. Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007 Jun 26;104(26):11073-8. Epub 2007 Jun 18.
563. Kroger JK, Sabb FW, Fales CL, Bookheimer SY, Cohen MS, Holyoak KJ. Recruitment of anterior dorsolateral prefrontal cortex in human reasoning: a parametric study of relational complexity. *Cereb Cortex*. 2002 May;12(5):477-85.
564. Crone EA, Wendelken C, Donohue SE, Bunge SA. Neural evidence for dissociable components of task-switching. *Cereb Cortex*. 2006 Apr;16(4):475-86. Epub 2005 Jul 6
565. Koechlin E, Basso G, Pietrini P, Panzer S, Grafman J. The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. *Nature*. 1999 May 13;399(6732):148-51.
566. Dosenbach NU, Visscher KM, Palmer ED, Miezin FM, Wenger KK, Kang HC, Burgund ED, Grimes AL, Schlaggar BL, Petersen SE. A core system for the implementation of task sets. *Neuron*. 2006 Jun 1;50(5):799-812.
567. Chang X, Shen H, Wang L, Liu Z, Xin W, Hu D, Miao D. Altered default mode and fronto-parietal network subsystems in patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Brain Res*. 2014 May 8;1562:87-99.
-

- 
568. Fornito A, Zalesky A, Pantelis C, Bullmore ET. Schizophrenia, neuroimaging and connectomics. *Neuroimage*. 2012 Oct 1;62(4):2296-314.
569. Ellison-Wright I, Bullmore E. Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009 Mar;108(1-3):3-10.
570. Friston KJ. The disconnection hypothesis. *Schizophr Res*. 1998 Mar 10;30(2):115-25
571. Stephan KE, Baldeweg T, Friston KJ. Synaptic plasticity and dysconnection in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2006 May 15;59(10):929-39.
572. Cuthbert BN, Kozak MJ. Constructing constructs for psychopathology: the NIMH research domain criteria. *J Abnorm Psychol*. 2013 Aug;122(3):928-37.
573. Jafri MJ, Pearlson GD, Stevens M, Calhoun VD. A method for functional network connectivity among spatially independent resting-state components in schizophrenia. *Neuroimage*. 2008 Feb 15;39(4):1666-81.
574. Lerman-Sinkoff DB, Barch DM. Network community structure alterations in adult schizophrenia: identification and localization of alterations. *Neuroimage Clin*. 2015 Nov 18;10:96-106.
575. Alexander-Bloch A, Lambiotte R, Roberts B, Giedd J, Gogtay N, Bullmore E. The discovery of population differences in network community structure: new methods and applications to brain functional networks in schizophrenia. *Neuroimage*. 2012 Feb 15;59(4):3889-900.
576. Heering HD, Koevoets GJ, Koenders L, Machielsen MW, Meijer CJ, Kubota M, de Nijs J, Cahn W, Hulshoff Pol HE, de Haan L, Kahn RS, van Haren NE. Structural MRI Differences between Patients with and without First Rank Symptoms: A Delusion? *Front Psychiatry*. 2015 Jul 29;6:107.
577. Sartorius N, Shapiro R, Kimura M, Barrett K. WHO international pilot study of schizophrenia. *Psychol Med*. 1972 Nov;2(4):422-5.
578. Hawk AB, Carpenter WT Jr, Strauss JS. Diagnostic criteria and five-year outcome in schizophrenia. A report from the International Pilot Study of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1975 Mar;32(3):343-7.
579. Silverstein ML, Harrow M. Schneiderian first-rank symptoms in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1981 Mar;38(3):288-93.
580. Stephens JH, Astrup C, Carpenter WT Jr, Shaffer JW, Goldberg J. A comparison of nine systems to diagnose schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1982 Apr;6(2):127-43.
581. Conus P, Abdel-Baki A, Harrigan S, Lambert M, McGorry PD. Schneiderian first rank symptoms predict poor outcome within first episode manic psychosis. *J Affect Disord*. 2004 Sep;81(3):259-68.
582. Haukvik UK, Hartberg CB, Nerland S, Jørgesen KN, Lange EH, Simonsen C, Nesvåg R, Dale AM, Andreassen OA, Melle I, Agartz I. No progressive brain changes during a 1-year
-

- 
- follow-up of patients with first-episode psychosis. *Psychol Med.* 2016 Feb;46(3):589-98.
583. Juuhl-Langseth M, Holmén A, Thormodsen R, Oie M, Rund BR. Relative stability of neurocognitive deficits in early onset schizophrenia spectrum patients. *Schizophr Res.* 2014 Jul;156(2-3):241-7
584. Zipursky RB, Reilly TJ, Murray RM. The myth of schizophrenia as a progressive brain disease. *Schizophr Bull.* 2013;39:1363–72.
585. Jaracz K, Górna K, Kiejda J, Grabowska-Fudala B, Jaracz J, Suwalska A, Rybakowski JK. Psychosocial functioning in relation to symptomatic remission: A longitudinal study of first episode schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2015 Nov;30(8):907-13.
586. McGlashan TH. The Chestnut Lodge follow-up study. II. Long-term outcome of schizophrenia and the affective disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 1984;41:586–601
587. Lieberman J, Jody D, Geisler S, et al. Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1993;50:369–76
588. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56:241–7.
589. Girgis RR, Phillips MR, Li X, et al. Clozapine v. chlorpromazine in treatment-naive, first-episode schizophrenia: 9-year outcomes of a randomised clinical trial. *Br J Psychiatry.* 2011;199:281–8.
590. Zipursky RB, Menezes NM, Streiner DL. Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophr Res.* 2014a;152:408–14.
591. Leucht S, Davis J, Engel R et al. Definitions of response and remission in schizophrenia: recommendations for their use and their presentations for their use and their presentation. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119(supl.438):7-14.
592. Jobe TH, Harrow M. Long-term outcome of patients with schizophrenia: a review. *Can J Psychiatry* 2005; 50:892–900.
593. Emsley R, Oosthuizen P. The new and evolving pharmacotherapy of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 2003; 26:141–163.
594. Warner R. Recovery from schizophrenia and the recovery model. *Curr Opin Psychiatry* 2009; 22:374–380
595. Davidson L, Schmutte T, Dinzeo T, Andres-Hyman R: Remission and recovery in schizophrenia: practitioner and patient perspectives. *Schizophr Bull* 2008, 34:5-8.
596. Harding CM, Brooks GW, Ashikaga T, Strauss JS, Breier A. . The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness, II: Long-term outcome of subjects who retrospectively met DSM-III criteria for schizophrenia. *Am J Psychiatry.*1987; 144: 727–
-



- 735.
597. Huber G. The heterogeneous course of schizophrenia. *Schizophr Res.* 1997 Dec 19;28(2-3):177-85.
598. Levine SZ, Lurie I, Kohn R, Levav I. Trajectories of the course of schizophrenia: from progressive deterioration to amelioration over three decades. *Schizophr Res.* 2011 Mar;126(1-3):184-91.
599. Rangaswamy T. Twenty-five years of schizophrenia: The Madras longitudinal study. *Indian J Psychiatry.* 2012 Apr;54(2):134-7.
600. Thara R. Twenty-year course of schizophrenia: the Madras Longitudinal Study. *Can J Psychiatry.* 2004 Aug;49(8):564-9.
601. Alvarez-Jimenez M, Bendall S, Lederman R, Wadley G, Chinnery G, Vargas S, Larkin M, Killackey E, McGorry PD, Gleeson JF. On the HORYZON: moderated online social therapy for long-term recovery in first episode psychosis. *Schizophr Res.* 2013 Jan;143(1):143-9.
602. Alvarez-Jimenez M, Gleeson JF, Henry LP, Harrigan SM, Harris MG, Amminger GP, Killackey E, Yung AR, Herrman H, Jackson HJ, McGorry PD. Prediction of a single psychotic episode: a 7.5-year, prospective study in first-episode psychosis. *Schizophr Res.* 2011 Feb;125(2-3):236-46.
603. Banati R, Hickie IB. Therapeutic signposts: using biomarkers to guide better treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *Med J Aust.* 2009 Feb 16;190(4 Suppl):S26-32.
604. Strauss JS, Carpenter WT Jr. The prediction of outcome in schizophrenia. I. Characteristics of outcome. *Arch Gen Psychiatry.* 1972 Dec;27(6):739-46.
605. Lieberman JA, Phillips M, Gu H, et al. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naive first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28:995-1003
606. Helldin L, Kane JM, Karilampi U, Norlander T, Archer T. Remission in prognosis of functional outcome: a new dimension in the treatment of patients with psychotic disorders. *Schizophr Res.* 2007 Jul;93(1-3):160-8
607. Emsley R, Rabinowitz J, Medori R. Remission in early psychosis: rates, predictors, and clinical and functional outcome correlates. *Schizophr Res* 2007; 89:129–139.
608. Buckley PF, Harvey PD, Bowie CR, Loebel A. The relationship between symptomatic remission and neuropsychological improvement in schizophrenia patients switched to treatment with ziprasidone. *Schizophr Res* 2007; 94:99–106
609. De Hert M, van Winkel R, Wampers M, *et al.* Remission criteria for schizophrenia: evaluation in a large naturalistic cohort. *Schizophr Res* 2007; 92:68–73.
610. Kane JM, Crandall DT, Marcus RN, *et al.* Symptomatic remission in schizophrenia patients
-

- 
- treated with aripiprazole or haloperidol for up to 52 weeks. *Schizophr Res* 2007; 95:143–150.
611. Emsley R, Oosthuizen PP, Kidd M, *et al.* Remission in first-episode psychosis: predictor variables and symptom improvement patterns. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:1707–1712.
612. Emsley R, Oosthuizen P, Koen L, *et al.* Remission in patients with first-episode schizophrenia receiving assured antipsychotic medication: a study with risperidone long-acting injection. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23:325–331.
613. Lambert M, Karow A, Leucht S, Schimmelmann BG, Naber D: Remission in schizophrenia: validity, frequency, predictors and patients' perspectives 5 years later. *Dialogues Clin Neurosci* 2010, 12:393-407.
614. Eberhard J, Levander S, Lindstrom E. Remission in schizophrenia: analysis in a naturalistic setting. *Compr Psychiatry* 2009; 50:200–208.
615. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Lehloenya K. The concepts of remission and recovery in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2011 Mar;24(2):114-21.
616. Lang FU., Kösters M., Lang S., Becker T., Jäger M. Psychopathological long-term outcome of schizophrenia - a review. *Acta Psychiatr Scand*. 2013; 127:173–182.
617. AlAqueel B, Margolese HC: Remission in schizophrenia: critical and systematical review. *Harv Rev Psychiatry* 2012, 20:281–297.
618. Mosolov SN, Potapov AV, Ushakov UV, Shafarenko AA, Kostyukova AB. Design and validation of standardized clinical and functional remission criteria in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014 Jan 28;10:167-81.
619. Ruggeri M, Lasalvia A, Tansella M, Bonetto C, Abate M, Thornicroft G, Allevi L, Ognibene P. Heterogeneity of outcomes in schizophrenia. 3-year follow-up of treated prevalent cases. *Br J Psychiatry*. 2004 Jan;184:48-57.
620. Gaebel W, Riesbeck M, Wölwer W, Klimke A, Eickhoff M, von Wilmsdorff M, Heuser I, Maier W, Klosterkötter J, Falkai P, Schlösser R, Schmitt A, Riedel M, Klingberg S, Köpcke W, Ohmann C, Möller HJ. Rates and predictors of remission in first-episode schizophrenia within 1 year of antipsychotic maintenance treatment. Results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014 Feb;152(2-3):478-86.
621. Saravanan B, Jacob KS, Johnson S, *et al.* Outcome of first-episode schizophrenia in India: longitudinal study of effect of insight and psychopathology. *Br J Psychiatry* 2010; 196:454–459.
622. Torgalsbøen AK, Mohn C, Czajkowski N, Rund BR. Relationship between neurocognition and functional recovery in first-episode schizophrenia: Results from the second year of the Oslo multi-follow-up study. *Psychiatry Res*. 2015 Jun 30;227(2-3):185-91.
-

- 
623. Schennach-Wolff R, Meyer S, Seemüller F, Jäger M, Schmauss M, Laux G, Pfeiffer H, Naber D, Schmidt LG, Gaebel W, Klosterkötter J, Heuser I, Maier W, Lemke MR, Rütger E, Klingberg S, Gastpar M, Möller HJ, Riedel M. Influencing factors and predictors of early improvement in the acute treatment of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorder. *J Psychiatr Res.* 2011 Dec;45(12):1639-47.
624. Masand PS, Roca M, Turner MS, Kane JM. Partial adherence to antipsychotic medication impacts the course of illness in patients with schizophrenia: a review. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2009;11(4):147-54.
625. Olivares JM, Sermon J, Hemels M, Schreiner A. Definitions and drivers of relapse in patients with schizophrenia: a systematic literature review. *Ann Gen Psychiatry.* 2013 Oct 23;12(1):32
626. San L, Ciudad A, Alvarez E, et al. Symptomatic remission and social/vocational functioning in outpatients with schizophrenia: prevalence and associations in a cross-sectional study. *Eur Psychiatry.* 2007;22:490-498.
627. Cuesta MJ, Peralta V, Campos MS, Garcia-Jalon E. Can insight be predicted in first-episode psychosis patients? A longitudinal and hierarchical analysis of predictors in a drug-naïve sample. *Schizophr Res.* 2011 Aug;130(1-3):148-56.
628. Rossi A, Bagala A, Del Curatolo V, et al. Remission in schizophrenia: one-year Italian prospective study of risperidone long-acting injectable (RLAI) in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Hum Psychopharmacol* 2009; 24:574-583
629. Schennach-Wolff R, Seemüller FH, Mayr A. An early improvement threshold to predict response and remission in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2010; 196:460-466.
630. Marchesi C, Affaticati A, Monici A, De Panfilis C, Ossola P, Tonna M. Predictors of symptomatic remission in patients with first-episode schizophrenia: a 16years follow-up study. *Compr Psychiatry.* 2014 May;55(4):778-84.
631. Valencia M, Caraveo J, Colín R, Verduzco W, Corona F. Symptomatic remission and recovery in patients with schizophrenia. *Salud Mental J.* 2014;37(1):59-74.
632. Ciudad A, Alvarez E, Bobes J, et al. Remission in schizophrenia: results from a 1-year follow-up observational study. *Schizophr Res* 2009; 108:214-222.
633. Riedel M, Mayr A, Seemüller F, Maier W, Klingberg S, Heuser I, Klosterkötter J, Gastpar M, Schmitt A, Sauer H, Schneider F, Gaebel W, Jäger M, Möller HJ, Schennach-Wolff R. Depressive symptoms and their association with acute treatment outcome in first-episode schizophrenia patients: comparing treatment with risperidone and haloperidol. *World J Biol Psychiatry.* 2012 Jan;13(1):30-8.
634. Lincoln TM, Lüllmann E, Rief W. Correlates and long-term consequences of poor insight in
-

- 
- patients with schizophrenia. A systematic review. *Schizophr Bull.* 2007 Nov;33(6):1324-42. Epub 2007 Feb 8.
635. Capdevielle D, Norton J, Jaussent I, Prud'homme C, Raffard S, Gelly F, Boulenger JP, Ritchie K. A multi-dimensional approach to insight and its evolution in first-episode psychosis: a 1-year outcome naturalistic study. *Psychiatry Res.* 2013 Dec 30;210(3):835-41.
636. Ayesa-Arriola R, Perez-Iglesias R, Rodriguez-Sanchez JM. Predictors of neurocognitive impairment at 3 years after a first episode non-affective psychosis. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry.* 2014; 43: 23–28.
637. Drake RJ, Nordentoft M, Haddock G, Arango C, Fleischhacker WW, Glenthøj B, Leboyer M, Leucht S, Leweke M, McGuire P, Meyer-Lindenberg A, Rujescu D, Sommer IE, Kahn RS, Lewis SW. Modeling determinants of medication attitudes and poor adherence in early nonaffective psychosis: implications for intervention. *Schizophr Bull.* 2015 May;41(3):584-96
638. Schennach-Wolff R, Seemüller F, Obermeier M, *et al.* Response and remission of subjective well-being in patients suffering from schizophrenia spectrum disorders. *Eur Psychiatry* 2010 Apr 30.
639. Carpiniello B, Pinna F, Tusconi M, Zaccheddu E, Fatteri F. Gender differences in remission and recovery of schizophrenic and schizoaffective patients: preliminary results of a prospective cohort study. *Schizophr Res Treatment.* 2012;2012:576369.
640. Van Os J, Drukker M, Campo J, *et al.* Validation of remission criteria for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006; 163:2000–2002.
641. Valencia M, Fresán A, Barak Y, Juárez F, Escamilla R, Saracco R. Predicting functional remission in patients with schizophrenia: a cross-sectional study of symptomatic remission, psychosocial remission, functioning, and clinical outcome. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015 Sep 10;11:2339-48
642. Turola MC, Comellini G, Galuppi A, Nanni MG, Carantoni E, Scapoli C. Schizophrenia in real life: courses, symptoms and functioning in an Italian population. *Int J Ment Health Syst.* 2012 Oct 9;6(1):22. doi: 10.1186/1752-4458-6-22.
643. Boter H, Peuskens J, Libiger J, *et al.* Effectiveness of antipsychotics in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder on response and remission: an open randomized clinical trial (EUFEST). *Schizophr Res* 2009; 115:97–103.
644. Kerner B. Comorbid substance use disorders in schizophrenia: a latent class approach. *Psychiatry Res.* 2015 Feb 28;225(3):395-401.
645. Wu HE, Mohite S, Ngana I, Burns W, Shah N, Schneider L, Schmitz JM, Lane SD, Okusaga OO. Hospital length of stay in individuals with schizophrenia with and without cocaine-positive urine drug screens at hospital admission. *J Nerv Ment Dis.* 2015 Jan;203(1):33-6.
-

- 
646. Schubert KO, Clark SR, Baune BT. The use of clinical and biological characteristics to predict outcome following First Episode Psychosis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015 Jan;49(1):24-35.
647. Ng RM, Pearson V, Lam M, *et al*. What does recovery from schizophrenia mean? Perceptions of long-term patients. *Int J Soc Psychiatry* 2008; 54:118-130.
648. Ng RM, Pearson V, Chen EE, Law CW. What does recovery from schizophrenia mean? Perceptions of medical students and trainee psychiatrists. *Int J Soc Psychiatry* 2010
649. Harvey CA, Jeffreys SE, McNaught AS, Blizard RA, King MB. The Camden Schizophrenia Surveys. III: Five-year outcome of a sample of individuals from a prevalence survey and the importance of social relationships. *Int J Soc Psychiatry*. 2007 Jul;53(4):340-56.
650. Barak Y, Bleich A, Aizenberg D. Psychosocial remission in schizophrenia: developing a clinician-rated scale. *Compr Psychiatry* 2010; 51:94-98.
651. Barak Y, Dov Aizenberg D. Clinical and psychosocial remission in schizophrenia: correlations with antipsychotic treatment. *BMC Psychiatry* 2012, 12:108.
652. Peuskens J, Gorwood P, on behalf of the EGOFORS initiative: How are we assessing functioning in schizophrenia? A need for a consensus approach. *Eur Psychiatry* 2012, 6:391-395. May 30.
653. Roe D, Mashiach-Eizenberg M, Lysaker PH: The relation between objective and subjective domains of recovery among persons with schizophrenia-related disorders. *Schiz Res* 2011, 131:133-138.
654. Lysaker PA, Roe D, Buck KD: Recovery and wellness amidst schizophrenia: definitions, evidence, and the implications for clinical practice. *J Am Psych Nurs Ass* 2010, 16:36-42
655. Nasrallah HA, Lasser R: Improving patients' outcomes in schizophrenia: achieving remission. *J Psychopharmacol* 2006, 20(6 Suppl):57-61.
656. Harvey PD, Bellack AS. Toward a terminology for functional recovery in schizophrenia: is functional remission a viable concept? *Schizophr Bull* 2009; 35:300-306.
657. Juckel G, de Bartolomeis A, Gorwood P, Mosolov S, Pani L, Rossi A, Sanjuan J. Towards a framework for treatment effectiveness in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014 Sep 24;10:1867-78.
658. Liberman R, Kopelowicz A. Recovery from schizophrenia: A concept in search of research. *Psychiatr Serv* 2005;56(6):735-742.
659. Cannavó D, Concerto C, Battaglia E, *et al*. Insight and recovery in schizophrenic patients: an observational study. *Clin Neuropsychopharmacology*. 2013;23(1):S83-S84
660. Ciudad A, Bobes J, Alvarez E, San L, Novick D, Gilaberte I. Clinical meaningful outcomes in schizophrenia: remission and recovery. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2011;4(1):53-65
661. Wunderink L, Sytema S, Nienhuis FJ, Wiersma D. Clinical recovery in first-episode
-

- 
- psychosis. *Schizophr Bull* 2009; 35:362–369.
662. Bodén R, Sundström J, Lindström E, Lindström L. Association between symptomatic remission and functional outcome in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009 Feb;107(2-3):232-7.
663. Chang WC, Ming Hui CL, Yan Wong GH, Wa Chan SK, Ming Lee EH, Hai Chen EY. Symptomatic remission and cognitive impairment in first-episode schizophrenia: a prospective 3-year follow-up study. *J Clin Psychiatry*. 2013 Nov;74(11):e1046-53.
664. Lambert M, De Marinis T, Pfeil J, Naber D, Schereiner A. Establishing remission and good clinical functioning in schizophrenia: predictors of best outcome with long-term risperidone long-acting injectable treatment. *Eur Psychiatry*. 2009;25(4):220–229.
665. Ventura J, Subotnik KL, Guzik LH, Helleman GS, Gitlin MJ, Wood RC, Nuechterlein KH. Remission and recovery during the first outpatient year of the early course of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011 Oct;132(1):18-23.
666. Mosolov SN, Potapov AV, Ushakov UV. Remission in schizophrenia: results of cross-sectional with 6-month follow-up period and 1-year observational therapeutic studies in an outpatient population. *Ann Gen Psychiatry*. 2012 Jan 5;11(1):1.
667. Bobes J, Ciudad A, Alvarez E, San L, Polavieja P, Gilaberte I. Recovery from schizophrenia: results from a 1-year follow-up observational study of patients in symptomatic remission. *Schizophr Res*. 2009 Nov;115(1):58-66
668. Revier CJ, Reininghaus U, Dutta R, Fearon P, Murray RM, Doody GA, Croudace T, Dazzan P, Heslin M, Onyejiaka A, Kravariti E, Lappin J, Lomas B, Kirkbride JB, Donoghue K, Morgan C, Jones PB. Ten-Year Outcomes of First-Episode Psychoses in the MRC ÆSOP-10 Study. *J Nerv Ment Dis*. 2015 May;203(5):379-86.
669. Lambert M, Naber D, Schacht A, Wagner T, Hundemer HP, Karow A, Huber CG, Suarez D, Haro JM, Novick D, Dittmann RW, Schimmelmann BG. Rates and predictors of remission and recovery during 3 years in 392 never-treated patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2008 Sep;118(3):220-9.
670. Austin SF, Mors O, Secher RG, Hjorthøj CR, Albert N, Bertelsen M, Jensen H, Jeppesen P, Petersen L, Randers L, Thorup A, Nordentoft M. Predictors of recovery in first episode psychosis: the OPUS cohort at 10 year follow-up. *Schizophr Res*. 2013 Oct;150(1):163-8.
671. Strauss GP, Harrow M, Grossman LS, Rosen C. Periods of recovery in deficit syndrome schizophrenia: a 20-year multifollow-up longitudinal study. *Schizophr Bull* 2010; 36:788–799
672. Ventura J, Subotnik KL, Gitlin MJ, Gretchen-Doorly D, Ered A, Villa KF, Helleman GS, Nuechterlein KH. Negative symptoms and functioning during the first year after a recent onset of schizophrenia and 8 years later. *Schizophr Res*. 2015 Feb;161(2-3):407-
-

- 13.
673. Albert N, Bertelsen M, Thorup A, Petersen L, Jeppesen P, Le Quack P, Krarup G, Jørgensen P, Nordentoft M. Predictors of recovery from psychosis Analyses of clinical and social factors associated with recovery among patients with first-episode psychosis after 5 years. *Schizophr Res.* 2011 Feb;125(2-3):257-66
674. Levine SZ, Leucht S. Attaining and sustaining remission of predominant negative symptoms. *Schizophrenia Research.* 2013;143(1):60-64
675. Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, Mendelowitz A, Bilder RM. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry.* 2004 Mar;161(3):473-9.
676. Suttajit S, Arunpongpaisal S, Srisurapanont M, Thavichachart N, Kongsakon R, Chantakarn S, Chantarasak V, Jariyavilas A, Jaroensook P, Kittiwattanagul K, Nerapusee O. Psychosocial functioning in schizophrenia: are some symptoms or demographic characteristics predictors across the functioning domains? *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015 Sep 29;11:2471-7.
677. Spellmann I, Riedel M, Schennach R, Seemüller F, Obermeier M, Musil R, Jäger M, Schmauß M, Laux G, Pfeiffer H, Naber D, Schmidt LG, Gaebel W, Klosterkötter J, Heuser I, Maier W, Lemke MR, Rütther E, Klingberg S, Gastpar M, Möller HJ. One-year functional outcomes of naturalistically treated patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2012 Aug 15;198(3):378-85.
678. Schennach-Wolff R, Jäger M, Seemüller F, Obermeier M, Messer T, Laux G, Pfeiffer H, Naber D, Schmidt LG, Gaebel W, Huff W, Heuser I, Maier W, Lemke MR, Rütther E, Buchkremer G, Gastpar M, Möller HJ, Riedel M. Defining and predicting functional outcome in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res.* 2009 Sep;113(2-3):210-7.
679. Honkonen T, Stengård E, Virtanen M, Salokangas RK: Employment predictors for discharged schizophrenia patients. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2007, 42:372-380.
680. Mattsson M, Topor A, Cullberg J, Forsell Y. Association between financial strain, social network and five-year recovery from first episode psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2008 Dec;43(12):947-52
681. Glick HA, Li P, Harvey PD. The relationship between Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) schizophrenia severity scores and risk for hospitalization: an analysis of the CATIE Schizophrenia Trial. *Schizophr Res.* 2015 Aug;166(1-3):110-4.
682. Kozma CM, Dirani RG, Canuso CM, Mao L. Predicting hospital admission and discharge with symptom or function scores in patients with schizophrenia: pooled analysis of a clinical trial extension. *Ann Gen Psychiatry.* 2010 Jun 2;9:24.
-

- 
683. Fujino H, Sumiyoshi C, Sumiyoshi T, Yasuda Y, Yamamori H, Ohi K, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Higuchi A, Hibi Y, Matsuura Y, Hashimoto R, Takeda M, Imura O. Performance on the Wechsler Adult Intelligence Scale-III in Japanese patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014 Jul;68(7):534-41.