

LA REHABILITACIÓ NEUROPSICOLÒGICA DEL PACIENT ESQUIZOFRÈNIC

TESI DOCTORAL

RAFAEL PENADÉS RUBIO



Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica
Universitat de Barcelona

2002



Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica
Universitat de Barcelona

LA REHABILITACIÓ NEUROPSICOLÒGICA DEL PACIENT ESQUIZOFRÈNIC

Tesi presentada per

Rafael Penadés Rubio

Per optar al grau de Doctor en Psicologia

Directors de la tesi:

Dr. Manel Salamero Baró

Dra. Teresa Boget Lluçà

Barcelona 2002

Aquesta tesi ha estat realitzada amb el suport de:

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS): Beca de Formació del Personal Investigador “ *Alteracions neuropsicològiques i del flux regional cerebral com factors predictors del tractament rehabilitador en l'esquizofrènia*”, des del gener de 1998 fins a desembre de 2001.

Tot l'esforç d'aquest treball
és un homenatge
a Pepe i Mati,
la meua parella favorita,
els meus pares.

Psychology will be based on a new foundation

Charles Darwin

*Porque o unico sentido occulto das cousas
E' ellas não terem sentido occulto nenhum.
E' mais extranho do que todas as extranhezas
E do que os sonhos de todos os poetas
E os pensamentos de todos os philosophos
Que as cousas sejam realmente o que parecen ser
E não haja nada que comprehender.*

Alberto Caeiro
(Fernando Pessoa)

ÍNDEX

1. INTRODUCCIÓ TEÒRICA	17
1.1. La neuropsicologia de l'esquizofrènia	19
1.2. Dèficits cognitius a l'esquizofrènia	21
1.2.1. La capacitat atencional	
1.2.2. Les funcions mnemòniques	
1.2.3. Les funcions executives	
1.3. Les conseqüències dels dèficits cognitius	27
1.4. Estudis de neuroimatge: hipofrontalitat i cognició	31
1.5. La rehabilitació dels dèficits cognitius	34
1.5.1. La modificabilitat del dèficit cognitiu a l'esquizofrènia	
1.5.2. Quan, com i què rehabilitar	
1.5.3. Els programes de rehabilitació neuropsicològica	
1.5.4. La qüestió delta	
2. PLANTEJAMENT	49

3. MÈTODE	53
4. TREBALLS REALITZATS	59
4.1. Dèficit en l'esquizofrènia: la relació entre els símptomes negatius i la neurocognició.	61
4.2. Canvis neuropsicològics i de perfusió cerebral en pacients esquizofrènics després de la rehabilitació neuropsicològica.	77
4.3. Es pot modificar el patró d'hipofrontalitat mitjançant la rehabilitació neuropsicològica?	91
4.4. Mecanismes cognitius, funcionament psicosocial i rehabilitació neuropsicològica en l'esquizofrènia.	111
5. CONCLUSIONS	135
6. BIBLIOGRAFIA	139
7. APÈNDIXS	175

Agraïments

A la Dra. Teresa Boget, per haver-me descobert la rehabilitació neuropsicològica i per ser l'ànima fonamental d'aquest treball. Gràcies per haver-me tornat en il·lusió tant desencís i descreença.

Al Dr. Manel Salamero, amb qui vaig estudiar la memòria d'un malalt mental per primer cop i amb qui vaig tenir la primera reflexió sobre les repercussions d'aquell dèficit. Ha estat el meu mestre en molts sentits però sobretot en tot allò que té a veure amb la recerca.

Al Dr. Cristóbal Gastó, que sempre ha demostrat interès per aquest projecte, especialment per haver-me estimulat intel·lectualment en la recerca de models teòrics amb aplicacions pràctiques per als malalts mentals.

A la Dra. Rosa Catalán vull agrair-li l'esforç en realitzar la selecció de malalts que nodriren aquest treball, les moltes hores de diagnòstics i entrevistes. També les moltes hores de tertúlia i cafè i el recolzament personal i professional que han estat insubstituïbles.

A Carmen Navarro per l'ajut infinit a l'hora de facilitar-me l'accés als pacients i per desvetllar-me els complicats aspectes de l'entorn social de cadascun d'ells.

A la Dra. Ann Delahunty li agraeixo la generositat intel·lectual que va demostrar a l'ensenyar-me com entendre l'esquizofrènia des de la neuropsicologia, dedicant-me molt del seu temps personal quan vaig ser a Canberra.

Al Dr. Joan Obiols vull agrair-li haver-me iniciat en el camp de la rehabilitació del malalt mental greu i també haver-me iniciat en el maneig dels grups de tractament.

A tots els professionals que han dedicat part del seu temps per fer que jo pogués aprendre, especialment a l'equip de la Unidad de Daño Cerebral de l'Hospital Aita Menni de Mondragón i a l'equip de neuropsicologia i neuroimatge de l'Institute of Psychiatry del Maudsley de Londres.

Al Servei de Medicina Nuclear, al Dr. Lomeña i especialment als seus residents així com al Dr. Miquel Bernardo per l'orientació en els estudis de neuroimatge.

Al Dr. Rafael Penadés, el meu padrí, el meu metge i el meu valedor en moments que van estar molt difícils.

Als pacients i als seus familiars que m'han ajudat a entendre què significa l'esperit de lluita.

A Maria, que sempre em recolza en el més important de tot.

1. INTRODUCCIÓ TEÒRICA

1.1. La neuropsicologia de l'esquizofrènia

Els models neuropsicològics de l'esquizofrènia tenen una història molt curta tot i contar amb un passat molt llarg. Quan en 1896 Kraepelin va caracteritzar el que avui coneixem com esquizofrènia ja va fer referència explícita al declivi de les funcions cognitives, especialment de les àrees atencional i associativa i va anomenar la síndrome *dementia praecox*. Sorprenentment aquesta anàlisi de les funcions cognitives no ha tingut continuïtat fins les últimes dècades, quan la comunitat científica ha tornat a prendre interès en els models neuropsicològics. Cal esmentar que ha estat la millora tecnològica dels últims anys la que ha possibilitat un desenvolupament sense precedents dels aspectes tècnics i conceptuals de les neurociències. Així l'estudi del cervell i de les seves funcions superiors ha tornat a esdevenir substancial en l'estudi i comprensió de l'esquizofrènia.

El model neuropsicològic actual d'esquizofrènia entén els dèficits cognitius com l'expressió d'un mal funcionament del cervell que és produït per una infraactivació metabòlica del lòbul frontal i per anormalitats dels circuits neuronals que connecten els lòbuls frontals, temporal i límbic (Goldman-Rakic, 1997). Aquest model ha rebut suport empíric des de diferents disciplines incloent-hi la neuroimatge (Frith, 1995), l'experimentació animal (Hemsley, 1994), l'electrofisiologia (Brekke et al. 1998), la neuropsicologia i la psicologia cognitiva experimental (Andreasen, 1997).

Tot i que la presència d'alteracions cognitives i els seus correlats anatòmics i funcionals han estat ben establerts, la possibilitat de recuperar o rehabilitar les funcions deficitàries roman encara dintre la controvèrsia. Possiblement no és per manca d'evidència científica sinó perquè la investigació en neuropsicologia ha procedit de forma poc sistemàtica, mancada de metes coherents i conceptes integradors (Serper i Harvey, 1994). Spaulding (1992) ha demanat l'aparició tant d'estudis controlats com de models explicatius integradors a l'hora de permetre la creació d'eines pràctiques d'intervenció derivades de la recerca científica.

Des d'aquest posicionament ens disposem a revisar els aspectes més actuals de la neuropsicologia de l'esquizofrènia en quatre apartats diferents dedicats respectivament a la descripció de les disfuncions cognitives, els estudis de neuroimatge, l'impacte dels dèficits cognitius i la rehabilitació neuropsicològica. Aquesta revisió parteix d'un posicionament teòric basat en els models de capacitat i de processament de la informació (Kahneman, 1973) per tal d'integrar els resultats de la neuropsicologia bàsica i els models de rehabilitació a l'àmbit clínic de l'esquizofrènia.

1.2. Dèficits cognitius a l'esquizofrènia

No ha estat definitivament resolta la qüestió de si la deterioració cognitiva que es produeix a l'esquizofrènia és progressiva (Bilder et al. 1985) o si al contrari roman estable (Hyde et al. 1994; Russell et al. 1997). El que si sabem és que les disfuncions cognitives s'inicien abans de la instauració del tractament neurolèptic i que hi són presents des de l'inici del trastorn (Hoff et al. 1992; Bilder et al. 2000). Alguns autors han proposat el terme encefalopatia estàtica per descriure el curs d'uns dèficits que són perdurables però no progressius, que apareixen abans de l'adolescència (Kenny et al. 1997) i romanen al llarg de tota la vida. Per aquest motiu les alteracions cognitives a l'esquizofrènia no poden ésser considerades com una manifestació residual de la psicopatologia o com un efecte secundari a la medicació. Tampoc no sembla que l'efecte de la teràpia electroconvulsiva, la institucionalització prolongada o els aspectes motivacionals puguin explicar suficientment les alteracions neuropsicològiques. Tot i això, l'anàlisi del funcionament neuropsicològic a l'esquizofrènia no es lliura de factors de confusió donada l'heterogeneïtat de la síndrome i les limitacions que la neuropsicologia presenta al camp dels trastorns mentals (Keefe, 1995a).

1.2.1 La capacitat atencional

La característica fonamental de la capacitat atencional a l'esquizofrènia és la presència d'una limitació general dels recursos de processament de la informació. Aquesta limitació general produeix rendiments deficitaris en un grup de tasques molt ampli.

En comparació amb els controls normals, els pacients esquizofrèncics són menys capaços de seleccionar un ítem diana entre una sèrie d'ítems irrelevantes (Asarnov et al. 1991) i presenten respostes anormals als estímuls que han de detectar en tests electrofisiològics (potencials evocats) (Braff et al. 1991b). Per altra banda, responen menys apropiadament i amb una lentitud major als estímuls verbals i visuals (Shakow, 1979) i són més sensibles als estímuls distractors (Oltmans, 1978). Un fet destriable és que el dèficit atencional es fa més evident de forma proporcional a les demandes cognitives de la tasca a realitzar. Així s'ha pogut demostrar que el rendiment en tasques de filtratge empitjora a mesura que les característiques a detectar es tornen més complexes (Hemsley, 1980).

Durant les dues dècades passades, el *Continuous Performance Test* (CPT) ha estat considerat com la prova més fiable per estudiar experimentalment als pacients esquizofrèncics en situacions que requereixen atenció sostinguda, obtenint sempre resultats deficitaris. Shakow (1962) va postular una incapacitat per mantenir una "disposició vers la tasca" (*task set*), que podríem descriure com una dificultat per mantenir la disponibilitat a respondre davant d'estímuls rellevants durant un període de temps continuat. Tanmateix, s'ha qüestionat recentment que

l'execució al CPT depengui exclusivament de factors atencional. Així s'ha suggerit la participació de processos executius i motors (Bosch, van den *et al.* 1996; Servan *et al.* 1996). Per Ruíz-Vargas (1987) aquesta confusió es deu al fet que l'atenció no és pròpiament un procés cognitiu sinó una activitat direccional que participa i facilita el treball de la resta de processos cognitius. D'aquesta manera quan existeixi un dèficit atencional, alhora existirà també un dèficit en altres processos que requereixin atenció. Des d'aquest posicionament, el dèficit atencional interpreta un paper crucial a la patogènesi dels dèficits cognitius. Brenner *et al.* (1992 a; 1992 b) proposen un model circular en el que els dèficits de les funcions elementals (atenció i codificació) produeixen disfuncions sobre les més complexes (abstracció i recuperació) i viceversa (Figura 1).

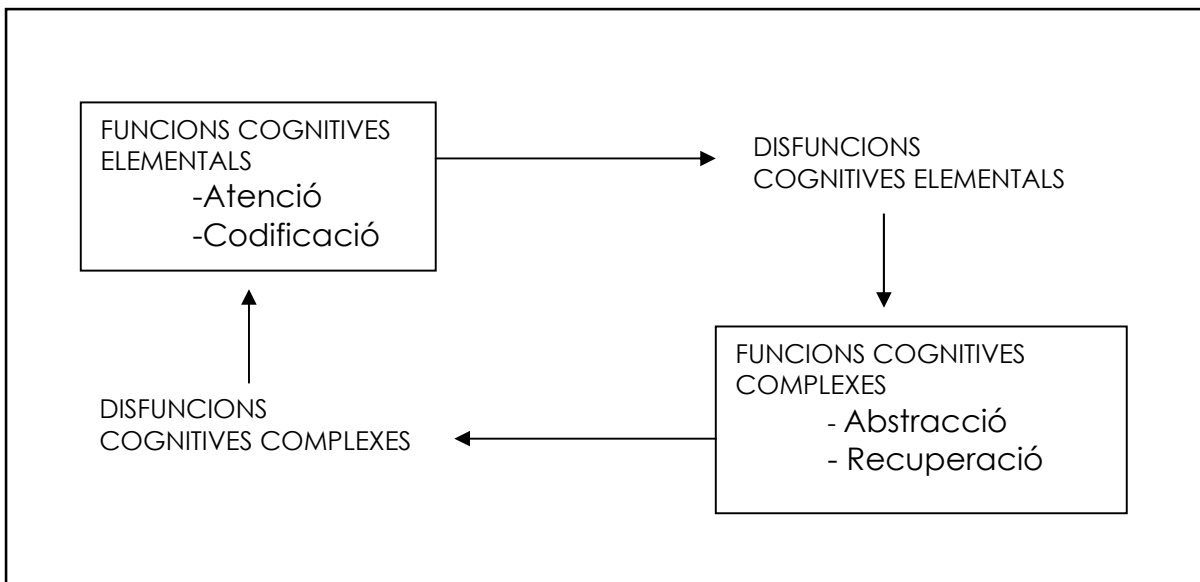


Figura 1. Model circular de les disfuncions cognitives de Brenner *et al.* (1992b).

1.2.2. Les funcions mnemòniques

Els pacients esquizofrèncs presenten un ampli ventall de disfuncions mnemòniques (Blanchard i Neale, 1994) que no poden ser explicades simplement com un efecte secundari a la medicació neurolèptica o anticolinèrgica (Landro, 1994). Gold *et al.* (1992) van trobar que el 70 % dels seus pacients tenien un coeficient de memòria per sota del coeficient d'intel·ligència. La discrepància entre els dos índexs era, per a més d'un terç de la mostra, de quinze punts o més que és aproximadament el dèficit que presenten els pacients amb dany cerebral. Les deficiències es manifestaven en tasques com l'aprenentatge de llistes de paraules, aprenentatge de parells de paraules associades, record d'històries en un context lògic i en la repetició de dígit (Saykin *et al.* 1991). Tamlym *et al.* (1992) han assenyalat que és la memòria semàntica la que resulta més deficitària a l'esquizofrènia en comparació amb la memòria episòdica que està preservada. Així aquests autors van suggerir que el dèficit de memòria a l'esquizofrènia és similar a la síndrome amnèsica clàssica. En un estudi posterior McKenna *et al.* (1994) replicaren dient que el patró d'afectació que presenten els pacients de forma més consistent és l'alteració de l'accés a la informació, sense que es produeixi la degradació de la informació emmagatzemada. Sembla que la informació és disponible al magatzem de memòria tot i que no sempre és accessible al record. Aquesta hipòtesi ha estat recolzada per tots els estudis que han demostrat que el record lliure és molt deficitari a l'esquizofrènia mentre que les tasques de reconeixement ofereixen rendiments similars als de la població normal (Kietzman *et al.* 1984). De la mateixa manera quan es proporcionen

estratègies de codificació, els rendiments a les proves de record no són deficitàries (Kohn i Peterson, 1978). Cal afegir a aquestes dades el fet que la capacitat de recordar es pot veure interferida per una activitat atencional deficient (Culver *et al.* 1986).

En definitiva, semblaria que els pacients esquizofrènics estiguessin dotats d'un magatzem de memòria intacte, però no disposessin d'estratègies mnemòniques adequades o no les poguessin fer servir de forma espontània en les tasques de memòria (Nuerchterlein i Davson, 1984). El resultat és una memòria verbal deficitària producte d'un aprofitament deficient dels recursos cognitius.

1.2.3. Les funcions executives

Les funcions executives operen de forma molar organitzant i guiant l'activitat mental voluntària. Neuropsicològicament aquesta activitat està relacionada fonamentalment amb els lòbuls frontals. Els processos englobats dintre d'aquesta funció són la direcció de l'atenció, reconeixement dels patrons de prioritat, formulació de la intenció i el pla de consecució, execució del pla i reconeixement de resultats (Mateer *et al.* 1991). Aquets processos necessiten l'ús d'informació contextual i la memòria de treball o *working memory* (Morice i Delahunty, 1996).

La prova que s'ha utilitzat més per avaluar les funcions executives ha estat el test de classificació de targetes de Wisconsin (*Wisconsin Card Sorting Test, WCST*). En aquesta prova es requereix que l'avaluat faci una classificació de les targetes en

funció de distintes categories de classificació (color, forma, número, etc.) alternativament. Ara bé, l'avaluador canvia el criteri de classificació sense avisar a l'avaluat, només li fa saber a cada assaig si la classificació ha estat correcta o no. Per realitzar aquesta prova són necessàries una combinació d'habilitats de conceptualització, accés a memòria, flexibilitat cognitiva, estratègies contextuais i operatives. Totes aquestes habilitats anomenades executives requereixen l'activació neurofisiològica de les àrees corticals frontals. És un fet ben establert que el rendiment dels pacients esquizofrènics és molt deficitari en aquesta prova (Morice, 1990), fins i tot el rendiment és similar al de pacients amb lesions cerebrals frontals dretes (Haunt *et al.* 1996).

El WCST gaudeix de gran prestigi com instrument d'avaluació a l'esquizofrènia (Bell *et al.* 1997), però és clar que no és l'única ni tan sols la més precisa. Braff *et al.* (1991a) van avaluar un grup ampli d'esquizofrènics i a un grup de control amb una bateria neuropsicològica d'ampli espectre. Tots els pacients van presentar rendiments deficitaris al WCST, però els dèficits de magnitud major es van trobar a la part B del test del traç (*Trail Making Test TMT*) i el test de categorització de la bateria Halstead-Reitan. També es trobaren rendiments deficitaris a la Torre de Londres (*Tower of London TOL*; Shallice, 1988). Per últim, hi ha d'altres proves frontals com les de fluïdesa verbal (com el FAS del COWAT) en les que els pacients esquizofrènics obtenen rendiments deficitaris (Morrison-Steward, 1992).

Hi ha un altre grup d'estudis que prenen com a model la formulació teòrica de Baddeley (1986; 1992). Aquest model defèn que la memòria de treball consta de

dos magatzems a curt termini, el visuospatial i el fonològic; tots dos estan connectats a l'executor central que és el responsable de la coordinació i emmagatzematge d'informació. Ha estat demostrat àmpliament que tant la memòria de treball visual (Hijman *et al.* 1996; Hutton *et al.* 1996) com la verbal (Strous *et al.* 1995; Fleming *et al.* 1995) estan afectades a l'esquizofrènia. Tot plegat, podem concloure que els pacients esquizofrènics presenten alteracions importants de les funcions executives i que aquestes són susceptibles de ser detectades a partir de distintes proves neuropsicològiques.

Resumint totes les dades revisades sobre el funcionament neuropsicològic, podem concloure la presència d'un dèficit cognitiu específic caracteritzat per una disfunció atencional i rendiments deficitaris tant de la memòria verbal semàntica com de les funcions executives. Aquesta conclusió és perfectament compatible amb el model de capacitat limitada de recursos per al processament de la informació. Per tant, hi ha un rendiment deficitari sempre que les tasques proposades suposin esforç i requereixin un processament voluntari amb despesa atencional.

1.3. Les conseqüències dels dèficits cognitius

La concepció bleuleriana de l'esquizofrènia (Bleuler, 1911) fa preferent l'anàlisi transversal sobre l'anàlisi longitudinal, descuidant la realització d'estudis de curs i de pronòstic. És aquesta manca d'estudis longitudinals la que pot haver influït als científics per que atribuïssin escassa rellevància a les disfuncions cognitives de l'esquizofrènia, donat que no ajudaven a la realització del diagnòstic. Creiem que la constatació de lligams entre el dèficit cognitiu i els factors d'incapacitat pot fer

recobrar l'interès per l'estudi d'aquestes funcions i pot ajudar a reduir el paper secundari dels estudis neuropsicològics a l'esquizofrènia (Hogarty i Flesher, 1992). Ens proposem analitzar els treballs que han cercat definir el tipus d'incapacitat que se'n deriva de les disfuncions cognitives.

Corrigan i Toomey (1995) han suggerit que els problemes cognitius en tasques senzilles (discriminació d'estímul rellevants, distractibilitat, etc.) produïrien problemes en tasques que requeririen habilitats més complexes (interacció social, habilitats de comunicació, interpretació d'estímul complexos, etc.). Concretament els dèficits atencional, que es produeixen a les primeres fases del processament de la informació, podrien comprometre el funcionament psicosocial.

Els pacients esquizofrènics mostren una incapacitat manifesta per codificar de forma adequada la informació social donada la seva insensibilitat als senyals socials (Corrigan *et al.* 1993; 1995). Hemsley (1995) ha proposat que alguns dels símptomes negatius s'haurien d'entendre com una forma d'afrontament de situacions que produeixen estrès o sobrecàrrega informativa. La retirada i l'aïllament suposarien una estratègia per evitar situacions socials amb demanda excessiva que estarien provocant una sobrecàrrega del sistema cognitiu i una gran quantitat d'estrès. Cornblatt i Keilp (1994) van intentar de validar aquest model, segons el qual l'aïllament social seria una resposta per aconseguir la reducció de la sobrecàrrega cognitiva i l'estrès associat. Els autors van trobar que els nens considerats d'alt risc (per tenir mare o pare amb esquizofrènia) que presentaven trastorns atencional a la prova CPT durant la infantesa, presentaven quinze anys després trets de personalitat caracteritzats per

l'aïllament social (Cornblatt *et al.* 1992). Brenner *et al.* (1992 a, 1992 b) des del seu model postulen que les disfuncions cognitives impedirien la correcta adquisició d'habilitats interpersonalment d'afrontament. Així el pacient esquizofrènic experimentaria un estat d'elevat *arousal* que provocaria una disminució de les seves capacitats cognitives que disminuirien encara més l'efectivitat de les habilitats d'afrontament. D'aquesta dinàmica se'n derivaria un augment de la vulnerabilitat del pacient i l'adopció d'un estil de comportament socialment d'evitació social (Figura 2).

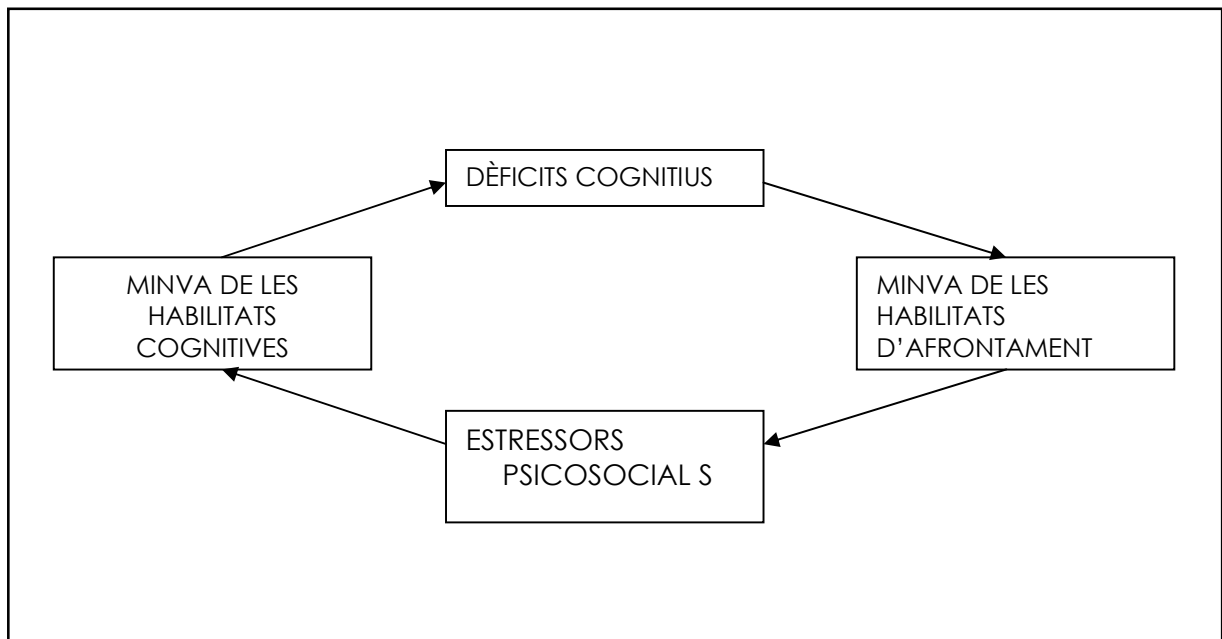


Figura 2. Model circular de la relació entre disfuncions cognitives i psicossocials de Brenner *et al.* (1992b).

L'excel·lent revisió realitzada per Green (1996; 2001) servirà de fil conductor per analitzar els estudis que s'han publicat referents a l'impacte de les disfuncions cognitives sobre el funcionament psicosocial. Els treballs revisats per Green analitzen les mesures neuropsicològiques com factors de predicció del funcionament social i laboral, de l'adquisició d'habilitats de competència psicosocial i de la capacitat de resolució dels problemes. La pràctica totalitat dels estudis coincideixen a assenyalar que les funcions executives estan molt associades al grau de desimboltura del pacient a la comunitat. La memòria verbal és el millor factor de predicció del bon funcionament psicosocial. Se'n dedueix que amb una memòria verbal o unes funcions executives deficitàries el funcionament del pacient a la comunitat serà molt pobre o clarament inadequat. Per altra banda, els processos atencional (concretament la vigilància) estan fortament relacionats amb l'adquisició d'habilitats i la resolució de problemes. Per tant quan la capacitat atencional d'un pacient resulta deficitària, l'adquisició d'habilitats, que és una eina bàsica dels programes de rehabilitació psicosocial, es veurà compromesa greument. Alguns autors han destacat que són precisament les disfuncions cognitives les que dificulten l'adquisició d'habilitats socials i no la simptomatologia negativa per ella mateixa (Kern *et al.* 1992; Kopelowicz *et al.* 1997).

Cal destacar en últim lloc que l'execució a proves com el WCST pot arribar a predir amb certa precisió aspectes concrets com el rendiment laboral, l'augment de simptomatologia durant la jornada laboral, l'estabilitat dels símptomes

negatius, la possibilitat de nous ingressos hospitalaris o fins i tot el grau de consciència de la malaltia (Lysaker *et al.* 1995 a; 1995 b; 1996; 1997; 1998).

En resum, podem afirmar que les disfuncions cognitives generarien conseqüències funcionals greus als pacients esquizofrènics i un grau important d'incapacitat. Les disfuncions cognitives augmentarien la vulnerabilitat a l'estrès, generarien disfuncions socials, reduirien la consciència de malaltia, comprometrien l'aprenentatge d'estratègies de rehabilitació psicosocial i impedirien el correcte funcionament a la comunitat.

1.4. Estudis de neuroimatge funcional: hipofrontalitat i cognició

L'aparició de la medicina nuclear ha suposat un pas qualitatiu que ha permès d'estudiar no només l'anatomia sinó la funció de diferents òrgans. En el cas de la neuropsicologia, la possibilitat d'estudiar el funcionalisme cerebral ha permès d'obrir una gran finestra a la "caixa negra" i observar el substrat anatòmic de les funcions cognitives. Pel que fa a l'esquizofrènia, on els dèficits cognitius semblen implicar les funcions executives, resulta d'interès estudiar la manifestació d'aquests dèficits al funcionalisme cerebral primordialment del lòbul frontal.

Inicialment, utilitzant els mètodes del flux sanguini regional cerebral (*regional Cerebral Blood Flow rCBF*), amb la tècnica del xenon 133 amb detectors situats al cuir cabellut, Ingvar & Franzen (1974) van descriure que les àrees prefrontals eren

hipoactives en comparació amb les altres regions del cervell. Aquests resultats van permetre la formulació de la hipòtesi de la hipofrontalitat relativa en l'esquizofrènia. Aquesta hipòtesi va ser relacionada amb la gravetat dels símptomes, especialment d'aquells anomenats negatius. Aquestes troballes van ser replicades en una sèrie d'estudis que es publicaren els anys següents amb metodologies més sofisticades (Kurachi *et al.* 1985; Berman *et al.* 1986; Chabrol *et al.* 1986; Weinberger *et al.* 1986; Geraud *et al.* 1987; Mathew *et al.* 1988). Les modernes càmeres de tomografia d'emissió de fotó únic (*Single Photon Emission Computerized Tomography*, SPECT) i la tomografia per emissió de positrons (*Positron Emission Tomography*, PET) han permès de mesurar paràmetres com el flux i el volum sanguini amb més precisió.

Tanmateix, els resultats, que van ser relativament consistents en aquest període inicial (Buschsbaum *et al.* 1982; Brodie *et al.* 1984; Farkas *et al.* 1984; Wolking *et al.* 1985; Kishimoto *et al.* 1987; Volkow *et al.* 1987; Vita *et al.* 1995), no es van mantenir en estudis posteriors (Buchzman *et al.* 1992; Chua i McKenna 1995). De fet alguns estudis amb tomografies computades no han pogut trobar hipofrontalitat (Ebmeier *et al.* 1993, 1995; Gur *et al.* 1989, 1995)), i fins i tot alguns estudis de pacients admesos amb exacerbació aguda de símptomes han trobat hiperfrontalitat (Ebmeier *et al.* 1993; Szechtman *et al.* 1987; Cleghorn *et al.* 1989). Això ha portat a alguns autors a proposar de rebutjar la hipòtesi de la hipofrontalitat (Gur i Gur 1995).

És important esmentar que els estudis que no han proporcionat dades clares respecte a la funció del còrtex prefrontal en pacients esquizofrènics són estudis realitzats sempre en condicions de repòs. Gur (1991) ha suggerit que la neuroactivació cognitiva juga un paper molt important en els estudis de neuroimatge, i Andreasen *et al.* (1992) han indicat també que la hipofrontalitat en l'esquizofrènia ha de ser avaluada sempre en condicions de neuroactivació i no de repòs. Fins i tot ha proposat que la hipofrontalitat a l'esquizofrènia hauria de ser anomenada hipofrontalitat cognitivo-dependent. En una excel·lent revisió, Berman & Weinberger (1991) apunten que aproximadament el 90% dels estudis realitzats amb el procediment d'activació cognitiva han trobat hipofrontalitat. També els estudis amb ressonància magnètica nuclear funcional (*functional Magnetic Resonance Imaging fMRI*) han donat suport a la hipòtesi de la hipofrontalitat (Callicot *et al.* 2000; Serra-Mestres *et al.* 2000). El fet que la ressonància magnètica sigui funcional ha suposat que els estudis hagin estat realitzats amb condicions de neuroactivació (com tasques de working memory, classificació de targetes WCST, etc.) que han donat peu a l'atribució de l'hipofuncionalisme frontal a la disfunció del còrtex prefrontal dorsolateral. Recentment aquesta hipòtesi ha rebut de nou recolzament empíric (Manoach *et al.* 2000), fins i tot amb pacients que mai no havien estat medicats (Rieheman *et al.* 2000).

La hipofrontalitat és una troballa comuna, però no n'és l'única, i per evitar els resultats inconsistents s'ha de posar molta atenció en la selecció de la mostra de pacients. L'heterogeneïtat dels resultats dels estudis de neuroimatge pot ser

reduïda seleccionant pacients esquizofrènics amb simptomatologia negativa predominant i dèficits cognitius demostrats, perquè és en aquestes dues condicions on les troballes de neuroimatge són més consistents (Wolking *et al.* 1992; Paulman *et al.* 1990; Sabri *et al.* 1997). Per últim, les tasques que es fan servir als estudis de neuroimatge han de ser capaces d'engegar les funcions del còrtex prefrontal (Carter *et al.* 1998).

En conclusió, podem afirmar que els estudis de neuroimatge revelen un funcionament deficitari de l'àrea prefrontal en resposta a demandes cognitives, tot i que el mecanisme d'associació entre funcionalisme cognitiu i cerebral roman encara fosc.

1.5. La rehabilitació dels dèficits cognitius

El primer inconvenient amb el que ens hi trobem a l'hora de plantejar la qüestió de la recuperació o rehabilitació de les funcions deficitàries és la que se'n deriva de la influència de la tradició kraepeliniana. Per Kraepelin, la *dementia praecox* era un trastorn metabòlic cerebral caracteritzat per un inici precoç i una deterioració intel·lectual progressiva (Kraepelin, 1919). Amb aquesta afirmació Kraepelin destacava la importància de l'estudi de les funcions cognitives a l'esquizofrènia assenyalant la presència d'un dèficit intel·lectual sempre present, amb independència de la resta de símptomes. No obstant això, Kraepelin va subratllar de forma indubtable la cronicitat del dèficit i d'aquesta manera va

afavorir la creença, segons la qual el dèficit cognitiu a l'esquizofrènia era crònic, progressiu i irremeiable, avortant l'interès per la rehabilitació o modificació terapèutica.

Aquesta concepció kraepeliniana, de caire fenomenològic, i més filosòfica que empírica, va crear un fort escepticisme vers la rehabilitació dels dèficits cognitius a l'esquizofrènia. Per tant, aportar evidència sobre la qüestió de la modificabilitat del dèficit cognitiu esdevé una prioritat per la rehabilitació neuropsicològica a l'esquizofrènia (Spring *et al.* 1992).

1.5.1. La modificabilitat del dèficit cognitiu a l'esquizofrènia

No és fins les últimes dues dècades que la modificabilitat del dèficit cognitiu a l'esquizofrènia ha esdevingut objecte d'anàlisi científica. L'avenç de la tecnologia neuropsicològica ha produït instruments d'avaluació més fiables i vàlids i ha inspirat també aquest tipus d'estudis. Golberg, Weinberger *et al.* (1987) realitzaren un treball pioner on la prova de classificació de targetes de Wisconsin (WCST) que va servir de paradigma experimental. A l'estudi una mostra de pacients diagnosticats d'esquizofrènia es va dividir en tres grups, dos experimentals i un de control. Els investigadors repetiren l'aplicació de la prova WCST en diferents assaigs després d'haver realitzat una línia basal. L'aplicació de la prova al grup control es va realitzar seguint les instruccions estàndards de Heaton (1981). Al primer grup experimental l'avaluador proporcionava instruccions als pacients

durant l'assaig, explicant en diferents moments de la prova quin era el criteri de classificació de les targetes, en contra de les instruccions estàndards. També es recordava als avaluats que el criteri de classificació canviaria durant la prova. Amb l'altre grup experimental la prova es realitzava donant instruccions targeta per targeta a tots els assaigs. Per últim, es feia un retest de la prova a tots els grups, aquest cop amb condicions estàndards, és a dir sense donar instruccions, als tres grups. Els resultats obtinguts van permetre a Golberg de concloure que no existia efecte d'aprenentatge en cap condició experimental. Tot i que als diferents assaigs es reduïa el nombre de respostes de perseveració, a l'última aplicació els valors tornaven a la línia basal. Així Golberg va proposar la impossibilitat de modificar els dèficits cognitius a l'esquizofrènia, al·ludint la presència d'una veritable demència prefrontal.

Aquest estudi va originar una forta controvèrsia i paradoxalment va generar un nombre important d'estudis que demostraven la modificabilitat del rendiment al WCST. Summerfelt *et al.* (1991) va argumentar que donar instruccions no és suficient per motivar l'aprenentatge. Van realitzar un estudi on afegien un reforçament monetari a les instruccions, i llavors aconseguiren de millorar significativament els rendiments (Summerfelt *et al.* 1989). Tanmateix, aquesta conclusió, més conductual que neuropsicològica, no va convèncer Green (1990) que va decidir replicar l'estudi separant les causes possibles del canvi en condicions experimentals diferents. Així hi havia quatre condicions experimentals: instruccions, reforçament monetari, instruccions i reforçament monetari conjuntament i un grup de control. Els resultats apuntaren una millora del

rendiment pels grups d'instruccions, reforçament i la combinació dels dos, tot i que aquest últim reflectien una milloria quantitativament molt superior. No hi havia milloria en el grup control només amb la repetició de la prova. Les instruccions milloren el rendiment, fins i tot sense presència de reforçament. Per tant hom pot concloure que l'execució al WCST és modificable mitjançant pautes cognitives en un context que afavoreixi la motivació del pacient esquizofrènic (Green *et al.* 1992). Conclusions similars han estat formulades en d'altres estudis publicats (Bellack *et al.* 1990; Tompkins *et al.* 1991) fent servir el paradigma del WCST de Golberg. La millora del rendiment sembla mantenir-se durant al menys sis setmanes (Metz *et al.* 1994). D'altra banda, s'han realitzat també estudis amb models distints al paradigma de Golberg, com ara els que es basen en la teoria del processament de la informació. Aquest model fa servir als estudis estratègies cognitives pròpies de la rehabilitació neuropsicològica (codificació, associació, indicis, etc.). Els resultats són igualment satisfactoris (Goldman *et al.* 1992; Stratta *et al.* 1994; Tompkins *et al.* 1995) fins i tot sense fer servir reforçament monetari. La conclusió d'aquest seguit d'estudis confirma que tant les instruccions com el reforçament, com les estratègies cognitives de rehabilitació són, totes elles, instruments efectius per produir una milloria del rendiment cognitiu del pacient esquizofrènic. De forma més específica Kurtz *et al.* (2001) reconeixen el reforçament com un element més útil en la rehabilitació atencional i de funcions executives mentre que la rehabilitació de memòria depen més de les estratègies de codificació.

L'ús d'estratègies de codificació i organització de la informació així com l'ús de senyals o indicis (*cues*) esdevenen estratègies especialment indicades per millorar el rendiment neuropsicològic a l'esquizofrènia. En estudis controlats, s'ha pogut comprovar que el rendiment de la memòria semàntica pot ser millorat d'aquesta manera (Tompkins *et al.* 1995). De la mateixa forma, la fluïdesa verbal millora significativament quan la producció verbal es fa guiada per indicis semàntics (categories generals, etc.) en tasques com la prova COWAT (Joyce *et al.* 1996). Fins i tot l'*span* d'aprehensió pot ser modificat si se segueix l'estratègia de millora de la codificació mitjançant l'ús d'indicis i reforçament (Kern *et al.* 1995).

Per últim, cal destacar una línia d'estudis que aconseguen millorar el rendiment atencional mesurat amb el CPT amb la utilització de programes informàtics (Sholberg i Mateer, 1987; Benedict *et al.* 1994; Medalia *et al.* 1998). Els programes informàtics faciliten l'entrenament de les diferents funcions atencionals: discriminació d'estímul, atenció simultània, etc. El punt feble d'aquests mètodes és la manca de models teòrics i les dificultats per la generalització.

En conclusió, tot i que el paper de la motivació és molt important, no sembla suficient per millorar de forma perdurable i significativa el rendiment cognitiu dels pacients esquizofrènics. Les estratègies i procediments neuropsicològics disposen d'un recolzament experimental més gran per millorar el rendiment cognitiu, especialment combinades quan són combinades amb algun tipus de reforçament.

1.5.2. Quan, com i què rehabilitar

Donada la complexitat de la síndrome esquizofrènica esdevenen uns aspectes molt importants la determinació del moment més adient per realitzar la rehabilitació, el tipus de tècniques a utilitzar i quines funcions cognitives rehabilitar. Storzbach i Corrigan (1996) han proposat tres línies mestres que haurien de seguir els programes de rehabilitació neuropsicològica per pacients esquizofrènics. Seguint la lògica del model de capacitat limitada, la primera línia d'acció aniria adreçada a aconseguir una modulació correcta de l'*arousal* proporcionant recursos per incrementar la motivació bàsicament mitjançant reforçadors materials o socials. També proposen l'ús de tècniques de relaxació si fóra necessari reduir l'excitació del pacient. La segona línia d'actuació estaria centrada en aconseguir una distribució adequada dels recursos del sistema cognitiu, especialment les capacitats atencionals. Així la intervenció neuropsicològica dotarà al pacient d'habilitats per captar les característiques reixents de la informació, estratègies de codificació i associació i la utilització de senyals o indicis (*cues*). Per últim, la rehabilitació procurarà de facilitar l'automatització dels processos cognitius mitjançant tècniques que ajudin a reduir la informació al més elemental. Així se'n farà ús de la recodificació de la informació en categories superiors (*chunking*), l'ús d'autoinstruccions, la pràctica repetida i l'ús d'estratègies mnemòniques internes.

Respecte la qüestió de quan és el millor moment per realitzar la rehabilitació seguirem el model de Spaulding *et al.* (1994) per trobar-ne indicacions. El model d'Spaulding proposa que la deterioració cognitiva a l'esquizofrènia està vinculada a tres factors diferents: vulnerabilitat, episòdic i residual. El factor de vulnerabilitat pot ser detectat abans del debut de la malaltia i es relaciona amb estructures límbiques periventriculars. Aquest factor és insensible a les fluctuacions de l'estat mental del pacient i mostra diferències escasses entre els brots aguts i la remissió completa. El factor episòdic és considerat totalment vinculat als brots psicòtics aguts. Ha estat relacionat amb estructures frontals i límbiques i amb la disfunció dopaminèrgica. Malgrat no coincideix exactament amb la presència de símptomes, ni s'identifica completament amb ells, el dèficit produït per aquest factor retorna al nivell anterior a l'episodi quan la psicosi remet. Segons el propi Spaulding, els símptomes estarien produïts per una relació complexa entre els factors de vulnerabilitat i episòdic. Precisament aquesta relació estreta del factor episòdic amb les exacerbacions psicòtiques podria ser considerada com un indicador clínic que anunciés la possibilitat d'una exacerbació psicòtica durant el context de la rehabilitació. En aquest moment les activitats de rehabilitació s'haurien de suspendre per no sobrecarregar el sistema del pacient. Per últim, cal esmentar l'últim factor que és el factor residual. Ha estat relacionat amb el funcionament del lòbul frontal i la integritat dels circuits fronto-basals. Aquest últim factor és especialment sensible als tractaments rehabilitadors.

Així, seguint la terminologia d'Spaulding, la rehabilitació neuropsicològica s'hauria de dirigir als dèficits originats pels factors de vulnerabilitat i residual, i s'hauria de realitzar fora de la influència de la simptomatologia associada a l'episodi psicòtic.

1.5.3. Els programes de rehabilitació neuropsicològica

En un primer moment es van aplicar als pacients esquizofrèncics els mateixos programes de tractament que havien estat considerats efectius en la rehabilitació neuropsicològica de pacients amb dany cerebral adquirit (Green, 1993). Posteriorment s'han dissenyat programes específics per als pacients esquizofrèncics. El programa pioner va ser l'anomenat Teràpia Integrada de l'Esquizofrènia (IPT, *Integriertes Psychologisches Therapieprogramm*) dissenyat per Brenner *et al.* (1992 a; 1992 b; 1994; 1996). L'IPT està basat en el model de capacitat limitada i sembla que és el que més interès ha despertat als experts. La característica més important d'aquest programa és que les tasques rehabilitadores operen amb material significatiu pel pacient i dintre d'un marc psicosocial. És en aquest sentit un tractament integral perquè intenta pal·liar els dèficits cognitius i millorar alhora el comportament social deficitari. És un programa multimodal i consta de cinc subprogrames diferents: diferenciació cognitiva, percepció social, comunicació verbal, habilitats socials i solució de problemes interpersonals. Els cinc subprogrames poden ser disposats en un continu de dues dimensions: la competència cognitiva i la competència psicosocial (Figura 3).

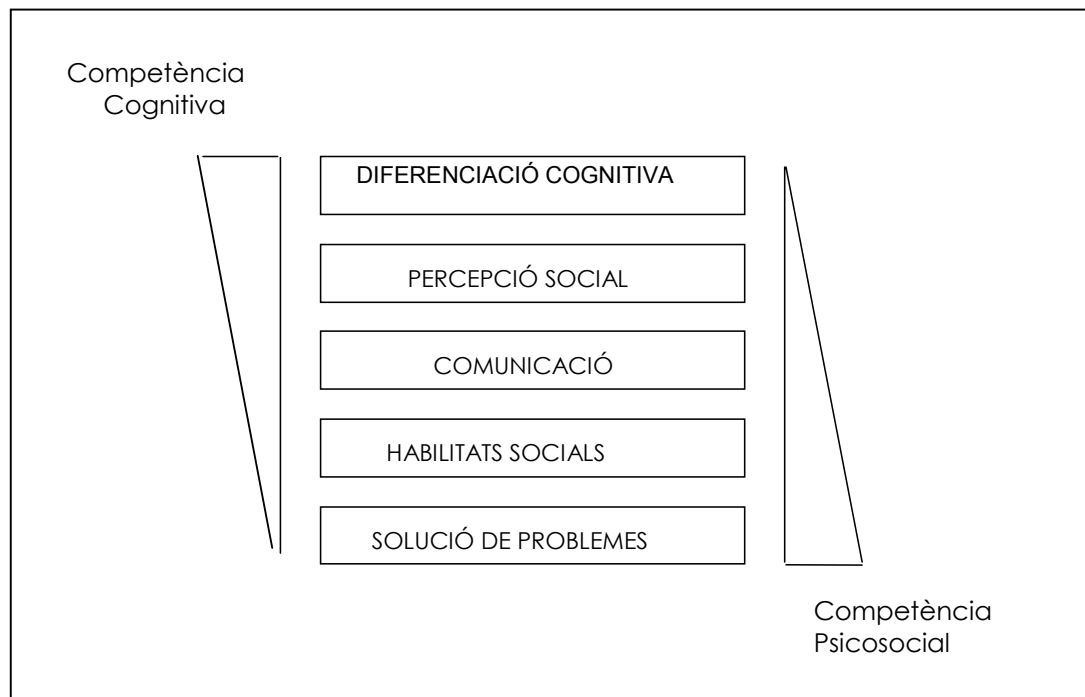


FIGURA 3. Esquema dels continus cognitiu i psicossocial a través dels mòduls

El subprograma diferenciació cognitiva està orientat a la millora de les funcions atencional, especialment respecte les dificultats que presenten els pacients per mantenir l'atenció o per dirigir-la vers una tasca determinada. Treballarem diferents aspectes de l'atenció: selectiva, focalitzada, mantinguda, alternant. El segon aspecte del subprograma s'orienta a la millora de les habilitats de conceptualització: abstracció, formació de conceptes, discriminació conceptual, etc. L'objectiu és combatre les dificultats que presenten a l'hora de formar conceptes, pensar de forma abstracta o classificar objectes o esdeveniments. Els pacients participen en una sèrie de tasques grupals sota la guia dels terapeutes. Així procedeixen a la realització d'exercicis com la classificació de targetes,

construcció de jerarquies conceptuals, cerca de definicions, distinció entre paraules amb significat contextual diferent, etc. El segon subprograma, percepció social, intenta millorar l'anàlisi i comprensió de la informació social. El treball es realitza presentant diapositives amb distintes situacions socials que han estat ordenades jeràrquicament en funció del seu contingut emocional. L'objectiu és estimular les habilitats que permetin discriminar els estímuls socials més rellevants dels que no ho són, reduint els processos desajustats de percepció provocats per informació incompleta o fragmentada. El terapeuta procura establir esquemes d'interpretació més apropiats fent servir les habilitats que s'han après al subprograma anterior, introduint-les mitjançant un procés d'anàlisi, codificació, integració i comprensió de la informació. El tercer subprograma, comunicació verbal, s'adreça als trastorns de llenguatge i comunicació que en gran part estan produïts per trastorns del processament de la informació. Els tres objectius més centrals són les habilitats d'escoltar, comprendre i respondre. La metodologia consta de repetició de frases i texts, formulació de preguntes, interrogacions, comunicació lliure i comunicació interpersonal, tot realitzat en el context grupal. Els mòduls d'habilitats social i de resolució de problemes socials només es diferencien respecte de l'aplicació tradicional en què fan molta insistència en l'elaboració cognitiva prèvia de les tasques.

SUBPROGRAMA	ÀMBIT D'INTERVENCIÓ	TÈCNiques D'INTERVENCIÓ
Diferenciació cognitiva	Habilitats atencionals Conceptualització	Exercicis amb targetes Exercicis de conceptes verbals
Percepció social	Anàlisi d'estímul socials	Exercicis amb diapositives Anàlisi dels estímul socials Discussió del significat
Comunicació verbal	Habilitats conversacionals	Repetició de frases Anàlisi de frases Conversació sobre un tema Conversació lliure
Habilitats socials	Habilitats socials	Preparació cognitiva de l'assaig Assaig conductual
Resolució de problemes socials	Estratègies de resolució de problemes interpersonals	Preparació cognitiva Tècnica de solució de problemes Generalització de la tècnica

TAULA 1 Mòduls del Programa IPT de Brenner *et al.* (1994)

Els estudis sobre l'eficàcia del programa IPT que van dur a terme els autors (Brenner *et al.* 1992) demostren rendiments significativament millorats en els tests d'atenció, formació de conceptes i pensament abstracte. A més a més s'aconsegueix una reducció significativa de la psicopatologia i una reducció en la taxa d'hospitalització. Spaulding *et al.* (1999b) han replicat i ampliat aquestes conclusions. És important remarcar que segons el treball d'Spaulding es demostra que els components cognitius de l'IPT contribueixen d'una forma definitiva a

l'efectivitat global del tractament IPT. Olbrich & Mussgay (1990) van demostrar també que els mòduls cognitius de l'IPT tenen un efecte positiu per ells mateixos.

Malgrat aquests resultats positius en les distintes funcions cognitives, molts pacients presentaven un rendiment neuropsicològic situat per sota del considerat normal en finalitzar el programa. Aquesta important qüestió de la resposta diferencial des del punt de vista individual al tractament rehabilitador encara roman per resoldre. La preocupació per aconseguir no només la millora del rendiment sinó la normalització neuropsicològica va dur als autors Morice i Delahunty a realitzar uns interessants treballs coneguts com els *The Newcastle programs* (Morice i Delahunty, 1996) l'objectiu dels quals era avaluar els programes de rehabilitació per optimitzar-los al màxim. Així van provar tres mètodes distints d'intervenció neuropsicològica.

El primer programa que van utilitzar era una versió modificada de l'IPT, que van denominar *The modified Brenner Program*. Constava dels quatre primers subprogrames de l'IPT adaptats a l'anglès. El segon programa que van avaluar el van denominar *The Computer-Assisted Program*. És un programa assistit per ordinador que permet la realització d'exercicis de pràctica de les funcions atencionals, perceptives i de raonament general. Aquest programa és una modificació del *Bracy Cognitive Rehabilitation* (Bracy, 1987) dissenyat per pacients amb traumatismes cranioencefàlics. L'extensió dels dos programes fou exactament la mateixa en duració i nombre de sessions. Els resultats dels dos programes van ser positius per la majoria dels subtests del WAIS-R. Tanmateix, a les funcions executives, tot i obtenir millores en les proves WCST i la Torre de Londres

(TOL), les puntuacions seguien suggerint un dèficit en les capacitats de planificació i de flexibilitat cognitiva.

Des d'aquest plantejament va sorgir la necessitat de crear un programa de rehabilitació dels dèficits executius, especialment les habilitats de planificació i flexibilitat cognitiva, i van crear el programa The Frontal/Executive program (Delahunty i Morice, 1993). Consta de dos mòduls, un per millorar la planificació i l'altre el de flexibilitat cognitiva. El mòdul de planificació pretén exercitar les habilitats d'organització i maneig d'informació, estratègies de raonament, memòria de treball i tasques simultànies. El de flexibilitat cognitiva, s'adreça a habilitats tals com mantenir l'atenció en una tasca, canviar els objectius de la tasca, etc. Els autors trobaren resultats a les funcions executives clarament superiors als obtinguts amb l'aplicació del programa derivat de l'IPT i el programa d'ordinador (Delahunty i Morice, 1996). Els resultats obtinguts pels autors han estat replicats amb posterioritat per Wykes *et al.* (1999).

En definitiva, encara que la investigació es troba en una fase preliminar, els resultats que avaluen programes de rehabilitació cognitiva són bastant prometedors. Sembla que com més específics són més efectius resulten, sobretot si es dirigeixen a la rehabilitació de la memòria i de les funcions executives de pacients amb dèficits demostrats.

1.5.4. La qüestió delta

Considerant la possibilitat de la millora del funcionament neuropsicològic com a resultat de l'aplicació d'un tractament se'ns presenta una qüestió força rellevant des del punt de vista clínic. Aquesta qüestió, que Green & Nuechterlein (1999) han anomenat la qüestió delta, es refereix a determinar si millorant els dèficits cognitius mitjançant un procés de rehabilitació disminuiria també la incapacitat que sembla associada als mateixos. Tot i que semblaria raonable esperar que els canvis a un dels dominis portés el canvi a l'altre, és una qüestió que roman sense resoldre's de forma definitiva.

Wykes *et al.* (1999) han afirmat que les millores produïdes pels tractaments neuropsicològics no es limiten als aspectes cognitius sinó també a aspectes diferents com ara l'autoestima que sembla experimentar un canvi positiu. Wykes *et al.* (1992) han descrit també que els canvis en la flexibilitat cognitiva s'associen a una millora en el funcionament social. Buchanan *et al.* (1994) trobaren que les millores produïdes a la funció mnemònica correlacionaven amb una milloria global de la qualitat de vida. Spaulding *et al.* (1999b) han descrit que els canvis demostrats mitjançant la classificació de targetes estan associats a una millora de la competència social. El mateix autor ha demostrat que una milloria del funcionament de la memòria verbal s'associa a un increment de l'eficàcia en l'adquisició d'habilitats psicosocials.

Hauríem d'esperar que la diferència entre les puntuacions dels tests neuropsicològics abans i després de la rehabilitació cognitiva no sigui l'únic criteri que garanteixi l'efectivitat de la intervenció. Cal esperar que el pacient experimenti una milloria clínica important i que aquesta no es tradueixi únicament en canvis al rendiment avaluat amb els tests neuropsicològics. Per tant, l'avaluació de l'efectivitat dels programes de rehabilitació haurien de tenir presents com a mínim tres nivells d'anàlisi: neuropsicològic, clínic i funcional (Wykes *et al.* 2000).

2. PLANTEJAMENT

OBJECTIU

L'objectiu general d'aquesta tesi és valorar la utilitat del tractament de rehabilitació neuropsicològica en pacients esquizofrènics amb dèficits cognitius i predomini de la simptomatologia negativa.

Per assolir l'objectiu general s'analitzaran els efectes d'un programa de rehabilitació neuropsicològica sobre les funcions cognitives, sobre el funcionalisme cerebral mesurat a partir de mètodes de neuroimatge (SPECT) i sobre el funcionament psicosocial.

HIPÒTESIS

Les hipòtesis formulades en aquesta investigació són:

Hipòtesi I

- Els malalts esquizofrènics amb predomini de simptomatologia negativa tenen pitjor pronòstic quan presenten dèficits cognitius.

Hipòtesi II

- La milloria de les funcions cognitives comporta una reducció del patró d'hipofuncionalitat frontal cerebral mesurat amb mètodes de neuroimatge (SPECT).

Hipòtesi III

- L'aplicació del tractament neuropsicològic rehabilitador millora el rendiment cognitiu deficitari.

Hipòtesi IV

- La reducció dels dèficits cognitius amb la rehabilitació neuropsicològica comporta una millora en el funcionament psicosocial del malalt.

3. MÈTODE

Aquesta tesi doctoral consta d'un compendi de quatre estudis, tres dels quals ja han estat publicats i l'últim ha estat acceptat per publicació:

1. Deficit in schizophrenia: the relationship between negative symptoms and neurocognition. *Comprehensive Psychiatry*. 42(1): 64-69, 2001.
2. Brain perfusion and neuropsychological changes in schizophrenic patients after cognitive rehabilitation. *Psychiatry Research-Neuroimaging*. 98(2): 127-132, 2000.
3. Could the hypofrontality pattern in schizophrenia be modified through neuropsychological rehabilitation? *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 105: 202-208, 2002.
4. Cognitive mechanisms, psychosocial functioning and neurocognitive rehabilitation in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. (En premsa).

Els treballs realitzats corresponen a les hipòtesis de l'estudi de la següent manera:

- *Hipòtesi I:* Els malalts esquizofrènics amb predomini de simptomatologia negativa tenen pitjor pronòstic quan presenten dèficits cognitius.

Treball N^a 1: Dèficit en l'esquizofrènia: la relació entre els símptomes negatius i la neurocognició.

- *Hipòtesi II:* La milloria de les funcions cognitives comporta una reducció del patró d'hipofuncionalitat frontal cerebral mesurat amb mètodes de neuroimatge (SPECT).

Treball N^a 2: Canvis neuropsicològics i de perfusió cerebral en pacients esquizofrènics després de la rehabilitació neuropsicològica.

Treball N^a 3: Es pot modificar el patró d'hipofrontalitat mitjançant la rehabilitació neuropsicològica?

- *Hipòtesi III:* L'aplicació del tractament neuropsicològic rehabilitador millora el rendiment cognitiu deficitari.
- *Hipòtesi IV:* La reducció dels dèficits cognitius amb la rehabilitació neuropsicològica comporta una millora en el funcionament psicosocial del malalt.

Treball N^a 4: Mecanismes cognitius, funcionament psicosocial i rehabilitació neuropsicològica en l'esquizofrènia.

El programa de rehabilitació utilitzat a l'estudi és l'anomenat Teràpia Integrada de l'Esquizofrènia (IPT, *Integriertes Psychologisches Therapieprogramm*) dissenyat per Brenner *et al.* (1992 a; 1992 b; 1994; 1996). Al moment de començar aquest estudi considerarem que era el programa més adequat donat que era l'únic que disposava d'un manual protocol·litzat i a més està basat en un model teòric susceptible d'estudi empíric.

Per la realització dels diferents estudis hem aplegat una mostra de 94 pacients diagnosticats d'esquizofrènia amb predomini de la simptomatologia negativa. D'aquests pacients hi havien 27 que complien els criteris d'inclusió pel que fa a simptomatologia negativa i dèficits neuropsicològics. Aquests pacients han estat sotmesos al tractament de rehabilitació neuropsicològica. A 10 dels pacients que realitzaren la rehabilitació es va realitzar també estudis de neuroimatge amb SPECT. La resta han estat avaluats i han actuat com controls. Les característiques de la mostra, la descripció de les proves neuropsicològiques, els mètodes de neuroimatge, i les anàlisis estadístiques emprades es troben descrits detalladament en cada un dels estudis corresponents.

4. TREBALLS REALITZATS

4.1. Dèficit en l'esquizofrènia: la relació entre els símptomes negatius i la neurocognició.

Plantejament

L'interès per les formes negatives de l'esquizofrènia ha crescut recentment degut al fet que aquests subtipus d'esquizofrènia han estat relacionats amb una pitjor evolució, més anormalitats neurològiques i una adaptació també molt pitjor respecte de les formes no deficitàries (Andreasen *et al.* 1982). Per altra banda, la gravetat dels símptomes negatius ha estat associada a un mal funcionament del lòbul frontal (Buchanan *et al.* 1994) i a anormalitats anatòmiques del cervell (Andreasen, 1982). Amb tot això, les similituds entre els símptomes negatius de l'esquizofrènia i els símptomes observats en d'altres síndromes neurològiques ens permeten d'especular amb que els símptomes negatius podrien representar uns subtipus de patologia neurològica de l'espectre esquizofrènic.

La síndrome deficitària a l'esquizofrènia no sembla ser un constructe unitari. Com ha suggerit Jackson, poden ser distingits un rang de "dominis" diferents. Nombrosos estudis psicomètrics han identificat distints factors a l'esquizofrènia negativa fent servir l'anàlisi factorial, com per exemple els dominis cognitiu, afectiu i motivacional (Andreasen *et al.* 1994; Liddle, 1987). Els símptomes negatius suggereixen l'existència de deterioració a l'esquizofrènia, especialment quan els símptomes són primaris i persistents. Pel contrari, els pacients sense aquests símptomes negatius o deficitaris no es considera que estiguin deteriorats (Carpenter *et al.* 1988). Els dèficits cognitius han estat descrits freqüentment a l'esquizofrènia i s'han relacionat amb la presència de símptomes negatius, tanmateix a l'hora de realitzar les avaluacions generals dels pacients s'ha ignorat

aquest aspecte. La relació entre les variables clíniques i la neurocognició és encara controvertida. En els estudis que han considerat les variables cognitives s'ha suggerit que podrien ser, si més no, tan importants com els símptomes clínics negatius a l'hora de realitzar un pronòstic de la síndrome esquizofrènica (Green, 1996). Encara que els estudis prospectius no han donat suport definitiu a la hipòtesi esmentada, sembla que podem establir una relació entre la presència de dèficit cognitiu i una evolució pobre (Smith *et al.* 1999).

L'objectiu d'aquest estudi és analitzar la relació entre els símptomes negatius i el funcionament neurocognitiu en una mostra de pacients esquizofrènics crònics. Es pretén determinar el caràcter predictiu de les variables cognitives i clíniques respecte del pronòstic, l'adaptació i evolució de la síndrome.

Material i mètode

Subjectes

Els subjectes van ser seleccionats de la població de pacients externs del Centre d'Assistència Primària en Salut Mental de l'Hospital Clínic de Barcelona. Els criteris d'inclusió són els següents: a) edat entre 20 i 40 anys, b) diagnòstic d'esquizofrènia (DSM-III-R), c) presència de símptomes negatius. Els criteris d'exclusió van ser a) malalties cerebrals, b) QI per sota de 85, c) exacerbació psicòtica durant el més anterior.

La mostra comprèn 49 subjectes (38 homes i 11 dones) que acomplien amb els criteris d'inclusió. La mitjana d'edat de la mostra és de 32 anys (Ds 10,4), i el temps de duració de la malaltia de 11,4 anys (Ds 5,5). En el moment de l'avaluació 45 pacients (92%) estaven prenent antipsicòtics atípics, 22 d'ells (45%) prenen també antidepressius i 4 pacients (8%) prenen estabilitzadors de l'humor juntament amb la medicació antipsicòtica. Quatre pacients prenen només antipsicòtics atípics. La dosi mitjana de la mostra era de 310 mg/dia (Rang 5-1000) expressada en equivalents de clorpromazina. Tots els subjectes van donar el seu consentiment per participar a l'estudi després que se'ls expliquessin les condicions. El diagnòstic d'esquizofrènia va ser confirmat amb l'escala *Structured Clinical Interview for DSM-III-F Axis I* (Spitzer i Williams, 1985).

Variables clíniques

L'avaluació simptomàtica de la síndrome esquizofrènica es va realitzar amb l'escala *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)* (Kay et al. 1987). Es va utilitzar la versió espanyola (Peralta i Cuesta 1994) que ha demostrat tenir les mateixes propietats psicomètriques que les obtingudes a la versió original pel grup de Kay et al. (1990). Els símptomes s'avaluen mitjançant una entrevista semiestructurada referint-se a l'últim mes. Els pacients estaven estabilitzats i seguien tractament farmacològic. La PANSS comprèn 30 ítems distribuïts en tres escales: positiva, negativa i psicopatologia general, i una quarta escala combinada que s'obté de les anteriors per subtracció. Les escales positiva i negativa comprenen 7 símptomes i la de psicopatologia general 16. Un dels

avantatges de la PANSS és que permet de classificar als subjectes com als subtipus positiu o negatiu –depenent de si la subtracció de les dues variables resulta positiva o negativa (Kay, 1990).

Variables psicosocials i nivell d'adaptació

El nivell d'adaptació es va determinar a posteriori realitzant una entrevista. A partir de l'instrument *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS)* (15) s'obtingueren les següents puntuacions: edat de la primera hospitalització (ítem 222), nombre total d'hospitalitzacions (ítem 224), nombre de temptatives suïcides (ítem 962) i total de temps de treball perdut durant els últims cinc anys (ítem 216). L'estat del funcionament psicosocial durant els cinc anys previs es va determinar a partir de les relacions interpersonals (ítem 966), el nivell d'adaptació (ítem 968) i el funcionament social durant el mes previ (ítem 969). Es varen definir quatre variables més, tres de les quals eres dicotòmiques (història familiar d'esquizofrènia, adherència al tractament farmacològic i abús de substàncies) i una categòrica (tipus d'evolució: aguda, subaguda, subcrònica i crònica) fent servir els criteris del *Research Diagnostic Criteria (RDC)*. L'abús de substàncies va ser definit com l'ús perjudicial d'alcohol o cannabis i la presència de tolerància i síndrome de retirada.

Variables Neuropsicològiques

Per realitzar la valoració neuropsicològica es van seleccionar els tests que més freqüentment s'han utilitzat en la determinació de la patofisiologia de

l'esquizofrènia (Levin *et al.* 1989). S'obtingueren puntuacions d'intel·ligència general, atenció, memòria, fluïdesa verbal i funcions executives. La bateria neuropsicològica estava formada pels següents tests: Vocabulari, i Dígit de la *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS) (Wechsler, 1955), Memòria Lògica, *Wechsler Memory Scale-Revised* (WMS-R) (Wechsler, 1987), el COWAT (Benton i Hamser, 1976) i el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) (Heaton, 1981). Totes les puntuacions directes van ser transformades a notes T fent servir les normes adaptades per edat i nivell educacional, com figura en cada manual respectiu. Per classificar als subjectes com neuropsicològicament deteriorats es va formular un criteri complex segons el qual s'ha de donar com a mínim un dels dos requisits següents:

- a) més d'un subtest puntua 1 desviació típica (en notes T) per sota del nivell general d'intel·ligència (subtest de Vocabulari), com ha proposat Lezak (1983);
- b) més de 24 errades de perseveració en el WCST (Morice, 1990).

L'avaluació va ser realitzada per un neuropsicòleg que romaní cec als resultats de les avaluacions clíniques i psicosocial.

Anàlisi estadística

La mostra va ser distribuïda en dos grups: neuropsicològicament deteriorats i no deteriorats. Es van dur a terme contrastos de mitjanes per cada una de les variables en cada un dels tres dominis estudiats: clínic, neuropsicològic i psicosocial. Donades les propietats diferents de les variables es van aplicar diferents estadístics

de contrast, fent servir el més apropiat a cada cas. El comportament de les variables clíniques i cognitives es va analitzar amb tota la mostra completa. D'altra banda es va realitzar una matriu de correlacions per establir la direccionalitat de les associacions entre variables cognitives i clíniques per una banda i variables psicosocials i d'evolució per l'altra. Es va calcular el coeficient de correlació d'Spearman donat que algunes variables eren de caràcter discret. Per identificar si les variables podrien ser bons factors de predicció tant de l'adaptació general del malalt com del seu funcionament psicosocial, es va aplicar un model de regressió lineal amb el mètode *stepwise* (mètode cap endarrere).

Aquesta anàlisi es va dur a terme amb cadascuna de les variables prèviament descrites com a variables psicosocials. Quan la variable de predicció era dicotòmica, la regressió logística va ser aplicada amb el mateix procediment descrit anteriorment. Les variables clíniques incloses en l'anàlisi com a variables potencials de predicció van ser: síndrome positiva, síndrome negativa i psicopatologia general, totes elles de l'escala PANSS. Les variables cognitives incloses com a variables de potencials de predicció van ser les puntuacions directes dels subtests de Vocabulari, Dígit, Memòria Lògica, FAS, nombre de categories assolides i nombre d'errades de perseveració del WCST.

Resultats

Tot i que la totalitat de la mostra presentava una prevalença clara dels símptomes negatius, només 24 esquizofrèncs crònics (50%) presentaven deterioració cognitiva (Taula 1). Quan les mitjanes de l'escala PANSS foren comparades entre les submostres amb i sense deterioració cognitiva (Taula 2), no es van trobar diferències significatives entre els dos subgrups en cap dels 30 ítems. Només el G-14 -fallida en el control d'impulsos- ($U = 158,0$; $p = 0,0215$) presentava una diferència estadísticament significativa. Tampoc no es varen trobar diferències significatives en comparar globalment les puntuacions de les síndromes positiva, negativa i de psicopatologia general dels dos subgrups. Per tant, els pacients amb deterioració cognitiva no poden ser diferenciats només a partir dels símptomes clínics mesurats amb les puntuacions de l'escala PANSS.

Encara que els dos subgrups presentaven nivells similars d'intel·ligència general, la resta de funcions com l'atenció i la memòria eren inferiors per al grup amb deterioració cognitiva. Les funcions executives frontals (el COWAT i el WCST) presentaren diferències estadísticament significatives. Per tant, resulta perfectament possible distingir els pacients amb deterioració cognitiva a partir de l'execució als tests de funcions frontals executives. A més d'això, els pacients amb deterioració cognitiva presenten diferències en algunes variables que afecten a l'adaptació general del pacient (Taula 1). El contrast de mitjanes revela que els subjectes amb deterioració cognitiva tenen una presència superior d'antecedents familiars d'esquizofrènia, inicien la malaltia lleugerament abans, fan la primera hospitalització clarament abans i presenten un nombre menor de temptatives de suïcidi.

TAULA 1 Contrasts estadístics de les mitjanes de nivell d'adaptació amb i sense deterioració cognitiva.

	DETERIORACIÓ NEUROPSICOLÒGICA		SENSE DETERIORACIÓ NEUROPSICOLÒGICA		CONTRAST D'HIPÒTESIS
	24 (50%)		25 (50%)		
ANTECEDENTS FAMILIARS	SI = 7	NO = 16	SI = 5	NO = 17	McNemar Test P= 0,0347
ABÚS de SUBSTÀNCIES	SI = 2	NO = 22	SI = 2	NO = 22	-
COMPLIMENT amb MEDICACIÓ	Mal compliment = 8 Bon compliment = 16		Mal compliment = 6 Bon Compliment = 18		-
	X (DS)		X (DS)		
EDAT D'INICI	20,44 (4,41)		20,92 (6,4)		Wilcoxon Z = -6,09 p = 0,000
EDAT de la 1 ^o HOSPITALITZACIÓ	19,36 (10,01)		21,75 (11,45)		Wilcoxon Z = -5,77 P= 0,000
TOTALS HOSPITALITZACIONS	1,92 (1,68)		1,95 (1,52)		-
NOMBRE INTENTS SUÏCIDI	0,14 (0,43)		0,29 (0,46)		Wilcoxon Z = -2,01 p= 0,04
VOCABULARI	49,7 (11,5)		49,2 (16)		-
DÍGITS	9,56 (1,7)		10,3 (1,8)		-
MEMÒRIA LÒGICA	18,30 (8,5)		21,91 (8,3)		-
FAS	28,52 (8,9)		35,56 (11,3)		t- Test t= -2,34 p= 0,024
Categories WCST	2,35 (2,3)		4,83 (1,8)		t- Test t= -4,08 p= 0,000
WCST Errades de perseveració	25,74 (21)		8,8 (10)		t- Test t = 3,38 p= 0,002

TAULA 2. Ítems de l'escala PANSS per als grups amb i sense deterioració neuropsicològica.

	DETERIORACIÓ NEURO- PSICOLÒGICA		SENSE DETERIORACIÓ NEUROPSICOLÒGICA		CONTRAST DE MITJANES
	X	Ds	X	Ds	
P1 Deliris	1,52	0,87	1,71	0,78	-
P2 Desorganització conceptual	2,10	1,00	1,90	1,0	-
P3 Al·lucinacions	1,29	0,72	1,43	0,75	-
P4 Excitament	1,38	0,74	1,52	0,93	-
P5 Grandiositat	1,24	0,54	1,52	0,98	-
P6 Suspició	1,81	0,98	1,90	1,04	-
P7 Hostilitat	1,29	0,64	1,38	1,12	-
Total Positiu	10,87	3,20	12,13	3,36	-
N1 Embotament afectiu	3,52	1,40	3,76	1,30	-
N2 Retraïment emocional	3,57	1,16	3,24	1,22	-
N3 Contacte pobre	3,05	1,47	2,52	1,33	-
N4 Retraïment social	4,29	1,52	3,76	1,48	-
N5 Pensament abstracte	3,52	1,17	2,86	1,59	-
N6 Espontaneïtat i fluïdesa	2,52	1,50	2,38	1,66	-
N7 Pensament estereotipat	2,05	1,32	2,38	1,83	-
Total Negatiu	22,91	6,27	22,04	7,65	-
G1 Preocupacions somàtiques	2,33	1,20	2,05	1,28	-
G2 Ansietat	3,05	1,24	3,00	1,00	-
G3 Sentiment de culpa	1,90	1,14	1,62	1,16	-
G4 Tensió	2,24	1,26	2,14	1,20	-
G5 Manierismes i postures	1,29	0,78	1,29	0,64	-
G6 Depressió	2,76	1,22	2,43	1,29	-
G7 Retardació motora	2,29	1,31	2,24	1,18	-
G8 Manca de cooperació	1,38	0,86	1,38	0,80	-
G9 Preocupacions infreqüents	1,52	1,21	1,67	0,86	-
G10 Desorientació	1,14	0,48	1,24	0,62	-
G11 Dèficit atencional	1,95	0,86	1,90	0,94	-
G12 Manca d' <i>insight</i>	2,48	1,72	2,67	1,53	-
G13 Disfunció volitiva	1,33	0,66	1,43	0,75	-
G14 Fallida control d'impulsos	1,67	1,11	1,10	0,44	U = 158,0 P=0,0215
G15 Preocupació	2,10	1,09	1,81	1,08	-
G16 Evitació social	3,48	1,44	3,86	1,28	-
Total general	32,70	5,16	32,39	5,98	-

Des d'un punt de vista dimensional, les variables cognitives i clíniques presenten relacions similars per a la totalitat de la mostra estudiada. La matriu de correlacions així ho manifesta. El nivell d'adaptació general correlaciona de forma positiva amb les puntuacions als tests verbals ($r = 0,279$; $p = 0,041$) i la fluïdesa verbal ($r = 0,307$; $p = 0,038$). La funció frontal executiva, mesurada a partir de les errades de perseveració en el WCST està associada positivament amb el temps total d'hospitalització ($r = 0,427$; $p = 0,001$) i negativament amb el nombre total d'intents de suïcidi ($r = -0,297$; $p = 0,045$). El nombre de categories assolides al WCST s'associa positivament amb l'edat de la primera hospitalització ($r = 0,4272$; $p = 0,001$) i negativament amb el temps total d'hospitalització ($r = -0,352$; $p = 0,017$). Finalment, el temps passat sense treballar s'associa a la presència de psicopatologia general ($r = 0,423$; $p = 0,03$). La síndrome negativa i el nombre de temptatives suïcides presentaven una correlació negativa ($r = -0,372$; $p = 0,011$).

TAULA 3 Models de regressió lineal obtinguts amb el mètode *stepwise*.

	F	R ²	Variables de predicció	Beta	p
Evolució	9,2	0,17	Simptomes negatius	0,42	0,004
Adaptació general	4,5	0,09	COWAT	-0,36	0,038
Temps total hospitalització	4,9	0,1	WCST Categories	-0,321	0,032
Adaptació mes previ	4,5	0,09	COWAT	-0,036	0,038
Compliment amb la medicació*	$X_2=6,60$	0,09	Dígits	Exp(B) 1,6	0,048
			Vocabulari	Exp(B) 0,9	0,005

(*) Regressió logística per ser una variable dicotòmica.

En la taula 3 es mostren els resultats obtinguts amb la regressió lineal fent servir l'estratègia *stepwise*. La síndrome negativa de la PANSS es mostra capaç d'explicar el 17% de la variança de la variable cronicitat. Cap altra variable pot ser predita a partir de les síndromes clíniques o de la psicopatologia general. Les variables neuropsicològiques reflecteixen un major poder de predicció que les variables clíniques. Per exemple, la puntuació al test COWAT és un predictor estadísticament significatiu del funcionament social del mes anterior, i també de l'adaptació general durant els últims cinc anys: comportament social, símptomes, etc. El temps total d'hospitalització per a cada pacient pot ser predit a partir de la variable nombre de categories assolides al WCST, explicant-ne el 10% de la variança. Per últim, la regressió logística suggereix que amb les puntuacions dels Dígits i el Vocabulari es pot fer un model de predicció estadísticament significatiu del compliment amb el tractament farmacològic.

Conclusions

Els pacients amb esquizofrènia negativa presenten una variabilitat tan considerable que fa pensar que la síndrome negativa és una síndrome heterogènia. Tot i que els pacients negatius presenten característiques psicopatològiques molt similars, les característiques neuropsicològiques i de pronòstic són ben diferents. Aquests resultats semblen reproduir els models factorials tridimensionals de l'esquizofrènia (Andreasen *et al.* 1994; Liddle, 1987). En

aquests models una tercera dimensió es proposa juntament amb les dimensions més clàssiques com són la positiva i la negativa. Aquesta tercera dimensió es caracteritza per la presència de trastorns del pensament, dèficits atencional i una presència significativa de dèficits executius (Liddle *et al.* 1991; Buchanan *et al.* 1994). És només quan incloem les variables neuropsicològiques en les anàlisis quan les variables cognitives prenen importància explicativa en els models. Per tant, tot i que alguns autors (Cuesta i Peralta, 1995) han suggerit que l'escala PANSS és compatible amb el model tridimensional, en la nostra opinió l'escala només és capaç de diferenciar als pacients esquizofrènics en positius o negatius.

Considerant el paper de les variables cognitives trobem que, a més, són millors com a variables de predicció que les variables clíniques a l'hora de fer un pronòstic sobre la cronicitat i l'evolució dels pacients. La majoria d'estudis previs només aporten evidència de la relació entre variables cognitives i símptomes negatius però res en diuen d'aquesta relació. El dèficit cognitiu presentat pel pacient esquizofrènic és associat habitualment amb una major gravetat dels símptomes negatius (Breier *et al.* 1991; Hammer *et al.* 1995). Tanmateix, d'altres estudis han estat incapaços d'establir-ne la relació (Liddle i Morris, 1991). Els resultats del present estudi semblen confirmar que les variables cognitives estan distribuïdes dimensionalment, i a un estat cognitiu pitjor se li associa un estat clínic pitjor. Més enllà d'això, quan s'ha fet servir un criteri de deterioració cognitiva, hem estat capaços de distingir dos subgrups separats amb característiques clíniques ben semblants però amb un perfil neuropsicològic i una evolució ben diferents.

Els subjectes amb deterioració cognitiva presenten un pronòstic pitjor, una evolució pitjor i una adaptació psicosocial també pitjor. El rendiment neuropsicològic és clarament diferencial, especialment als tests de funcions frontals com el WCST i el COWAT on es troben diferències estadísticament significatives. El rendiment neuropsicològic pobre s'associa a una evolució de la malaltia i un funcionament psicosocial perniciosos. La presència de deterioració neuropsicològica suggereix un pitjor pronòstic: evolució més cronificada, baix nivell d'adaptació general, estades més llargues d'hospitalització i un acompliment pitjor del tractament farmacològic.

En resum, el grup de pacients esquizofrènics crònics amb símptomes negatius és heterogeni des d'un punt de vista neuropsicològic. La consideració de les variables neuropsicològiques ens permet classificar als pacients negatius amb expressions clíniques semblants en dos grups amb nivells d'adaptació i pronòstics diferents. Aquest estudi presenta certes limitacions per tractar-se d'un estudi retrospectiu. Probablement, un estudi prospectiu tindria un poder explicatiu més gran. La grandària de la mostra és una altra limitació, així com l'ús de metodologia correlacional. Propers estudis poden ajudar a delimitar l'especificitat dels dèficits cognitius que presenten els pacients negatius. Conjuntament amb les avaluacions clíniques, fóra important determinar més exactament quin paper juguen el còrtex prefrontal i altres circuits fronto-basals en la producció dels

síntomes defectuals. En aquest context, una qüestió important seria discernir quin és el paper del dèficit cognitiu en la dels símptomes.

4.2. Canvis neuropsicològics i de perfusió cerebral en pacients esquizofrènics després de la rehabilitació neuropsicològica.

Introducció

Les troballes que sobre el flux sanguini regional cerebral (*regional Cerebral Blood Flow* rCBF) s'han fet a l'esquizofrènia han estat inconsistents i de vegades contradictòries. A la literatura científica han estat descrits patrons tant d'hipofrontalitat com també d'hiperfrontalitat (Chua i Mckenna, 1995; Gur i Gur, 1995). Tot i existir alguna evidència de la relació que aquestes troballes de neuroimatge podrien tenir amb el tipus de símptomes (Spence *et al.* 1998), el paper que juguen els aspectes neuropsicològics roman desconegut. Andreasen (1997) ha suggerit que l'activació neurocognitiva esdevé central en els estudis de neuroimatge. Sabri (1997) ha descrit dues formes d'hipofrontalitat: a) flux sanguini prefrontal en repòs; b) fallida per l'activació del còrtex prefrontal (en relació a la situació de repòs) durant la realització de tasques cognitives. Wykes i Cluckie (1998) han suggerit que els canvis en els *scans* cerebrals poden ser interpretats com la conseqüència dels canvis en l'adopció de determinades estratègies de processament de la informació. Per determinar aquests punts esmentats, s'han comparat els resultats de dos casos únics amb diferents patrons rCBF abans i després de realitzar un programa de rehabilitació neuropsicològica.

Mètodes

Subjectes

Dos pacients ambulatoris amb criteris ICD-10 d'esquizofrènia sense d'altres patologies cerebrals conegudes van ser escollits per realitzar l'estudi. Els dos

pacients presentaven símptomes negatius persistents (PANSS) (Kay *et al.* 1987) romanent estables amb medicació antipsicòtica. El cas #1 és un baró de 25 anys amb diagnosi d'esquizofrènia residual indiferenciada (20.5, ICD-10). El temps d'evolució de la malaltia era de 8 anys i el tractament farmacològic consistia en una dosi d'Olanzapina de 7,5 mg/d. El cas #2 és un baró de 33 anys diagnosticat d'esquizofrènia paranoide (20.1, ICD-10). La duració de la malaltia era de 15 anys i el tractament farmacològic consistia en una dosi de Risperidona de 3 mg/d. L'estudi va ser aprovat pel comitè ètic i els procediments van ser explicats tant al pacient com als familiars abans d'obtenir el consentiment escrit.

Avaluació Neuropsicològica

Els pacients van ser avaluats abans i després de la rehabilitació cognitiva. Les dues avaluacions comprenien mesures d'intel·ligència general *Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)*; de memòria *Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)*; de fluïdesa verbal *COWAT*, i de funcions executives amb el *Trail Making Test (TMT)*, el *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)* i la prova *Tower of London (TOL)*.

Programa de Rehabilitació Cognitiva

Ambdós pacients van rebre un total de 24 sessions de rehabilitació d'uns 45 a 60 minuts cada una durant un període de 12 setmanes amb el programa *Integrated Psychological Therapy Program (IPT)*. Només s'aplicaren els subprogrames neuropsicològics –diferenciació cognitiva i percepció social-. L'IPT és un programa estructurat d'intervenció que proposa diferents esglaons per tractar les disfuncions cognitives i conductuals (Brenner *et al.* 1988). Els resultats positius del programa

complet han estat descrits per Brenner *et al.* (1996) i els dels subprogrames neuropsicològics aïllats per Olbrich & Mussgay (1990).

SPECT

El procediment per la realització dels SPECTS i l'anàlisi de resultats van seguir els mètodes descrits a Catafau *et al.* (1998).

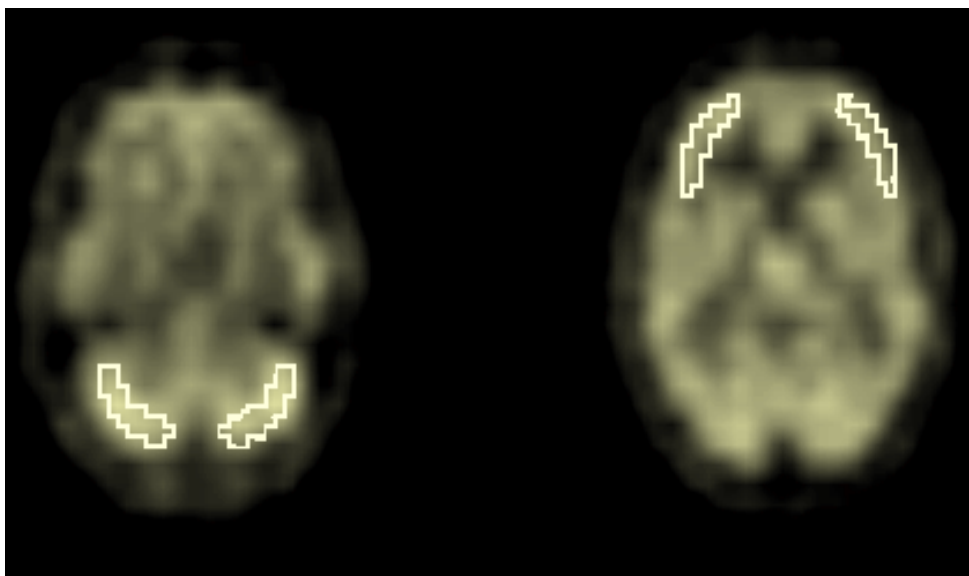


Figura 1. Plantilla de les regions d'interès (*Regions of Interest ROIs*) utilitzades per la quantificació: A l'esquerra correspon a la regió del cerebel utilitzada per la ROI; a la dreta la regió prefrontal

Es van obtenir tres imatges cerebrals per a cada subjecte. Dos SPECTs van ser realitzats abans de la rehabilitació. Un d'ells amb una tasca control sense activació cognitiva i l'altre amb activació mitjançant la prova TOL. La tasca control pretenia activar les mateixes regions cerebrals motores i visuals que estan

implicades a la TOL però sense l'activació cognitiva. El subjecte havia de moure cinc boles idèntiques, de colors, en dues cistelles petites. Després de la rehabilitació s'obtenia una altra imatge SPECT amb l'activació TOL. Es va realitzar una anàlisi semiquantitativa utilitzant la ràtio frontal/cerebelar (F/C) de la següent manera: $100 \times \text{mitjana de contes per píxel de la regió d'interès (ROI) frontal} / \text{mitjana de contes per píxel de la ROI cerebelar}$ (Fig. 1). Per determinar la hipofrontalitat es van comparar les ràtios F/C amb una mostra de població normal amb similars característiques socials i demogràfiques (Catafau *et al.* 1998). Partint d'aquesta mostra es va establir un rang de normalitat amb l'interval (88-112) amb un nivell de confiança del 95%.

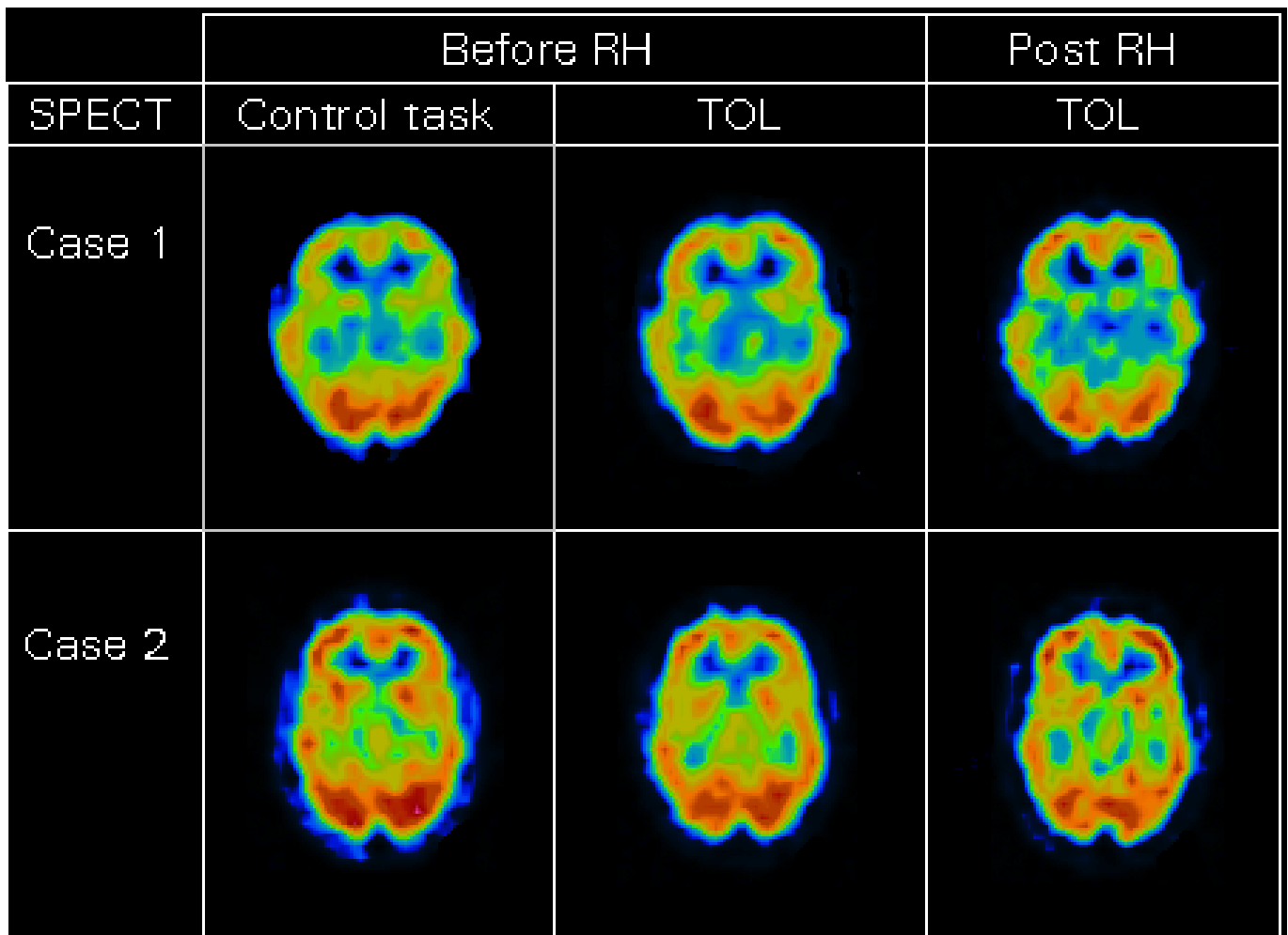


Figura 2. Representació dels scans dels pacients esquizofrènic, obtinguts durant la tasca control (esquerra) i durant la prova *Tower of London* (TOL), abans de la rehabilitació neuropsicològica (centre) i després de la rehabilitació (dreta).

Resultats

Neuropsicologia

El cas #1 presenta millores en les funcions intel·lectuals generals, memòria i funcions frontals-executives després de la rehabilitació (taula 1). Va esdevenir especialment eficient en la conceptualització (la puntuació a Semblances va augmentar de T = 53 a T = 73) i en l'ús d'estratègies externes i internes per a l'evocació d'informació verbal i visual. També s'observen millores a les funcions executives (reducció del temps per completar el TMT-B); va assolir dues categories més al WCST i va presentar un 12% menys d'errades de perseveració que abans de la rehabilitació. Per tant, el pacient va presentar un patró normal de funcions frontals-executives després del tractament de rehabilitació neuropsicològica.

El cas #2 presenta millores més reduïdes, però en la mateixa direcció després de la rehabilitació neuropsicològica. Va presentar canvis en les funcions intel·lectuals generals, memòria i funcions frontals-executives. La millora va ser més moderada que en el cas #1. El rendiment en aprenentatge associatiu va ser el canvi més important després de la rehabilitació: els Parells Visuals, Parells Verbals i la Memòria visual van millorar. Per últim, les puntuacions al WCST mostraven millores significatives, de tal forma que el pacient va assolir dues categories més i va fer un 13% menys d'errades de perseveració. Tot i això, les errades de perseveració del cas #2 eren del 25%, què vol dir que encara presentava unes funcions frontals-executives deficitàries.

Taula 1.

	Cas #1		Cas #2	
	Pre- Tractament	Post- Tractament	Pre- Tractament	Post- Tractament
Vocabulari	63	67	50	53
Cubs de Kohs	40	50	57	63
Semblances	53	73	50	50
Dígits	40	40	37	40
TMT A	37	40	40	50
TMT B	27	37	37	40
Clau numèrica	53	43	40	30
Memòria lògica	47	57	43	43
Memòria visual	63	53	53	63
Parells verbals	34	34	20	29
Parells visuals	20	49	31	45
COWAT	19	23	14	14
WCST				
Categories	4	6	0	2
Errades de perseveració	17%	5%	38%	25%
Torre de Londres				
Temps de planificació	7,45	8,8	6,3	10,6
Intents amb el mínim de moviments	6	9	2	5
Puntuació total	28	30	15	24
PANSS				
Negativa	22	13	23	11
Positiva	8	7	11	8

Nota: Totes les puntuacions dels tests neuropsicològics estan expressades amb notes T excepte les puntuacions del WCST. Les puntuacions de la prova Torre de Londres són: la mitjana de temps (segons) i puntuació total seguint els criteris expressats per Krikorian *et al.* (1994). Les puntuacions de la PANSS són directes.

SPECT

La puntuació de l'SPECT a la tasca control del cas #1 presenta un patró d'hipofrontalitat (taula 2). Després de la rehabilitació les puntuacions d'ambdues regions F/C, per l'hemisferi dret i també l'esquerra havien millorat significativament durant l'SPECT fet amb la prova TOL respecte la tasca control. Així doncs, els SPECTs del cas #1 mostraven un patró d'hipofrontalitat només durant la tasca control i la possibilitat d'incrementar el flux sanguini cerebral de la regió frontal com a resposta a l'activitat cognitiva requerida per realitzar la prova TOL. Finalment, després de la rehabilitació l'activació de la regió frontal durant l'SPECT amb la TOL era similar a la realitzada abans de la rehabilitació i el patró inicial no va ser modificat, perquè només va haver un increment insignificant (1%).

L'SPECT de la tasca control del cas #2 va oferir resultats normals de les ràtios F/C. Tanmateix, l'SPECT amb la TOL del cas #2 mostrava una fallida de l'habilitat per incrementar l'activació del flux frontal. Així doncs, el cas #2 sembla que mostrar un patró d'hipofrontalitat cognitivo-dependent donat que la hipofrontalitat va aparèixer només davant d'una tasca cognitiva. Després de la rehabilitació el flux frontal davant de la tasca cognitiva havia millorat notablement. La ràtio F/C per l'hemisferi dret en l'SPECT amb TOL després de la rehabilitació era un 11% més alt que abans de la rehabilitació. Així mateix, la ràtio F/C per l'hemisferi esquerre en l'SPECT amb TOL després de la rehabilitació era un 8% més alt que abans de la rehabilitació. La figura 2 mostra les imatges dels SPECTs.

Taula 2. Ràtios Frontal/cerebel dels HMPAO-SPECT.

	Cas #1	Cas #2
Abans de la Rehabilitació		
<i>Tasca Control</i>		
Ràtio F/C Dreta	84,5	93,0
Ràtio F/C Esquerre	84,6	93,4
<i>Activació amb TOL</i>		
Ràtio F/C Dreta	92,6	87,2
Ràtio F/C Esquerre	94,4	91,2
Després de la Rehabilitació		
<i>Activació amb TOL</i>		
Ràtio F/C Dreta	93,39	97,2
Ràtio F/C Esquerre	93,28	98,4

* Rang Normal per les F/C ràtio 88 - 112 (CI 95%).

Discussió

Els dos pacients estudiats són representatius dels dos patrons d'hipofrontalitat descrits per Sabri *et al.* (1977) i donen informació de les possibles diferències de l'impacte de la rehabilitació cognitiva en els pacients esquizofrènics. Després de tres mesos de tractament de rehabilitació neuropsicològica, el rendiment cognitiu ha millorat en tots dos pacients i el flux frontal ha millorat només en un d'ells. Els

canvis neuropsicològic i de perfusió cerebral després dels tractaments de rehabilitació han estat ja descrits en el dany cerebral (Laatsch *et al.* 1997) i en l'esquizofrènia (Wykes i Cluckie, 1998). Així, l'ocurrència conjunta dels canvis del flux sanguini cerebral i de les millores en el rendiment neuropsicològic pot ser interpretada com un indicador de l'eficàcia de les estratègies cognitives compensatòries produïdes pel tractament (Pantano *et al.* 1992). Encara que existeix alguna evidència de l'estabilitat del patró frontal en absència de símptomes aguts en l'esquizofrènia (Hawton *et al.* 1990), la metodologia de cas únic i la dificultat d'associar directament les millores neuropsicològiques als canvis del flux cerebral representen limitacions a les conclusions d'aquest estudi.

En l'estudi s'ha trobat també una reducció important dels símptomes negatius després de la rehabilitació neuropsicològica. La magnitud de la millora ha estat similar en els dos pacients des d'un punt de vista neuropsicològic. Només en el cas #2 però, les ràtios F/C després de la rehabilitació han augmentat de forma suficient per assolir el grau normal. Andreasen *et al.* (1992) han suggerit l'existència d'una relació entre la gravetat dels símptomes negatius i el grau d'hipofrontalitat, però en els dos casos aquí presentats la gravetat dels símptomes negatius ha estat similar abans i després de la rehabilitació. Tanmateix, s'ha trobat una relació probable entre els dèficits neuropsicològics i els patrons de flux cerebral abans i després del tractament de rehabilitació. Per últim, sembla que els resultats de la rehabilitació neuropsicològica són més evidents quan la hipofrontalitat és més dependent de les variables cognitives.

4.3. Pot ser modificat el patró d'hipofrontalitat mitjançant la rehabilitació neuropsicològica?

Introducció

Recentment s'ha renovat l'interès per la rehabilitació neuropsicològica en el tractament de l'esquizofrènia (Green i Nuechterlein, 1999; Bellack *et al.* 1999). D'acord amb Andreasen *et al.* (1997) l'ús d'estudis clínics basats en la definició de perfils metabòlics cerebrals, realitzats abans i després de les intervencions terapèutiques, és una eina crucial per clarificar els efectes que els tractaments tenen sobre l'activitat cerebral.

No obstant això, els estudis de neuroimatge resulten controvertits, i per aquesta raó les conclusions deuen ser examinades en un context ampli. Inicialment, utilitzant els mètodes del flux sanguini regional cerebral (*regional cerebral blood flow rCBF*) Ingvar i Franzen (1974) van descriure que les àrees prefrontals eren hipoactives en comparació amb les altres regions del cervell. Aquests resultats van permetre la formulació de la hipòtesi de la hipofrontalitat en l'esquizofrènia i aquesta hipòtesi va ser relacionada amb la gravetat dels símptomes, especialment d'aquells anomenats negatius. Tot i que aquestes troballes van ser replicades en una sèrie d'estudis que es publicaren els anys següents, els resultats relativament consistents durant el període inicial no es van mantenir en estudis posteriors (Buchsbaum *et al.* 1992; Chua i McKenna, 1995; Ebmeier *et al.* 1993). De fet estudis prominents amb tomografies computades no han pogut trobar hipofrontalitat (Ebmeier *et al.* 1993; Ebmeier *et al.* 1995; Gur *et al.* 1989; Gur *et al.* 1995), i fins i tot alguns estudis de pacients admesos amb exacerbació aguda de símptomes han trobat hiperfrontalitat (Cleghorn *et al.* 1987; Ebmeier *et al.* 1993;

Szechtman *et al.* 1995). Això ha portat a alguns autors a proposar de rebutjar la hipòtesi de la hipofrontalitat (Gur i Gur, 1995). Els estudis que no han proporcionat dades clares respecte a la funció del còrtex prefrontal en pacients esquizofrènics són estudis realitzats en condicions de repòs. Gur (1991) ha suggerit que la neuroactivació cognitiva juga un paper molt important en els estudis de neuroimatge, i Andreasen *et al.* (1992) ha suggerit també que la hipofrontalitat en l'esquizofrènia deu ser avaluada sempre en condicions de neuroactivació i no de repòs. En una excel·lent revisió, Berman i Weinberger (1991) apunten que aproximadament el 90% dels estudis realitzats amb el procediment d'activació cognitiva han trobat hipofrontalitat. La hipofrontalitat és una troballa comuna, però no n'és l'única, i per evitar els resultats inconsistents s'ha de posar molta atenció en la selecció de la mostra de pacients. L'heterogeneïtat dels resultats dels estudis de neuroimatge pot ser reduïda seleccionant pacients esquizofrènics amb simptomatologia negativa predominant i dèficits cognitius demostrats, perquè és en aquestes dues condicions on les troballes de neuroimatge són més consistents (Wolking *et al.* 1992; Paulman *et al.* 1990; Sabri *et al.* 1997). Per últim, les tasques que es fan servir als estudis de neuroimatge han de ser capaces d'engegar les funcions del còrtex prefrontal (Carter *et al.* 1998). L'índex d'activació, que ens permet relacionar les condicions de repòs i d'activació, s'utilitza per emfatitzar el caràcter funcional de la hipòtesi de la hipofrontalitat, tot i que la forma en què les tasques són executades pot convertir-se també en una variable de confusió (Ebmeier *et al.* 1993).

L'interès per comprovar l'efecte dels tractaments neuropsicològics a l'esquizofrènia es deu en gran part als resultats encoratjadors en estudis controlats (Spaulding *et al.* 1999; Wykes *et al.* 1999) i als forts lligams entre les variables cognitives i l'evolució del trastorn esquizofrènic (Green, 1996; Buchsbaum *et al.* 1992). Els efectes de la medicació antipsicòtica als ganglis basals han estat ja demostrats mitjançant SPECT (Szectman *et al.* 1987; Buchsbaum *et al.* 1992), però són molt poques les dades que han fet referència als canvis funcionals a les àrees frontals després de qualsevol tipus de tractament. Pel que fa referència a la rehabilitació cognitiva Wykes (1998) amb metodologia SPECT ha demostrat l'existència d'augment diferencials de perfusió en les àrees temporals i premotores durant la realització d'una tasca de fluïdesa verbal en dos pacients esquizofrènics després del tractament neuropsicològic individual. Els canvis de perfusió estaven relacionats amb les millores cognitives després del tractament. En un altre estudi preliminar amb SPECT fet amb dos pacients crònics després de la rehabilitació només es va trobar augment de la perfusió frontal durant la neuroactivació en un d'ells, que presentava una hipofrontalitat cognitivo-dependent (Penadés *et al.* 2000). En un altre interessant estudi fet amb ressonància magnètica funcional (functional resonance imaging fMRI) Wexler *et al.* (2000) varen demostrar increments en el còrtex frontal inferior esquerre, que estaven relacionats amb les millores de la memòria de treball verbal després d'un període d'entrenament de 10 setmanes. Els autors trobaren una gran variabilitat individual en tres pacients que milloraven moltíssim i cinc d'ells que només presentaven petits guanys.

L'objectiu del present estudi és examinar els efectes del tractament neuropsicològic en la hipofrontalitat cognitiva mitjançant l'índex d'activació en una mostra de pacients esquizofrènics negatius i crònics amb dèficit cognitiu demostrat.

Material i mètode

Subjectes

Els subjectes van ser seleccionats de la població de pacients ambulatoris del Servei d'Assistència Primària en Salut Mental de l'Hospital Clínic de Barcelona. Els criteris d'inclusió varen ser els següents: a) edat entre 25 i 45 anys, b) diagnòstic d'esquizofrènia (DSM-IV), c) predomini dels símptomes negatius, d) presència de dèficits cognitius. Els criteris d'exclusió varen ser els següents: a) QI menor de 85, b) altres síndromes cerebrals, c) comorbiditat psiquiàtrica, d) exacerbació psicòtica durant el mes previ.

La mostra comprèn 8 subjectes (6 homes i 2 dones) que reunien els criteris d'inclusió. Tots els subjectes presentaven símptomes negatius persistents (PANSS; Kay *et al.* 1987) i la dosi de medicació antipsicòtica va romandre estable durant els tres mesos anteriors. Tots els subjectes presentaven dèficits cognitius especialment a les funcions executives. La dosi mitjana de medicació antipsicòtica era de 127 mg/d (Ds 4,7) d'Olanzapina (rang 10-20), la mitjana d'edat era de 32 anys (Ds 10,4) i el temps d'evolució de la malaltia 11,4 anys (Ds 5,5). L'estudi va ser aprovat pel Comitè Ètic de la nostra institució. Els procediments

van ser explicats a tots els subjectes i als familiars respectius, obtenint-ne consentiment escrit en tot cas.

Avaluació Neuropsicològica

Els pacients van ser avaluats amb una bateria neuropsicològica completa abans i després de la rehabilitació cognitiva. Les dues avaluacions incloïen mesures d'intel·ligència general, memòria, fluïdesa verbal i funcions executives. La bateria de tests comprenia: intel·ligència general *Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)*; memòria *Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)*; fluïdesa verbal *FAS* de l'escala *COWAT*, i funcions executives el *Trail Making Test A i B*, el *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)* i la prova *Tower of London (TOL)*. L'avaluació simptomàtica de la síndrome esquizofrènica va ser realitzada amb l'escala *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)* (Kay et al.1987). Vàrem utilitzar la versió espanyola (Peralta i Cuesta, 1994) que gaudeix de les mateixes propietats psicomètriques que les obtingudes pel grup de Kay et al. (1990) en la versió original. Per comparar les dues condicions experimentals es va seguir un procediment estadístic no paramètric degut a la mida petita de la mostra. La prova Z de Wilcoxon per dades aparellades s'utilitzà per comparar les puntuacions directes respecte la línia base i després del tractament.

Programa de rehabilitació cognitiva

Els vuit pacients van seguir un total de 24 sessions terapèutiques en format grupal, d'una durada de 45-60 minuts durant un període de 12 setmanes. El tractament el van dur a terme dos psicòlegs entrenats que només aplicaren els subprogrames

neuropsicològics –diferenciació cognitiva i percepció social- del programa *Integrated Psychological Therapy Program* (IPT). L' IPT és un programa estructurat d'intervenció que proposa distints esglaons per tractar les disfuncions cognitives i conductuals (Brenner *et al.* 1996). Comprèn cinc mòduls que s'han d'aplicar en el següent ordre: diferenciació cognitiva, percepció social, comunicació, habilitats socials i resolució de problemes interpersonals. Els efectes positius del programa complet han estat descrits per Brenner (Brenner *et al.* 1996) i els dels mòduls cognitius aïllats per Obrich i Mussgay (1990). El subprograma de diferenciació cognitiva intenta millorar específicament les funcions cognitives bàsiques com l'atenció (atenció selectiva, atenció alternant, atenció focalitzada i atenció sostinguda) i conceptualització (abstracció d'estímuls, discriminació conceptual, modulació i record de conceptes). Les tècniques d'intervenció són exercicis de classificació de targetes i exercicis verbals. El subprograma de percepció social intenta millorar l'anàlisi de la informació social focalitzant en la millora de les habilitats necessàries per discriminar entre els estímuls rellevants i irrellevants des d'un punt de vista social. Les tècniques d'intervenció són la descripció, interpretació i discussió del significat dels estímuls socials presentats als pacients mitjançant diapositives.

SPECT

Procediment dels SPECTs. Els SPECTs cerebrals van ser duts a terme amb una gamma càmera de capçal doble (Helix, GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin) ajustada amb dos colimadors. L'adquisició de la imatge comença 20 minuts després de l'administració intravenosa de 740 MBq de technetium-99m-

hexamethyl-propylene-amine-oxime (^{99m}Tc -HMPAO; CERETEC, Nycomed-Amersham, Princeton, New Jersey). El cap del pacient era col·locat amb la línia orbito-meatal perpendicular al pla $0^\circ - 180^\circ$, en un suport modelat i fixat amb coixinets a pressió pels arcs zigomàtics. Van ser recollides seixanta imatges de 30 segons durant una rotació de 360 graus en una matriu de 128×128 . El FWHM (*full-width at half maximum*) del pla transversal és de 9 mm.

Per cada subjecte es van obtenir quatre SPECTs cerebrals. Dos d'ells abans del tractament de rehabilitació, un amb la tasca control i el segon utilitzant la prova *Tower of London* (TOL) com a mètode d'activació frontal cinc dies després. Un cop finalitzat el tractament rehabilitador es van realitzar dos SPECTs més amb les mateixes circumstàncies: control i d'activació TOL.

A la tasca de control els subjectes havien de moure cinc boles idèntiques de colors en dues petites cistelles sense cap tipus de tasca cognitiva. Aquesta condició de control pretén engegar les mateixes regions motores i visuals que la prova d'activació TOL. Cinc dies després del SPECT amb la tasca control, es va realitzar l'SPECT d'activació amb la TOL. La prova TOL està especialment indicada com un test estàndard per avaluar la funció prefrontal (Andreasen *et al.* 1992; Morris *et al.* 1993). Als subjectes se'ls demanà confeccionar un pla per moure unes boles de colors alineades en un pal per obtenir un realiniament que ha estat predeterminat. La tasca avança per un rang de dificultat que requereix dos moviments per realitzar l'alineament de la posició predeterminada al nivell més

simple, mentre que els nivells més difícils requereixen fins a cinc moviments per aconseguir el realiniament.

Anàlisi de les dades dels SPECT. Les dades de les imatges es varen processar en un ordinador Elscint SP1 (Apex SP-X, versió de software 3.12). Després del realiniament 3-D (Pavía *et al.* 1994) dels quatre SPECTs es van obtenir talls obliqüis de 2 píxels d'amplitud agafant la direcció fronto-cerebelar. Es va prendre la mateixa posició i orientació angular per a tots els estudis. Es va realitzar una anàlisi semiquantitativa del rCBF fent servir plantilles de les regions d'interès (Regions of Interest ROI) (Krestchman i Heinrich, 1988). Per cada hemisferi, es van obtenir ràtio fronto/cerebelars mitjançant l'índex prefrontal (IP) = $100 \times \text{mitjana de contes per píxel de la ROI frontal} / \text{mitjana de contes per píxel de la ROI cerebelar}$. Es va obtenir també l'índex d'activació (IA) calculat com el percentatge mitjà del canvi de l'índex prefrontal en la condició control i la condició TOL. De tal forma IA = $100 \times (IP_{TOL} - IP_{CONTROL}) / IP_{CONTROL}$. La variació intra i interobservador de les anàlisis semiquantitatives va ser calculada tal i com ha estat descrit a Catafau *et al.* (1999). En un grup control de 20 subjectes (Navarro *et al.* 2001) les ràtios frontocerebelars van ser obtingudes per dos metges nuclears en dies separats. El coeficient de variació intra assaigs resultà 0,31 i entre assaigs 0,35.

Resultats

Neuropsicologia

Les puntuacions als tests neuropsicològics abans i després del tractament de rehabilitació cognitiva es mostren a la taula 1. L'execució a les tasques de

memòria verbal i funcions executives (especialment a les proves WCST i el TMT- B) resulta deficitària a la línia base. Després del tractament trobem una millora generalitzada del rendiment neuropsicològic, especialment a les variables que es mostraven deficitàries prèviament. La millora en el subtest Semblances sembla estar reflectint una millora de la capacitat d'abstracció. El subtest de Memòria Lògica mostra una millora important possiblement facilitada per la millora en l'habilitat de realitzar associacions noves. Aquesta habilitat queda demostrada en les millores tant als Parells Verbals com als Parells Visuals. El canvi més notable és el que ha estat observat als tests de funcions executives com el WCST i el TMT- B. Després del tractament neuropsicològic els subjectes, com a grup, assoleixen tres categories més i cometen 27% menys d'errades de perseveració que a la situació basal. El TMT B és completat de forma més ràpida. Aquestes millores semblen reflectir un millor funcionament de les funcions executives. En la prova TOL els subjectes fan servir més temps per planificar els moviments tot i que l'execució no millora. El temps que es fa servir per la planificació pot ser considerat com una prova indirecta de la utilització d'estratègies de processament de la informació més complexes. En resum, després del tractament neuropsicològic els subjectes presenten una execució millor en memòria verbal, aprenentatge associatiu, abstracció i sobre tot de les funcions executives.

Síntomes Clínics

Els resultats de l'avaluació dels símptomes clínics amb la PANSS es mostren al final de la taula 1. La simptomatologia negativa és predominant en la situació basal

donat que les puntuacions dels símptomes negatius són molt superiors a la dels símptomes positius. Tot i que les puntuacions a les escales positiva i de psicopatologia general són menors després del tractament cognitiu, aquests canvis són mínims i sense significació estadística. Per contra, la disminució a l'escala de símptomes negatius arriba a la significació estadística.

TAULA 1. Resultats de les proves neuropsicològiques i clíniques.

	LÍNIA BASAL Mitjana (Ds)	POST- TRACTAMENT Mitjana (Ds)	WILCOXON Dades aparellades
WAIS			
Vocabulari	54 (9,18)	55,5 (7,37)	n. s.
Cubs de Kohs	33,38 (8,94)	34 (8,37)	n. s.
Semblances	15,63 (2,39)	17,14 (3,58)	p= 0,043
WMS-R			
Dígits	9,88 (1,89)	10,57 (1,99)	n. s.
Memòria Lògica	18,63 (7,41)	27,57 (7,89)	p= 0,028
Memòria Visual	34,63 (4,81)	36 (4,65)	n. s.
Parells Associats	15,5 (5,50)	18 (3,74)	p= 0,046
Parells Visuals	8,88 (4,02)	13,57 (3,91)	p= 0,018
FAS			
TMT - A	29,62 (6,05)	31,14 (10,73)	n. s.
TMT - B	50,63 (7,78)	38,14 (9,69)	p= 0,042
	131 (46,21)	98,86 (28,45)	p= 0,018
WCST			
Categories	1,38 (1,51)	4,57 (1,62)	p= 0,018
% Errades de perseveració	41,87 (23,03)	15,14 (13,14)	p= 0,018
TORRE DE LONDRES			
Temps de planificació	93,6 (23,81)	111,1 (36,99)	P=0,042
Intents amb el mínim de moviments	7,38 (2,72)	7,75 (1,91)	n. s.
Puntuació total	28 (5,95)	29,7 (3,28)	n. s.
PANSS			
	23,25 (3,77)	15,5 (5,37)	p= 0,012
Negativa	10,88 (3,36)	9,25 (2,19)	n. s.
Positiva	35,15 (7,02)	30,25 (7,74)	n. s.
General			

Nota: Totes les dades són puntuacions directes. Les puntuacions de la prova Torre de Londres s'expressen amb la mitjana de segons i la puntuació total seguint els criteris de Krikorian (Krikorian *et al.* 1994).

Spect

Les puntuacions semiquantitatives dels SPECTS es mostren a la taula 2. Les puntuacions a la situació basal i després del tractament són comparades fent servir estadístics no paramètrics per dades aparellades. No es troben diferències entre els scans d'abans i després del tractament a la situació control. Quan comparem els scans amb neuroactivació, els índexs post tractament són mínimament superiors. L'índex prefrontal dret mostra un increment de la perfusió del 4%, l'índex prefrontal esquerre augmenta la perfusió un 1% i l'índex total prefrontal presenta un augment del 3%. Aquestes diferències són estadísticament significatives per als índexs prefrontal dret i prefrontal total, però no per al prefrontal esquerre. La comparació de l'índex d'activació a les dues condicions experimentals, control i neuroactivació, indiquen valors negatius en la condició basal per l'àrea prefrontal dreta i l'àrea prefrontal total. Encara que el valor de l'índex esquerre és mínimament positiu, les dades en conjunt suggereixen una hipofrontalitat cognitivo-dependent evidenciada com la impossibilitat d'augmentar el flux cerebral frontal durant una tasca cognitiva. Tanmateix, després del tractament neuropsicològic l'índex d'activació és positiu, de manera que el flux prefrontal és de major magnitud durant la tasca cognitiva que durant la tasca control. Per tant el patró d'hipofrontalitat cognitivo-dependent no era present després de la rehabilitació. La comparació de l'índex d'activació abans i després del tractament neuropsicològic reflecteix una millora després del tractament. L'índex d'activació prefrontal dret és un 4,24% més alt després del tractament, essent aquesta diferència estadísticament significativa. Per contra, l'índex d'activació prefrontal esquerre va millorar només un 0,78% i no va assolir la

significació estadística. En conjunt l'àrea prefrontal com a índex únic, mostra una activació del 2,87% més alta després del tractament respecte a la condició basal, essent la diferència estadísticament significativa.

Tot i que els canvis són petits i poc específics, semblen indicar una reducció en la hipofrontalitat cognitiva després del tractament neuropsicològic. L'índex d'activació ens permet comprovar la capacitat d'incrementar el flux cerebral prefrontal davant una tasca cognitiva respecte de la condició control. Aquesta capacitat sembla ser més gran després del tractament neuropsicològic i sembla estar relacionada amb la millora de les funcions cognitives. El coeficient de correlació de Pearson entre l'índex d'activació i la puntuació a la prova TOL després del tractament és de 0,81 $p = 0,016$ i de 0,73 $p = 0,041$ entre l'índex d'activació i el temps total de planificació.

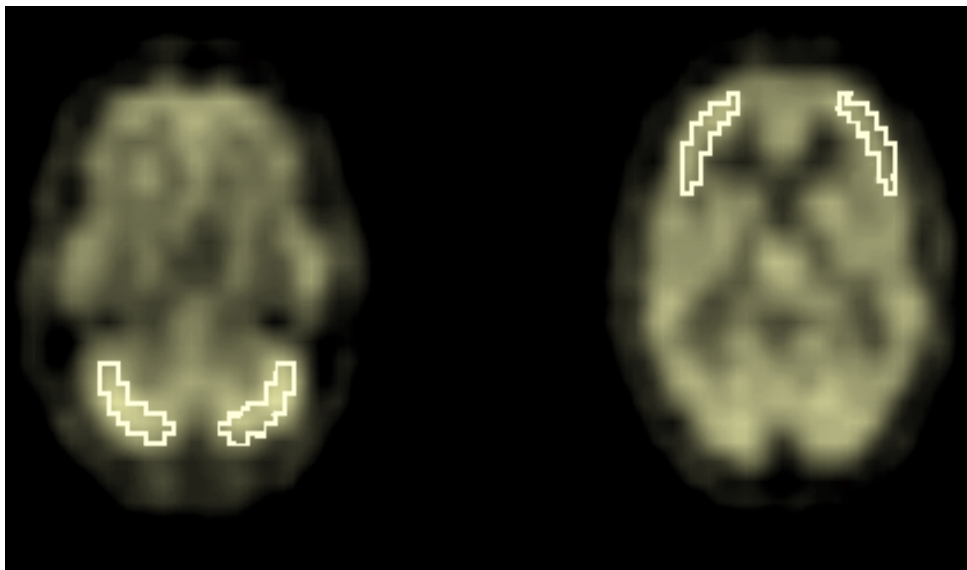


Figura 1. Plantilla de les regions d'interès (*Regions of Interest ROIs*) utilitzades per la quantificació: A l'esquerra correspon a la regió del cerebel utilitzada per la ROI; a la dreta la regió prefrontal

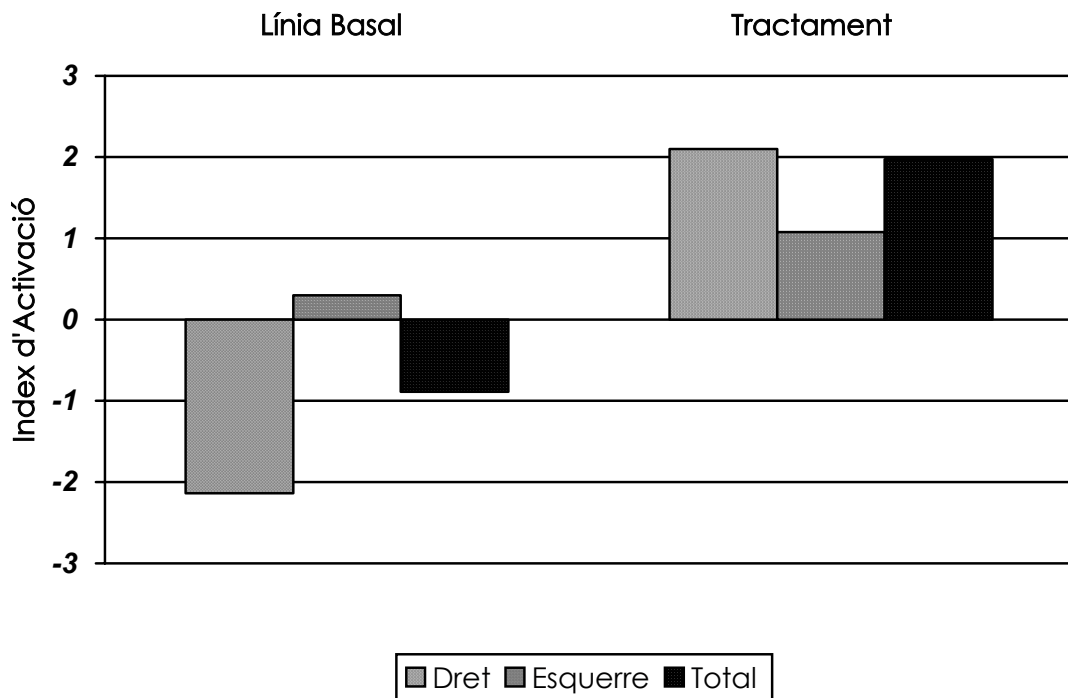
TAULA 2. Dades semiquantitatives dels Spects

	LÍNIA BASAL (N=8)	TRACTAMENT (N=8)	WILCOXON Dades Aparellades
	Mitjana (Ds)	Mitjana (Ds)	
ÍNDEX PREFRONTAL *			
<i>Tasca Control</i>			
	0,92 (0,06)	0,92 (0,04)	n. s.
Dret	0,90 (0,09)	0,89 (0,05)	n. s.
Esquerre	0,91 (0,07)	0,91 (0,04)	n. s.
Total			
ÍNDEX PREFRONTAL *			
<i>Neuroactivació (TOL)</i>			
	0,90 (0,05)	0,94 (0,06)	P= 0,011
Dret	0,90 (0,06)	0,91 (0,08)	n. s.
Esquerre	0,90 (0,05)	0,93 (0,06)	p= 0,034
Total			
ÍNDEX D'ACTIVACIÓ			
% DE CANVI			
	-2,14 (6,76)	2,10 (6,41)	P = 0,017
Dret	0,30 (6,73)	1,08 (5,73)	n. s.
Esquerre	-0,89 (6,48)	1,98 (5,79)	p= 0,028
Total			

* L'índex Prefrontal ha estat calculat com 100 x mitjana de contes per píxel de la ROI frontal/ mitjana de contes per píxel de la ROI cerebelar. **L'índex d'Activació ha estat calculat com 100 x (PI_{TOL} - PI_{CONTROL})/PI_{CONTROL}.

Un punt important és la variabilitat individual que es pot intuir a partir de les desviacions típiques dels índexs d'activació. Encara que tots els pacients mostren millores a l'índex, hi ha un grup de tres pacients que presenten un canvi petit i sense significació estadística, de forma similar com va descriure Wexley *et al.* (2000). Tanmateix, és molt notable que tots els subjectes de la mostra presenten un índex d'activació amb signe negatiu a la situació basal que es torna positiu per cadascun d'ells després del tractament neuropsicològic. És precisament aquest canvi qualitatiu el que pot estar suggerint una tendència en el canvi del patró d'hipofrontalitat cognitiva mitjançant el tractament de rehabilitació neuropsicològica.

FIGURA 1.



Discussió

Després del tractament neuropsicològic es detecta un augment de l'índex d'activació respecte de la condició basal. L'índex d'activació reflecteix la capacitat per incrementar el flux prefrontal davant una tasca cognitiva respecte d'una condició de control. Tot i que els canvis són petits i poc específics, suggereixen una reducció de la hipofrontalitat cognitiva després del tractament de rehabilitació neuropsicològica. Els canvis són evidents a la condició de neuroactivació, però no a la condició de control. Encara que l'execució a la prova TOL després del tractament era similar a la de la situació basal, l'increment del temps de planificació podem considerar-lo com un canvi a les estratègies de processament de la informació.

Els resultats dels canvis als *scans* cerebrals semblen tenir relació amb els objectius del tractament neuropsicològic. Després del tractament neuropsicològic els subjectes manifesten un rendiment més alt a les proves cognitives. També es va detectar una reducció dels símptomes negatius. Les millores són més evidents a la memòria verbal, aprenentatge associatiu, abstracció i, per sobre de tot, a les funcions executives. No s'han pogut demostrar canvis en el rendiment neuropsicològic sense una intervenció directa (Shallice, 1982; Delahunty i Morice 1993). Per tant, els canvis trobats als *scans* cerebrals poden ser interpretats com a canvis a les estratègies de processament de la informació. La interpretació d'aquestes dades és, però, encara especulativa.

Pel que respecta a l'estabilitat dels scans cerebrals Spence (1998) va demostrar que la hipofrontalitat és dinàmica a través del temps i es veu aquesta variabilitat normalment quan hi ha una millora de la simptomatologia positiva. Per contra, sembla que els símptomes negatius són més estables i persistents i estan més relacionats amb la hipofrontalitat cognitiva (Hawton *et al.* 1990; Andreasen *et al.* 1997). Per reduir l'efecte d'aquestes variables de confusió la mostra seleccionada presenta símptomes negatius predominants, amb dèficit cognitiu demostrat i absència de símptomes positius. Hem intentat utilitzar també l'índex d'activació que ens ha permès de definir un tipus d'hipofrontalitat que roman invariable i que ha estat trobada abans en mostres de pacients joves, no medicats i sense haver pres mai medicació neuroleptica (Andreasen *et al.* 1992; Catafau *et al.* 1994; Parellada *et al.* 1998).

La manca d'un grup control i la naturalesa de la metodologia observacional que s'han utilitzat al present estudi representen limitacions evidents. Les limitacions tècniques de la metodologia dels SPECTs i de l'anàlisi semiquantitativa de les dades comporta una dificultat per associar directament les millores neuropsicològiques als canvis de perfusió cerebral. La interpretació de les dades presents té encara un caràcter especulatiu. Amb tot, i amb la precaució deguda, les dades suggereixen una reducció en la hipofrontalitat cognitiva després del tractament de rehabilitació neuropsicològica deguda a la millora a les estratègies de processament de la informació.

4.4. Mecanismes cognitius, funcionament psicosocial i rehabilitació cognitiva a l'esquizofrènia.

Introducció

En els darrers anys la rehabilitació neuropsicològica ha esdevingut una estratègia important en els tractaments multifocals de l'esquizofrènia. És sabut que els dèficits cognitius, especialment els associats a les fases agudes de la malaltia, responen al tractament antipsicòtic o altres fàrmacs. (Spohn i Strauss 1989; Keefe *et al.* 1999). Amb tot, molts altres patrons de dèficits són refractaris al tractament farmacològic, fins i tot amb l'ús d'antipsicòtics de nova generació (Cassens *et al.* 1990; Goldberg *et al.* 1993; Meltzer *et al.* 1994; Weinberger i Lipska 1995). Recentment els tractaments de rehabilitació cognitiva amb una orientació clínica han demostrat que produeixen millores quan s'apliquen als malalts esquizofrènics. A més, el tractament de rehabilitació cognitiva sembla millorar no només el funcionament cognitiu, sinó també d'altres aspectes del funcionament psicosocial. Wykes *et al.* (1999) han descrit que els canvis en la flexibilitat cognitiva s'associen a una millora en el funcionament social. Buchanan *et al.* (1994) trobaren que les millores produïdes a les funcions mnemòniques correlacionaven amb una millora global de la qualitat de vida. Spaulding *et al.* (1999a) van descriure que els canvis demostrats mitjançant la classificació de targetes estan associats a una millora de la competència social; de la mateixa manera una millora de la memòria verbal s'associa a un increment de l'adquisició d'habilitats psicosocials.

Tot i que encara es requereixen més estudis aleatoritzats i amb grup control, la rehabilitació neuropsicològica sembla ser un camp amb moltíssima projecció

(Rund *et al.* 1999; Hayes & McGrath, 2000). En aquest sentit, el Tractament Psicològic Integrat, *Integrated Psychological Treatment (IPT)*, que es planteja els objectius de la milloria del funcionament neuropsicològic i també psicosocial, és el que ha ofert els millors resultats. L'IPT sembla proporcionar més beneficis al malalt que aquells tractaments psicològics que no contempen els aspectes cognitius. (Kraemer *et al.* 1987; Heim *et al.* 1989; Brenner *et al.* 1992; van der Gaag 1992; 1994). D'altra banda, Spaulding *et al.* (1999b) han demostrat que els mòduls cognitius de l'IPT contribueixen d'una forma definitiva a l'efectivitat global del tractament IPT. Olbrich & Mussgay (1990) han evidenciat també que els mòduls cognitius de l'IPT tenen, per ells mateixos, un efecte positiu. Més enllà d'això, altres procediments com el Programa Frontal –Executiu, *the Frontal-Executive program (F/E)* (Delahunty & Morice, 1993), que és un programa orientat cap els aspectes cognitius i no disposa de mòduls psicosocials, està oferint resultats prometedors. Com ha publicat Wykes *et al.* (1999) les millores no es limiten només als aspectes cognitius sinó també d'altres àrees com és l'autoestima. D'altra banda, els tractaments de rehabilitació cognitiva amb orientació clínica han demostrat recentment que produeixen canvis en la perfusió cerebral (Wykes 1998; Penadés *et al.* 2000).

Tot i que s'ha demostrat amb evidència experimental l'eficàcia dels tractaments de rehabilitació cognitiva, encara romanen presents alguns dubtes sobre l'aplicació d'aquests mètodes. D'una banda, és necessari clarificar l'especificitat dels mecanismes mediadors subjacents a les millories cognitives. Un altre punt que roman sense aclarir és si els canvis que la rehabilitació neuropsicològica provoca

en la cognició es tradueixen també en millores funcionals, fenomen que Green & Nuechterlein (1999) han anomenat la "qüestió delta". Donat que els dominis cognitiu i funcional es troben normalment associats durant l'evolució de l'esquizofrènia (Green, 1996; Penadés *et al.* 2001), és raonable que canviïn també tots dos després del tractament de rehabilitació. Més enllà de les qüestions teòriques existeix una necessitat d'aprendre més encara per tal de millorar el procés de selecció dels objectius específics d'intervenció (Bellack *et al.* 1999).

El model dels cercles viciosos de Brenner (Brenner *et al.* 1992; Hodel & Brenner, 1994) es va concebre per explicar les dues qüestions que s'estan debatent: els mecanismes mediadors de la milloria cognitiva i l'efecte disruptor dels dèficits cognitius sobre altres nivells de funcionament. El model està basat en l'assumpció del model de pervasivitat, segons el qual els diferents dèficits cognitius no només es reforcen els uns als altres sinó que tenen un efecte pernicios sobre la competència social i l'habilitat de planificació conductual. El *cercle 1* explica les disfuncions cognitives. Els dèficits als processos més elementals, com l'atenció i la percepció, minven el funcionament superior dificultant la integració de la informació exterior. D'altra banda, els dèficits dels processos superiors també impedeixen la coordinació de les funcions cognitives elementals, de forma que l'atenció i la codificació queden esbiaixades. D'aquesta espiral se'n deriva una percepció deteriorada i una resposta social desajustada. El *cercle 2*, explica la relació entre dèficits cognitius i funcionament psicosocial. Així els dèficits cognitius impedeixen l'adequada adquisició d'habilitats d'afrontament interpersonal, sense les quals els pacients resten molt més exposats a l'efecte de l'estrès. La capacitat

intel·lectual es veu disminuïda greument sota l'efecte d'un fort *arousal* i els dèficits cognitius semblen agreujar-se. La combinació d'aquests dos cercles viciosos explica l'aparició dels símptomes, la deterioració del funcionament social i el mecanisme que manté aquestes disfuncions en absència de factors causals observables.

L'objectiu del present estudi és posar a prova el model de Brenner. El model prediu que les disfuncions cognitives elementals i les complexes no només és reforcen les unes a les altres sinó que tenen un efecte negatiu sobre els aspectes funcionals. En el nostre estudi la rehabilitació cognitiva s'utilitza com una estratègia per induir canvis al funcionament cognitiu i d'aquesta manera analitzar els mecanismes subjacents a la milloria cognitiva. Per últim, es pretén determinar si les millores cognitives comporten una millora funcional.

Mètode

Subjectes

Els subjectes van ser seleccionats de la població de pacients ambulatoris amb diagnòstic d'esquizofrènia de l'Institut Clínic de Psiquiatria i Psicologia de l'Hospital Clínic de Barcelona. Els criteris d'inclusió foren: a) edat entre 25 i 45 anys, b) haver estat diagnosticats d'esquizofrènia amb criteris del DSM-IV, c) simptomatologia negativa predominant, d) presència de dèficits cognitius. Els criteris d'exclusió eren: a) QI per sota de 85, b) altres malalties cerebrals o orgàniques, c) comorbiditat psiquiàtrica, d) exacerbació psicòtica.

TAULA 1. Característiques de la mostra

	GRUP TRACTAMENT (n = 24)	GRUP CONTROL (n = 10)		
	Mitjana (Ds)	Mitjana (Ds)	T	Sig.
Edat, anys	31 (9,8)	32 (10,4)	-0,27	0,792
Temps d'evolució	10,2 (5,9)	11,4 (5,5)	-0,54	0,596
Anys d'educació	12 (4,8)	13 (5,9)	0,50	0,622
Gènere	6 dones	0 dones		
Medicació	Dosis mitjanes : 1 clozapina, (450 mg/dia) 6 risperidona, 9 mg/dia (rang 6-12). 17 olanzapina, 17,5 mg/dia (rang 10-30)	Dosis mitjanes: 4 risperidona, 6 mg/dia (rang 3-12). 6 olanzapina, 12,5 mg/dia (rang 7,5-30)		

La mostra comprèn 27 subjectes que reuneixen els criteris d'inclusió, tot i que tres pacients masculins van ser apartats de la mostra per patir una exacerbació psicòtica. Per poder controlar l'efecte de pràctica dels tests neuropsicològics es van seleccionar 10 pacients esquizofrènics amb les mateixes característiques però sense presentar dèficits cognitius (Taula 1). La medicació antipsicòtica va romandre estable per tots els pacients al llarg dels tres mesos previs a l'inici de l'estudi. L'estudi va ser aprovat pel Comitè Ètic de la nostra Institució. Els procediments de l'estudi van ser explicats a tots els subjectes i a les seves famílies, obtenint-se el consentiment escrit.

Avaluació Clínica

L'avaluació dels símptomes de la síndrome esquizofrènica es va realitzar amb l'escala *Positive and Negative Syndrome Scale*, (PANSS; Kay *et al.* 1987). Es va utilitzar la traducció espanyola (Peralta & Cuesta, 1994) que ha demostrat propietats psicomètriques similars a les demostrades per l'instrument original (Kay 1990). Els símptomes es van avaluar mitjançant una entrevista semi-estructurada on es feia referència a l'estat del pacient durant l'últim mes. L'escala PANSS consta de 30 ítems distribuïts en tres escales: positiva, negativa i psicopatologia general. L'escala PANSS permet classificar als subjectes avaluats segons el predomini del tipus de símptomes segons siguin positius o negatius –positius quan les escales combinades puntuen per sobre de zero i negatius quan ho fan per sota de zero-.

Avaluació Neuropsicològica

Un cop la síndrome negativa havia estat establerta amb l'escala PANSS, els pacients varen sotmetre's a una exploració neuropsicològica completa que es realitzava tant abans com després de la rehabilitació cognitiva. Cada exploració constava de mesures de les funcions intel·lectuals, memòria, fluïdesa verbal i funcions executives. La bateria de tests comprenia l'escala *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS) (Wechsler 1990) per avaluar la intel·ligència general; l'escala *Wechsler Memory Scale-Revised* (WMS-R) per avaluar la memòria; i el *Trail Making Test* (TMT) i el *Wisconsin Sorting Card Test* (WCST) per avaluar les funcions

executives. Les puntuacions directes eren transformades a puntuacions T fent servir les dades normatives adaptades segons l'edat i el nivell educacional, tal i com figura al manual de cadascun dels tests. Per establir la presència de deterioració cognitiva en cada pacient ens vam remetre a un criteri compost que ha estat descrit ja prèviament (Penadés *et al.* 2001) es requereix la presència, com a mínim, d'una de les següents condicions:

- a) Més d'un subtest amb 1 desviació estàndard per sota del nivell general d'intel·ligència (Vocabulari), com ha proposat Lezak (1983)

- b) Més de 24 errades de perseveració al WCST (Morice 1990). L'avaluació va ser realitzada sempre per un neuropsicòleg expert.

Funcionament Psicosocial

Per avaluar el funcionament psicosocial es va fer servir l'escala *Life Skills Profile* (LSP) (Rosen *et al.* 1989). La puntuació total té un rang de fluctuació entre 39 i 156. Les puntuacions més altes signifiquen un bon funcionament diari, i les puntuacions més baixes indiquen incapacitat i dificultat en l'adaptació social. L'escala LSP és un qüestionari de 39 ítems dissenyats per amidar els àmbits rellevants de disfuncions psicosocials amb independència de l'estat simptomàtic. Aquest qüestionari l'integren cinc subescales: Comunicació, Conducta Social Interpersonal, Conducta Social No-Personal, Autonomia i Autocura. La justificació teòrica, el desenvolupament de les escales i les seves propietats psicomètriques han estat descrites tant al manual original com en un article posterior (Parker *et al.*

1991). Nosaltres hem utilitzat la versió espanyola (Bulbena *et al.* 1992) que ha demostrat tenir també molt bones propietats psicomètriques (Fernández de Larrinoa *et al.* 1992).

Programa de Rehabilitació neuropsicològica

Cadascun dels pacients va rebre un total de 24 sessions en format grupal d'una duració d'entre 45 i 60 minuts durant un període de 12 setmanes. Es van realitzar cinc grups de tractament i en cap hi havia més de sis participants. El tractament en format grupal el van realitzar dos psicòlegs experts que van administrar només els mòduls que fan referència als aspectes cognitius –diferenciació cognitiva i percepció social- pertanyents al programa *Integrated Psychological Therapy* (IPT). Per l'aplicació del tractament rehabilitador es van seguir les indicacions del manual (Brenner *et al.* 1994), fent servir la versió espanyola (Roder *et al.* 1996). L'IPT és un programa estructurat d'intervenció que es dirigeix al tractament de les disfuncions cognitives i també conductuals (Brenner *et al.* 1992). El programa comprèn cinc mòduls que s'apliquen seguint el següent ordre: diferenciació cognitiva, percepció social, comunicació, habilitats socials i resolució de problemes interpersonals. El subprograma de diferenciació cognitiva intenta millorar les funcions cognitives més bàsiques i específiques com les funcions atencionals (atenció selectiva, atenció alternant, atenció focalitzada i atenció sostinguda). També intenta una millora de les habilitats de conceptualització (abstracció d'estímuls, discriminació conceptual, modulació conceptual i record de conceptes). Les tècniques d'intervenció estan basades en la classificació de targetes i exercicis conceptuals verbals. Per altra banda, el subprograma de

percepció social intenta millorar els processos d'anàlisi de la informació social (centrant-se en la millora de les habilitats que permeten discriminar entre els estímuls socials rellevants i irrellevants). Les tècniques d'intervenció són la descripció, interpretació i discussió del significat dels estímuls socials presentats mitjançant la projecció de diapositives.

Anàlisi estadística

Per examinar els efectes del tractament neuropsicològic sobre els canvis globals de l'execució neuropsicològica i el funcionament psicosocial va ser utilitzat el procediment multivariant d'anàlisi de la variança MANOVA per mesures repetides. Per l'anàlisi de cada variable cognitiva i psicosocial per separat es van utilitzar anàlisis univariants. Es va estimar la mida de l'efecte de les diferències i es van realitzar proves amb dues cues. Per desvetllar el paper que juguen les funcions cognitives en la rehabilitació i per esbrinar quina és la relació que tenen amb l'evolució, hem fet servir cinc constructes cognitius que venen a representar els diferents dominis del funcionament cognitiu. Quatre d'ells provenen del model de Brenner : Atenció, Codificació, Recuperació i Formació de conceptes (Brenner *et al.* 1992). A més d'això, donada la importància que la recerca ha atorgat últimament a les funcions executives dintre del camp de la neuropsicologia de l'esquizofrènia (Morice & Delahunty, 1996), hem afegit un últim constructe, anomenem Funció Executiva, que intenta mesurar aquests aspectes executius. Així doncs, cada constructe s'ha definit de forma empírica amb el sumatori de notes T dels corresponents subtests:

Atenció = dígit directes (WMS-R) i clau numèrica (WAIS).

Codificació = memòria lògica I, memòria visual I, parells associats I i parells visuals I (WMS-R).

Recuperació = memòria lògica II, memòria visual II, parells associats II i parells visuals II (WMS-R).

Formació de conceptes = Semblances (WAIS) i nombre de categories assolides al WCST.

Funció Executiva = Dígit inversos (WMS-R), TMT – B i les errades de perseveració del WCST.

Un cop obtinguts aquests valors es va calcular la diferència entre la puntuació de cada constructe abans i després del tractament. Amb les diferències, que intenten reflectir el canvi que s'ha produït pel tractament, es varen calcular coeficients de correlació de Pearson per determinar si els canvis produïts a les variables cognitives estaven associats o no entre ells.

Es va seguir el mateix procediment per determinar les relacions entre la cognició i el funcionament psicosocial. Es van utilitzar els cinc factors i la puntuació total de l'escala LSP (Fernández de Larrinoa *et al.* 1992) per mesurar el funcionament psicosocial, a més dels cinc constructes neuropsicològics ja descrits.

Resultats

L'anàlisi MANOVA per mesures repetides mostra un efecte de grup global estadísticament significatiu (λ de Wilks = 0,002; p = 0,002; η^2 = 0,997) per les variables cognitives que estaria indicant una milloria significativa després de la rehabilitació. Els contrastos univariants reflecteixen augments en la majoria de les variables, especialment aquelles que des del punt de vista clínic resultaven deficitàries abans de la intervenció. Així, els subtests de memòria i aprenentatge associatiu i també de les funcions executives, WCST i TMT, presenten puntuacions superiors després de la rehabilitació (taula 2).

TAULA 2. Variables Neuropsicològiques

	GRUP DE TRACTAMENT (n = 24)							GRUP CONTROL (n = 10)					
	LINIA BASE		TRACTAMENT		Mida de l'efecte			LÍNIA BASE		RE-TEST			
	Notes T		Notes T		F	Sig.	Eta ²	Notes T		Notes T			
	Mitjana	(SD)	Mitjana	(SD)				Mitjana	(SD)	Mitjana	(SD)	F	Sig.
WAIS													
Vocabulari	54,9	(6,2)	55,7	(4,5)	1,75	0,199	--	59,0	(4,6)	59,3	(3,8)	0,20	0,664
Cubs	50,9	(12,3)	52,3	(10,6)	1,09	0,307	--	57,5	(10,3)	57,3	(8,6)	0,03	0,860
Semblances	56,0	(8,9)	58,1	(8,8)	2,75	0,111	--	59,4	(8,2)	61,3	(7,8)	4,86	0,055
Clau Numèrica	43,3	(9,9)	45,0	(8,3)	2,64	0,118	--	43,1	(17,1)	43,0	(15,7)	0,01	0,962
WMS-R													
Dígits	32,7	(5,6)	35,0	(6,6)	5,77	0,025	0,21	49,8	(5,4)	52,2	(4,5)	1,18	0,305
Memòria Lògica	42,1	(10,3)	47,4	(10,1)	7,90	0,010	0,26	51,8	(9,7)	50,1	(7,5)	1,34	0,227
Memòria Lògica II	38,4	(10,3)	44,9	(9,7)	12,17	0,002	0,36	51,5	(8,1)	47,3	(6,5)	10,01	0,010
Memòria Visual	50,2	(9,7)	54,6	(9,5)	4,32	0,050	--	61,0	(3,5)	59,0	(3,4)	1,89	0,202
Memòria Visual II	42,7	(10,3)	51,7	(8,7)	15,68	0,001	0,42	54,1	(12,9)	50,7	(13,1)	3,11	0,112
Parells Associats	29,3	(14,5)	38,9	(14,1)	7,95	0,010	0,27	43,6	(8,8)	45,3	(11,7)	1,26	0,290
Parells Associats II	29,2	(16,7)	43,2	(15,7)	16,32	0,001	0,43	48,6	(9,1)	45,4	(13,5)	1,51	0,249
Parells Visuals	33,8	(10,0)	46,1	(11,1)	16,33	0,001	0,43	46,8	(7,7)	47,8	(4,9)	0,22	0,651
Parells Visuals II	39,3	(15,8)	44,8	(12,2)	2,77	0,110	0,11	43,0	(15,7)	43,1	(17,1)	0,01	0,960
TMT													
TMT-A	41,57	(8,5)	47,7	(8,9)	10,91	0,003	0,33	51,7	(7,8)	48,3	(4,2)	4,05	0,075
TMT-B	37,5	(13,9)	44,9	(8,8)	12,56	0,002	0,36	51,3	(6,3)	51,5	(5,36)	0,03	0,860
WCST													
Categories	30,3	(9,3)	41,3	(10,6)	29,76	< 0,001	0,58	44,7	(9,9)	44,7	(9,9)	-	-
% Errades de perseveració	29,2	(10,6)	44,6	(11,8)	41,92	< 0,001	0,66	63,2	(11,5)	63,3	(11,2)	1,00	0,343

Com era d'esperar, les variables d'intel·ligència general com el Vocabulari, Semblances i Cubs de Kohs han romases estables. Tot i que 9 subjectes (37,5%) no van normalitzar completament tots els dèficits cognitius que presentaven, els altres 15 (62,5%) van mostrar una milloria general i no presentaven cap dèficit cognitiu després del tractament neuropsicològic. Ben al contrari les puntuacions del grup control no experimenten canvi després de l'avaluació retest (taula 2). De forma similar, les puntuacions de l'escala LSP presenten un canvi molt significatiu (lambda de Wilks = 0,008; $p = <0,001$; $\eta^2 = 0,992$) que suggereix una milloria del funcionament diari després del tractament (taula 3).

TAULA 3. Variables Psicosocials

	LÍNIA BASE		TRACTAMENT				
Grup Tractament (n = 24)							
Life Skills Profile (LSP)	Punt. Directes Mitjana (Ds)		Punt. Directes Mitjana (Ds)		F	Sig.	Mida de l'efecte η^2
Comunicació	13,7	(3,4)	15,9	(3,3)	3,00	0,093	0,96
Conducta Social Interpersonal	31,3	(3,9)	32,7	(3,3)	5,61	0,027	0,99
Conducta Social No-Personal	19,8	(3,3)	21,2	(3,1)	9,08	0,006	0,98
Autonomia Personal	14,8	(3,7)	17,5	(3,6)	22,27	<0,001	0,96
Auto-cura	33,7	(3,6)	34,9	(3,8)	6,05	0,022	0,99
Grup Control (n = 10)							
Life Skills Profile (LSP)	Punt. Directes Mitjana (Ds)		Punt. Directes Mitjana (Ds)		F	Sig.	Mida de l'efecte η^2
Comunicació	15,0	(3,3)	15,0	(3,3)	-	-	-
Conducta Social Interpersonal	31,6	(5,1)	31,8	(5,4)	1,00	0,343	-
Conducta Social No-Personal	18,8	(3,4)	19,5	(3,0)	1,37	0,271	-
Autonomia Personal	15,0	(4,3)	15,1	(4,1)	0,06	0,811	-
Auto-cura	33,7	(4,1)	33,7	(4,0)	-	-	-

La matriu de correlacions de Pearson entre els constructes cognitius que han estat definits anteriorment es pot veure a la taula 4. La *Codificació* i la *Recuperació* presenten una correlació significativa ($r^2 = 0,47$; $p = 0,025$) tal i com es pot esperar seguint el model de Brenner. Tanmateix l'*Atenció* i la *Formació de conceptes* no presenta una relació significativa. És la *Funció executiva* i no la *Formació de conceptes* la que presenta una correlació significativa amb l'*Atenció* ($r^2 = 0,51$; $p = 0,014$),

TAULA 4. Correlacions entre les variables cognitives en rehabilitació

	ATENCIÓ	CODIFICACIÓ	RECUPERACIÓ	FORMACIÓ CONCEPTES	FUNCIÓ EXECUTIVA
ATENCIÓ	-	-	-	-	-
CODIFICACIÓ	0,29 $p = 0,179$	-	-	-	-
RECUPERACIÓ	0,19 $p = 0,370$	0,47 $p = 0,025 *$	-	-	-
FORMACIÓ CONCEPTES	-0,34 $p = 0,116$	-0,07 $p = 0,784$	0,22 $p = 0,312$	-	-
FUNCIÓ EXECUTIVA	0,51 $p = 0,014 *$	0,25 $p = 0,253$	-0,16 $p = 0,478$	-0,15 $p = 0,502$	-

El mateix procediment és el que s'ha seguit per determinar les relacions entre la cognició i el funcionament psicosocial (veure taula 5). Encara que la variable *Codificació* correlaciona de forma estadísticament significativa amb l'Autonomia Personal ($r^2 = 0,51$; $p = 0,015$) és la *Funció executiva* la que mostra una relació més forta amb les variables psicosocials. Així es dedueix de les correlacions tant amb la Conducta social interpersonal ($r^2 = 0,59$; $p = 0,003$) com a la puntuació total de l'escala LSP ($r^2 = 0,47$; $p = 0,024$).

TAULA 5. Correlacions entre les variables cognitives i funcionals en rehabilitació

	ATENCIÓ	CODIFICACIÓ	RECUPERACIÓ	FORMACIÓ CONCEPTES	FUNCIÓ EXECUTIVA
COMUNICACIÓ	0,24 $p = 0,271$	0,16 $p = 0,472$	0,24 $p = 0,281$	-0,02 $p = 0,931$	0,16 $p = 0,453$
CONDUCTA SOCIAL INTERPERSONAL	0,13 $p = 0,553$	-0,17 $p = 0,442$	-0,19 $p = 0,417$	0,03 $p = 0,889$	0,59 $p = 0,003 *$
CONDUCTA SOCIAL NO-PERSONAL	0,28 $p = 0,200$	-0,38 $p = 0,074$	-0,13 $p = 0,568$	-0,15 $p = 0,501$	0,35 $p = 0,100$
AUTONOMIA PERSONAL	0,06 $p = 0,766$	0,51 $p = 0,015*$	-0,08 $p = 0,728$	0,03 $p = 0,896$	0,03 $p = 0,886$
AUTOCURA	0,26 $p = 0,235$	0,22 $p = 0,308$	0,13 $p = 0,563$	0,17 $p = 0,442$	0,31 $p = 0,148$
TOTAL	0,31 $p = 0,159$	0,13 $p = 0,548$	-0,001 $p = 0,977$	0,02 $p = 0,910$	0,47 $p = 0,024 *$

Discussió

El model de Brenner dels cercles viciosos (Brenner *et al.* 1992) és una eina útil alhora d'interpretar com es comporten les variables cognitives durant la rehabilitació neuropsicològica. El present estudi ha demostrat que la presència de canvis a les funcions cognitives més elementals (codificació i atenció) correlaciona amb canvis de les funcions cognitives superiors (recuperació i funció executiva). L'estudi ha mostrat també que les millores a la funció cognitiva (recuperació i funció executiva) estan associats a canvis en el funcionament psicosocial (autonomia i funcionament general).

Els marcs teòrics resulten molt útils per l'aplicació sistemàtica de la tecnologia cognitiva al terreny de l'avaluació i dels tractaments rehabilitadors (Spaulding *et al.* 199b; Penadés *et al.* 1999). Les dades del present estudi suggereixen que l'atenció, memòria i funcions executives resulten prioritaries en l'avaluació neuropsicològica de l'esquizofrènia. Green ha demostrat amb les seves dues revisions exhaustives (Green 1996; Green *et al.* 2000) que hi ha dominis específics de la neurocognició que estan relacionats amb el funcionament psicosocial a l'esquizofrènia. En tots els estudis revisats la *memòria verbal secundària* de Green, mesurada amb tests de llistes d'aprenentatge de paraules i recuperació de passatges d'un text, estava relacionada d'una forma estadísticament significativa amb gairebé totes les variables de funcionament psicosocial. El concepte definit com memòria verbal secundària per Green és bastant similar al constructe Recuperació que també manté una relació molt estreta amb les variables funcionals al nostre estudi. A més d'això, a les revisions de Green el rendiment a

les proves de classificació de targetes està associat al funcionament a la comunitat. De forma similar, el nostre constructe *Funció Executiva* està relacionat de forma ferma al funcionament psicosocial general. Per formar el constructe hem afegit algunes mesures més a la classificació de targetes seguint les indicacions de Morice i Delahunty (1996) que consideren tres grans components de la funció executiva: memòria de treball, flexibilitat cognitiva i planificació.

Pel que fa als aspectes subjacents a la rehabilitació cognitiva és molt important assenyalar que les millories es registren selectivament a les variables que prèviament eren considerades deficitàries: atenció, memòria i funcions executives. Per altra banda i com es podia esperar, les funcions intel·lectuals generals romanen estables. El canvi de les variables neuropsicològiques descrit al nostre estudi ha seguit la mateixa direcció que prediu el model de Brenner. Els canvis a les funcions cognitives elementals (atenció i codificació) estan lligades als canvis a les funcions cognitives més superiors (recuperació i funció executiva). Nogensmenys, s'ha fet palesa de nou la necessitat d'un constructe més ampli que el de *Formació de Conceptes* que havia estat definit per nosaltres en un primer intent com el sumatori de les puntuacions T del subtest Semblances del WAIS i el nombre de categories al WCST. Per tant, és el constructe més ampli *Funció Executiva* qui està relacionat amb la variable Atenció en compte de la *Formació de conceptes*. Resumint, l'atenció, la codificació, la recuperació i la funció cognitiva semblen els objectius prioritaris dels tractaments de rehabilitació cognitiva a l'esquizofrènia.

Finalment, tal i com havia predit el model de Brenner, s'ha trobat en el present estudi una relació estreta entre la cognició i el funcionament psicosocial. La correlació detectada és estadísticament significativa entre les diferències abans i després de la rehabilitació, indicant-ne que la milloria a les funcions cognitives són seguides de milloria al funcionament psicosocial. Fins ara, ha rebut molt poca atenció el que Green i Nuechterlein (1999) han denominat la "qüestió delta", és a dir si els canvis a la neurocognició es tradueixen en canvis al funcionament psicosocial. En principi els dèficits cognitius es vinculaven a un curs crònic, compromentent el funcionament personal i social (Penn *et al.* 1995) i interferint amb el procés de rehabilitació (Wykes *et al.* 1990; Wykes i Dunn 1992; Bowen *et al.* 1994). Resulta primordial determinar si millorant el funcionament cognitiu milloraria o no el funcionament psicosocial. Malgrat alguns estudis inicials no han aconseguit demostrar-ho (Hodel *et al.* 1994) els resultats del nostre estudi mostren una relació positiva. Per tant, la rehabilitació neuropsicològica pot esdevenir una eina important dels tractaments multifocals de l'esquizofrènia, especialment si aquesta relació positiva es confirma en posteriors estudis.

Les dades del present estudi reproduïxen el model de Brenner (figura 1) simplement substituint el constructe *Formació de Conceptes* amb el de *Funció Executiva* que és més comprehensiu. Els resultats tenen implicacions interessants tant des del punt de vista de l'avaluació com de la selecció d'objectius per la rehabilitació neuropsicològica. Nogensmenys, les conclusions esmentades abans han de ser considerades tenint en compte les limitacions tals com la manca de dades de seguiment. Tot i haver una evidència forta a favor de la invariabilitat

dels dèficits cognitius al llarg del temps (Wykes *et al.* 2000; Heaton *et al.* 2001), no queda completament clar si la milloria cognitiva roman també invariable. Per resoldre aquesta última qüestió es necessita la realització de posteriors estudis longitudinals.

Figura 1. Model modificat dels cercles viciosos Brenner *et al.* (1992)

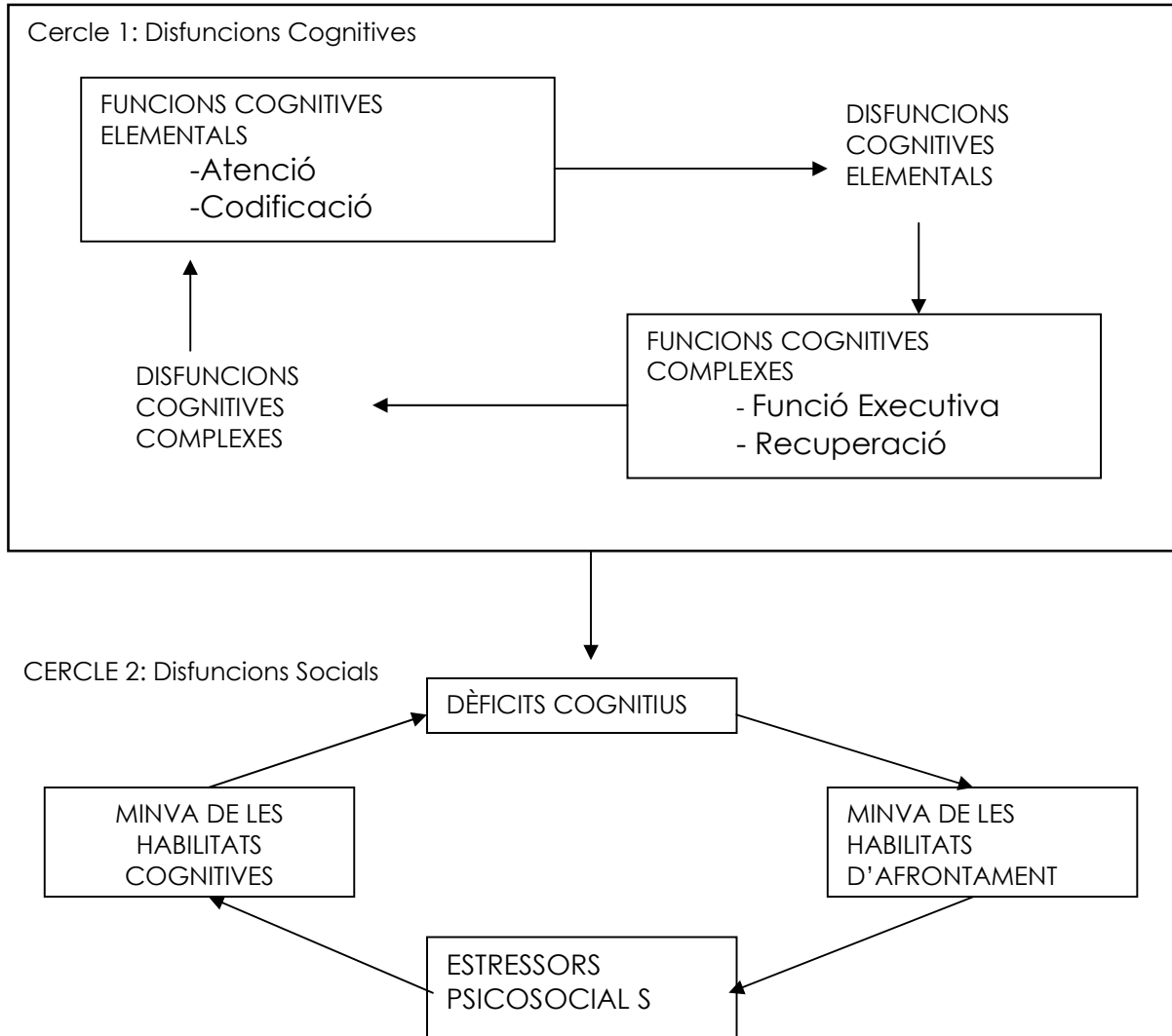


Fig 1. Representació esquemàtica dels cercles viciosos entre les disfuncions cognitives i psicossocials a l'esquizofrènia. El cercle 1 ha estat modificat, *Formació de Conceptes* ha estat substituïda per *Funció Executiva* que és més comprensiva.

5. CONCLUSIONS

A partir dels resultats obtinguts a la nostra investigació, es pot concloure el següent:

- Els pacients esquizofrènics negatius amb dèficits cognitius tenen un pronòstic més pernicios: evolució més cronificada, nivell més baix d'adaptació general, estades més llargues d'hospitalització i una adherència més pobre al tractament farmacològic.
- El tractament de rehabilitació neuropsicològica produeix canvis en el flux sanguini cerebral frontal detectable mitjançant estudis d'SPECT realitzats en condicions de neuroactivació.
- Les dades suggereixen una reducció de la hipofrontalitat que es poden atribuir a la millora de les estratègies de processament de la informació.
- El tractament de rehabilitació neuropsicològica produeix millories a les funcions prèviament deficitàries: l'atenció, la codificació, la recuperació i les funcions executives.

- El model teòric de Brenner és una eina útil a l'hora d'interpretar el funcionament de les variables cognitives durant la rehabilitació neuropsicològica.
- Els canvis a les funcions cognitives elementals (atenció i codificació) estan lligades als canvis a les funcions cognitives més superiors (recuperació i funció executiva).
- La millora neuropsicològica està associada a una millora del funcionament psicosocial, concretament un augment de l'autonomia personal i del funcionament psicosocial general.

CONCLUSIÓ GENERAL

- La rehabilitació neuropsicològica és una eina terapèutica que possibilita una millora del funcionament cognitiu, una reducció de l'hipofuncionalisme del flux cerebral frontal, un augment de l'autonomia personal i una millora del funcionament psicosocial als pacients esquizofrènics de pitjor pronòstic.

6. BIBLIOGRAFIA

American Psychiatry Association (1997). *Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia*. APA. (Traducció espanyola *Directrices para la práctica clínica en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia*. Barcelona: Edika Med. 1998)

Andreasen NC (1982). Negative symptoms in schizophrenia: Definition and reability. *Arch Gen Psychiatry*. 39: 784-788.

Andreasen NC (1997). Linking Mind and Brain in the Study of Mental Illnesses: A project for a Scientific Psychopathology. *Science*. 275: 1586-1593.

Andreasen NC, Olson S (1982). Negative versus positive schizophrenia: Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 39: 789-794.

Andreasen NC, Rezai K, Alliger R, Swayze VW, Flaum M, Kirchner P, Cohen G, O'Leary DS (1992). Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with Xenon 133 Single-Photon Computed Tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry*. 49: 943-958.

Andreasen NC, Nopoulos P, Miller D, Gupta S, Swayze V, Flaum M (1994). Positive and Negative symptoms of schizophrenia: past, present, and future. *Acta Psychiatr Scand* 90 (Suppl 384): 51-59.

Andreasen NC, O'Leary DS, Flaum M, Nopoulos, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD (1997). Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naïve patients. *Lancet* 349: 1730-1734.

Asarnow RF, Granholm E, Sherman T (1991). Span of apprehension in schizophrenia. En Steinhauer SR, Gruzelier JH, Zubin J (Eds): *Handbook of schizophrenia; vol 5: Neuropsychology, psychophysiology and information processing*. New York. Elsevier.

Baddeley A (1986). *Working Memory*. Oxford: Oxford University Press.

Baddeley A (1992). Working Memory. *Science*. 255: 556-559.

Bell MD, Greig TC, Kaplan E, Bryson G (1997). Wisconsin Card Sorting Test Dimensions in Schizophrenia: Factorial, Predictive, and Divergent Validity. *J Clin Exp Neuropsychol*. 19(6): 933-941.

Bellack AS, Mueser KT, Morrison RL, Tierney A, Podell K (1990). Remediation of Cognitive Deficits in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 147(12), 1650-1655.

Bellack AS (1992). Cognitive Rehabilitation for Schizophrenia: Is It Possible? Is It Necessary?. *Schizophr Bull*. 18(1): 43-50.

Bellack AS, Gold JM, and Buchanan RW (1999). Cognitive rehabilitation for schizophrenia: problems, prospects, and strategies. *Schizophr Bull.* 25(2), 257-274.

Benedict RHB, Harris AE, Markow T, McCormick JA, Nuechterlein KH, Asarnow (1994). Effects of Attention Training on Information Processing in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 20 (3) : 537-546.

Benton, A.L. & Hamsher, K (1976). *Multilingual Aphasia Examination*. Iowa City: University of Iowa.

Berman KF, Zec RF, Weinberger DR (1986). Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia II. Role of neuroleptic treatment, attention, and mental effort. *Arch Gen Psychiatr.* 43: 126-135.

Berman KF, Weinberger DR (1991). Functional localization in the brain in schizophrenia. In *American Psychiatric Press Review of Psychiatry* Volume 10 (ed. A Tasman & SM Goldfinger) pp 24-59. Washington: American Psychiatric Press, Inc.

Bilder RM, Goldman RS, Robinson D; Reiter MS, Bell L, Pappadopoulos E, Willson DF; Alvir JM; Woerner MG; Geisler S; Kane JM; Lieberman. Neuropsychology of First-Episode Schizophrenia: Initial Characterization and Clinical Correlates. *Am J Psychiatry.* 157: 549-559.

Bilder RM, Mukherjee S, Rieder RO, Pandurangi A (1985). Symptomatic and neuropsychological components of defect states. *Schizophr Bull.* 3: 409-419.

Blanchard JJ, Neale JM (1994). The neuropsychological Signature of Schizophrenia: Generalized or Differential Deficit? *Am J Psychiatry.* 151(1) 40-48.

Bleuler E (1911). *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias*. Nueva York: International University Press.

Bosch RJ van den, Rombouts RP, Asma MJA van (1996). What Determines Continuous Performance Task Performance?. *Schizophr Bull* 22(4): 643-651.

Bowen L, Wallace C, Glynn S, Nuechterlein K, Lutzger J, and Kuehnel T (1994). Schizophrenics' cognitive functioning and performance in interpersonal interactions and skills training procedures. *J Psychiatry Res.* 28(3), 289-301.

Bracy OL (1987). *Cognitive Rehabilitation Program*. Psychological Software Services. Indianapolis.

Braff DL, Heaton R, Kuck J, Cullum M, Moranville J, Grant I, Zisook S (1991 a). The Generalized Pattern of Neuropsychological Deficit in Outpatients With Chronic Schizophrenia With Heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test. *Arch Gen Psychiatry.* 48: 891-898.

Braff DL, Saccuzo DP, Greyer MA (1991 b). Information processing dysfunctions in schizophrenia: studies of visual backward masking, sensorimotor gating, and habituation. En Steinhauer SR, Gruzelier JH, Zubin J (Eds): *Handbook of schizophrenia; vol 5: Neuropsychology, psychophysiology and information processing*. New York. Elsevier.

Breier A, Schreiber JL, Dyer J, Pickar D (1991). National Institute of Mental Health longitudinal study of chronic schizophrenia: prognosis and predictors of outcome. *Arch Gen Psychiatry* 48: 239-246.

Brekke JS, Raine A, Ansel M, Lencz T, Bird L (1998). Neuropsychological and Psychophysiological Correlates of Psychosocial Functioning in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 23(1) : 19-28.

Brenner, H.D., Kraemer, S., Hermanutz, M., Hodel, B. (1988) Cognitive treatment in schizophrenia. En: *Schizophrenia: Models and Interventions* (eds E. Straube, K. Hahlweg) Heidelberg ,Springer.

Brenner HD, Hodel B, Roder V, Corrigan P (1992 a). Treatment of Cognitive Dysfunctions and Behavioral Deficits in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 18(1): 21-26.

Brenner HD, Hodel B, Genner R, Roder V, Corrigan PW (1992 b). Biological and Cognitive Vulnerability Factors in Schizophrenia: Implications for treatment. *Br J Psychiatry.* 161(suppl 18), 154-163.

Brenner HD, Roder V, Hodel B, Kienzle N, Reed D, Liberman RP (1994). Integrated Psychological Therapy. Toronto, Canada: Hogrefe & Huber Publishers.

Brenner HD, Hirsbrunner MA, Heimberg MA (1996). Integrated Psychological Therapy Program: Training in Cognitive and Social Skills for Schizophrenic Patients. En Corrigan PW, Yudofsky SC (Comps): *Cognitive Rehabilitation for Neuropsychiatric Disorders*. (pp329-349) Washington: American Psychiatric Press.

Brodie JD (i dotze autors més) (1984). Patterns of metabolic activity in the treatment of schizophrenia. *Ann Neurol*. 15 (Supl.) S166-S169.

Buchanan R, Holstein C, Breier A (1991). The comparative efficacy and long term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biol Psychiatr*. 36: 717-725.

Buchanan RW, Strauss ME, Kirkpatrick B, Holstein C, Breier A, Carpenter WT (1994). Neuropsychological Impairments in Deficit vs Nondeficit Forms of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 51: 804-811.

Buchsbaum MS, (i dotze autors més) (1982). Cerebral glucography with positron tomography with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatr*. 39: 251-259.

Buchsbaum MS, Haier RJ, Potkin SG, Nuechterlein K, Bracha HS, Katz M, Lohr J, Wu J, Loffenberg S, Jerabek PA, Trenary M, Tafalla R, Reynolds C & Bunney Jr WE (1992 a). Frontoestriatal disorder of cerebral metabolism in never medicated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 49, 935-942.

Buchsbaum MS, Potkin SG, Siegel BV (1992 b). Striatal metabolic rate and clinical response to neuroleptics in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 49, 966-974.

Bulbena A, Fernández de Larrinoa P, and Domínguez AI (1992). Adaptación castellana de la escala LSP (Life Scale Profile) perfil de habilidades de la vida cotidiana. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 20(2), 51-60.

Callicot JH, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FS, Duyn J, Coppola R, Goldberg TE, Weinberger DR (2000). Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex* 10(11): 1078-1092.

Carpenter WT, Heinrichs DW, Wagman AM (1988). Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: The concept. *Am J Psychiatry*. 145: 578-583.

Carter CS, Perlstein W, Ganguli R, Brar J, Mintun M, Cohen JD. (1998). Functional hypofrontality and working memory dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 155, 1285-1287.

Cassens G, Inglis AH, Applebaum PS, Gutheil TG (1990). Neuroleptics: effects on neuropsychological functioning in chronic schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 1, 477-499.

Catafau, AM, Parellada, E, Lomeña, FJ, Bernardo M, Pavía J, Ros D, Setoain J, González-Monclús E (1994). Prefrontal and Temporal Blood Flow in Schizophrenia: Resting and Activation Technetium.-99-HMPAO SPECT Patterns in Young Neuroleptic-Naive Patients with Acute Disease. *J Nucl Med*. 35: 935-941.

Catafau AM, Parellada E, Lomeña FJ, Bernardo M, Catarineu S, Pavía J, Herranz R (1998). Role of the cingulate gyrus during the Wisconsin Card Sorting Test: a single photon emission computed tomography study in normal volunteers. *Psychiatry Res-Neuroim*. 83: 67-74.

Catafau AM, Etcheberrigaray A, Pérez de los Cobos J, Estorch M, Guardia J, Flotats A, Mari M, Casas M, Carrio I (1999). Regional cerebral blood flow changes in chronic alcoholic patients induced by naltrexone. *J Nucl Med* 40, 19-24.

Chabrol H, Guell A, Bes A, Moron P (1986). Cerebral blood flow in schizophrenic adolescents. *Am J Psychiatr* 143: 130.

Chua, SE and McKenna, J (1995). Schizophrenia- a Brain Disease? A Critical Review of Structural and Functional Cerebral Abnormality in the Disorder. *Br J Psychiatry*. 166: 563-582.

Cleghorn JM, Garnett ES, Nahmias C, Firnau G, Brown GM, Kaplan R, Szechtman H & Szechtman B (1989). Increased frontal and reduced parietal glucose metabolism in acute untreated schizophrenia. *Psychiatry Res* 28, 119-133.

Condray R, Steinhauer SR, van Kammen DP, Kasperek A (1995). Working memory capacity predicts language comprehension in schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 20: 1-13.

Cornblatt BA, Lezenweger MR, Dworkin RH, Erlenmeyer-Kimling L (1992). Childhood attentional dysfunctions predict social deficits in unaffected adults at risk for schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 161(suppl 18), 59-64.

Cornblatt BA, Keilp JG (1994). Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 20, 31-46.

Corrigan PW, Green MF (1993). Schizophrenic Patients' Sensitivity to Social Cues: The Role of Abstraction. *Am J Psychiatry.* 150(4), 589-594.

Corrigan PW, Green MF, Toomey R (1994). Cognitive correlates to Social Cue Perception in Schizophrenia. *Psychiatr Res.* 53, 141-151.

Corrigan PW, Toomey R (1995). Interpersonal Problem Solving and Information Processing in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 21(3), 395-403.

Cuesta MJ, Peralta V (1995). Psychopathological Dimensions in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 21(3): 473-482.

Culver L, Kunen S, Zinkgraf S (1986). Patterns of recall in schizophrenics and normal subjects. *J Abnor Psychol*. 174, 620-623.

Delahunty A, Morice R, Frost B (1993 a). Specific cognitive flexibility rehabilitation in schizophrenia. *Psychol Med*. 23: 221-227.

Delahunty A, Morice R (1993 b). *The Frontal Executive Program. A Neurocognitive Rehabilitation Program For Schizophrenia*. 2^{na} Edició. Albury, NSW: New South Wales Department of Health. Australia.

Delahunty A, Morice R (1996). Rehabilitation of frontal/executive impairments in schizophrenia. *Aust NZ J Psychiatry*. 30: 760-767.

Docherty NM, Hawkins KA, Hoffman RE, Quilin DM, Rakfelt J, Sledge WH (1996). Working Memory, attention and communication disturbances in schizophrenia. *J Abnormal Psychol* . 105: 212-216.

Ebmeier KP, Blackwood DHR, Murray C, Souza V, Walker M, Dougall N, Moffoot APR, O'Carroll RE & Goodwin GM (1993). Single-photon emission computed

tomography with ^{99m}Tc-exametazime in unmedicated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 33, 487-495.

Ebmeier KP, Lawrie SM, Blacwood HR, Johnstone EC, Goodwin GM (1995). Hypofrontality revisited: a high resolution single photon emission computed tomography study in schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52: 452-456.

Endicott J and Spitzer R (1978). A diagnostic interview: schedule for affective disorders and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*.35: 873-844.

Farkas T, Wolf AP, Jaeger J, Brodie JD, Christman DR, & Fowler JS (1984). Regional brain glucose metabolism in chronic schizophrenia. A positron emission transaxial tomographic study. *Arch Gen Psychiatr*. 41: 293-300.

Fernández de Larrinoa P, Bulbena A, and Domínguez AI (1992). Estudio de fiabilidad, validez y consistencia interna de la escala LSP (Life Scale Profile) perfil de habilidades de la vida cotidiana. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr*.20 (2), 71-75.

Fleming K, Goldberg TE, Gold JM, Weinberger DR (1995). Verbal working memory dysfunction in schizophrenia: use of a Brown-Peterson paradigm. *Psychiatry Res*. 56: 155-161.

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

Geraud G, Arne-Bes MC, Guell A, Bess A (1987). Reversibility of hemodynamic hypofrontality in schizophrenia. *J Cerebr Blood-Flow Metab.* 7: 9-12.

Gold JM, Randolph C, Carpenter CJ, Goldberg TE, Weinberger DR (1992). The performance of patients with schizophrenia on the Wechsler Memory Scale Revised. *Clin Neuropsychologist.* 6(4): 362-373.

Goldberg TE, Weinberger DR, Berman KF, Pliskin MA, Podd MH (1987). Further Evidence for Dementia of the Prefrontal Type in Schizophrenia? A controlled Study of Teaching the Wisconsin Card Sorting Test. *Arch Gen Psychiatry.* 44, 1008-1014.

Goldberg TE, Hyde TM, Kleinman JE, Weinberger DR (1993 a). Course of Schizophrenia: Neuropsychological Evidence for a Static Encephalopathy. *Schizophr Bull.* 19(4): 797-804.

Goldberg T, Greenberg R, Griffin S, Griffin S, Gold J, Kleinmam J, Pickar D, Schulz S, and Weinberger D (1993 b). The effects of clozapine on psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 162, 43-48

Goldman-Rakic PS, Selemon (1997). Functional and Anatomical Aspects of Prefrontal Pathology in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 23(3): 437-458.

Golman RS, Axelrod BN, Tompkins LM (1992). Effect of Instructional Cues on Schizophrenic Patients' Performance on the Wisconsin Card Sorting Test. *Am J Psychiatry*. 149 (12), 1718-1722.

Green MF, Satz P, Ganzell S, Vaclav JF (1990). Teaching the Wisconsin Card Sorting Test to Schizophrenic Patients. *Arch Gen Psychiatry*. 47, 31-32.

Green MF, Satz P, Ganzell S, Vaclav JF (1992). Wisconsin Card Sorting Test Performance in Schizophrenia: Remediation of a Stubborn Deficit.. *Am J Psychiatry*. 149 (1) 62-67.

Green MF (1993). Cognitive Remediation in Schizophrenia: Is It Time Yet?. *Am J Psychiatry*. 150(2): 178-187.

Green MF (1996). What Are The Functional Consequences of Neurocognitive Deficits in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 153(3), 321-330.

Green MF, and Nuechterlein KH (1999). Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? *Schizophr Bull* 25(2), 309-311.

Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J (2000). Neurocognitive Deficits And Functional Outcome In Schizophrenia: Are We Measuring The "Right Stuff"?. *Schizophr Bull* 26(1): 119-136.

Gur RE, Resnik SM, Alavi A, Gur RC, Caroff S, Dann R, Silver FL, Saykin AJ, Chawluk JM, Kushner M & Reivich M (1989). Regional brain function in schizophrenia. I. A positron emission tomography study. *Arch Gen Psychiatry* 44, 119-125.

Gur RC, Erwin RJ, Gur RE (1991). Neurobehavioral probes for psychologic neuroimaging studies. *Arch Gen Psychiatry* 49, 409-414.

Gur RE, Mozley PD, Resnik SM, Mozley LH, Shtasel DL, Gallacher F, Arnold SE, Karp JS, Alavi A, Reivich M & Gur RC (1995 a). Resting cerebral glucose metabolism in first-episode and previously treated patients with schizophrenia relates to clinical features. *Arch Gen Psychiatry* 52, 657-667.

Gur, CG & Gur, RE (1995 b). Hypofrontality and schizophrenia: RIP. *Lancet*.345 (3): 1383-1384.

Hammer MA, Katsanis J, Iacono WG (1995). The Relationship between Negative Symptoms and Neuropsychological Performance. *Biol Psychiatry* 37: 828-830.

Haut MW, Cahill J, Cutlip WD, Stevenson, Makela EH, Bloomfield SM (1996). On the nature of Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Psychiatr Res*. 65: 15-22.

Hawton K, Shepstone B, Soper N, Reznick, L (1990). Single-Photon Emission Computerised Tomography (SPECT) in Schizophrenia. *Brit J Psychiat*. 156: 425-427.

Hayes R, McGrath JJ (2000). Cognitive rehabilitation for people with schizophrenia and related conditions: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* Vol. 41:221-2.

Heaton, RK (1981). *A Manual for the Wisconsin Card Sorting Test*, Odessa FL: Psychological Assessment Resources.

Heaton RH, Gladsjo JA, Palmer BP, Kuck J, Marcotte TD, Jeste DV (2001). Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 58: 24-32.

Heim H, Wolf S, Gothe H, and Kretschmer J (1989). Kognitive training bei schizophrenen Erkrankungen. *Psychiatrie, Neurologie und Medizinische Psychologies*. 41(6), 367-375.

Hemsley DR, Richardson P (1980). Shadowing by context in schizophrenia, *J Ner Ment Dis*. 168: 141-145.

Hemsley DR (1994). A cognitive model for schizophrenia and its possible neural basis. *Acta Psychiatr Scand*. 90(suppl 384): 80-86.

Hemsley DR (1995). La Esquizofrenia: Modelos Explicativos. En Belloch A, Sandín B y Ramos F (Comps). *Manual de Psicopatología. Vol 2.* (pp 503-533). Madrid: McGraw Hill.

Hijman R, Hulshoff PHE, Baare WFC, Talma H, van der Linden J, Kahn RS (1996). Retention in schizophrenia patients on two memory tasks. *Schizophr Res.* 18: 208.

Hodel B, Brenner HD (1994). Cognitive therapy with schizophrenic patients: conceptual basis, present state, future directions. *Acta Psychiatr Scand.* 90(suppl 384): 108-115.

Hoff AL, Riordan H, O'Donnell, Morris L, De Lisi L (1992). Neuropsychological functioning of first-episode schizophreniform patients. *Am J Psychiatry.* 149: 898-903.

Hogarty GE, Flesher S (1992). Cognitive Remediation in Schizophrenia: Proceed...with Caution!. *Schizophr Bull.* 18(1), 51-57.

Hutton SB, Puri BK, Barnes TRE, Robbins TW, Joyce EM (1996). Visuospatial memory in first episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 18: 209.

Hyde TMH, Nawroz S, Goldberg TE, Bigelow LB, Strong D, Ostrem JL, Weinberger DR, Kleinman JE (1994). Is there cognitive decline in schizophrenia? A cross-sectional study. *Br J Psychiatry.* 164: 494-500.

Ingvar DH & Franzen G (1974) Distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia. *Lancet*. 2, 1484-1486.

Jackson J (1931). *Selected Writings*, ed J Taylor. London : Hodder & Stoughton Ltd.

Jeste DV, Harris MJ, Krull A, Kuck J, McAdams LA, Heaton R (1995). Clinical and Neuropsychological Characteristics of Patients With Late-Onset Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 152(5): 722-730.

Joyce EM, Collinson SL, Crihton P (1996). Verbal fluency in schizophrenia: relationship with executive function, semantic memory and clinical alogia. *Psychol Med*. 26, 39-49.

Kahneman D (1973). *Attention and Effort*. Englewood Cliff: Prentice Hall.

Kay SR (1990). Positive-negative symptom assessment in schizophrenia: psychometric issues and scale comparison. *Psychiatr Q* 61: 163-178.

Kay SR, Fiszbein A and Opler (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13: 261-276.

Kay SR, Sevy S (1990). Pyramidal model of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 16(3): 537-545.

Keefe RSE (1995 a). The Contribution of Neuropsychology to Psychiatry. *Am J Psychiatry*. 152(1): 6-15.

Keefe RSE, Lees-Roitman SE, Harvey PD, Blum CS, DuPre RL, Prieto DM, Davidson M, Davis KL (1995 b). A pen-and-paper human analogue of monkey prefrontal activation test: spatial working memory in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 17: 25-33.

Keefe RSE, Silva S, Perkins D, Lieberman, JA (1999). The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia. *Schizophr Bull* 25, 201-222.

Kenny JT, Friedman L, Findling RL, Swales TP, Strauss ME, Jesberger JA, Schulz SC (1997). Cognitive Impairment in Adolescents With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 154(11): 1613-1615.

Kern RS, Green MF, Satz P (1992). Neuropsychological Predictors of Skills Training for Chronic Psychiatric Patients. *Psychiatr Res*. 43, 223-230.

Kern RS, Green MF, Goldstein MJ (1995). Modification of Performance on the Span of Apprehension, a Putative Marker of Vulnerability to Schizophrenia. *J Abnor Psychol*. 104(2): 385-389.

Kietzman ML, Zubin J, Steinhauer S (1984). Information processing in psychopathology. En Sarris V, Parducci A (Eds). *Perspectives in psychological experimentation: Towards the year 2000*. Hillsdale. Erlaum.

Kishimoto H (i dotze autors més) (1987). Three subtypes of chronic schizophrenia identified using ¹¹C-glucose positron emission tomography. *Psychiatr Res*. 21: 285-292.

Kohn S, Peterson R (1978). Encoding orientation and the remembering of schizophrenic young adults. *J Abnor Psychol*. 87, 303-313.

Kopelowicz A, Liberman RP, Mintz J, Zarate R (1997). Comparison of Efficacy of Social Skills Training for Deficit and Nondeficit Negative Symptoms in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 154(3), 424-426.

Kraemer S, Sulz K, Schmid R, and Lassel R (1987). Kognitive Therapie bei standardversorgten schizophrenen Patienten. *Nervenartz*. 58(2), 84-90.

Kraepelin E (1919). *Dementia praecox and paraphrenia*. Edimburgo: Livingston.

Krestchman HJ, Weinrich W (1988). *Neuroanatomía y tomografía computorizada cerebral*. Barcelona : Doyma.

Krikorian, R., Bartok, J., Gay, N. (1994). Tower of London Procedure: A Standard Method and Developmental Data. *J Clin Exp Neuropsychol*, 16: 840-850.

Kurachi M, Kobayashi K, Matsubara R, Hiramatsu, H, Yamaguchi N, Matsuda H, Maeda T & Hisada K. Regional cerebral blood flow in schizophrenic disorders. *Eur Neurol*. 24: 176-181.

Kurtz MM, Moberg PJ, Gur RC, Gur RE (2001). Approaches to cognitive remediation of neuropsychological deficits in schizophrenia: A review and meta-analysis. *Neuropsychology Review*. 11(4): 197-210.

Laatsch, L., Jobe, T., Sychra, J., Lin, Q., Blend, M. (1997) Impact of cognitive rehabilitation therapy on neuropsychological impairments as measured by brain perfusion SPECT: a longitudinal study. *Brain Injury*. 11(12): 851-863.

Landro NI (1994).Memory function in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 90(Suppl 384): 87-94.

Levin S, Yurgelun-Todd, Craft S (1989). Contributions of Clinical Neuropsychology to the study of Schizophrenia. *J Abnorm Psychology* 98(4): 341-356.

Lezak MD 1983 The Rationale of Deficit Measurement. In *Neuropsychological Assessment* (2^{on}a Edició. Pp 85-98). New York: Oxford University Press.

Liddle PF (1987). The symptoms of Chronic Schizophrenia. A Re-Examination of the Positive-Negative Dichotomy. *Br J Psychiatry* 151 : 145-151.

Liddle PF, Morris DL (1991). Schizophrenic Syndromes and Frontal Lobe Performance. *Br J Psychiatry* 158: 340-345.

Lysaker PH, Bell MB, Bloty SM (1995 a). Cognitive Deficits in Schizophrenia. Prediction of Symptom Change for Participators in Work Rehabilitation. *J Nerv Ment Dis.* 183(5), 332-337.

Lysaker PH, Bell MB, Beam-Goulet J (1995 b). Wisconsin Card Sorting Test and work performance in schizophrenia. *Psychiatr Res.* 56, 45-51.

Lysaker PH, Bell MB, Bioty SM, Zito W (1996). Performance on the Wisconsin Card Sorting Test as a predictor of rehospitalization in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* 184: 319-321.

Lysaker Ph, Bell MB, Bioty SM, Zito W (1997). Cognitive impairment and substance abuse history as predictors of the temporal stability of negative symptoms in schizophrenia. *J Ner Ment Dis.* 185: 21-26.

Lysaker PH, Bell MB, Bryson G, Kaplan E (1998). Neurocognitive function and insight in schizophrenia: support for an association with impairments in executive function but not with impairments in global function. *Acta Psychiatr Scand.* 97: 297-302.

Manoach DS, Gollub RL, Benson ES, Searl MM, Goff DC, Halpern E, Saper CB, Ranch SL (2000). Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biol Psychiatry* 48(2): 99-109.

Mateer A i Williams D (1991). Effects of frontal lobe injury in childhood. *Develop Neuropsychol.* 7: 359-376.

Mathew RJ, Wilson WH, Tant SR, Robinson L, Prakash R (1988). Abnormal resting regional cerebral blood flow patterns and their correlates in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatr.* 45: 542-549.

McKenna PJ, Mortimer AM, Hodges JR (1994). Semantic memory in schizophrenia. En David AS, Cutting JC (Eds) *Neuropsychology of schizophrenia*. Hove: Lawrence Erlbaum Ass Ltd.

Medalia A, Aluma M, Tryon W, Merriam AE (1998). Effectiveness of Attention Training in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 24(1): 147-152.

Meltzer H, Lee M, and Ranjan R (1994). Recent advances in the pharmacotherapy of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 90 (Suppl. 384), 95-101.

Metz JT, Jonhson MD, Pliskin NH, Luchins DJ (1994). Maintenance of Training Effects on the Wisconsin Card Sorting Test by Patients With Schizophrenia or Affective Disorders. *Am J Psychiatry*. 151 (1), 120-122.

Morice R (1990). Cognitive Inflexibility and Pre-frontal Dysfunction in Schizophrenia and Mania. *Br J Psychiatry*. 157: 50-54.

Morice R, Delahunty A (1996). Treatment Strategies for the Remediation of Neurocognitive Dysfunction in Schizophrenia. En Pantelis C, Nelson HE, Barnes TRE (Comps.) *Schizophrenia. A Neuropsychological Perspective*. (pp447-460). Chichester: John Wiley & Sons.

Morris RG, Ahmed S, Syed G, Toone B (1993). Neural correlates of planning ability: frontal lobe activation during the Tower of London task. *Neuropsychologia* 31, 1367-1378.

Morris RG, Rushe T, Woodruff PWR, Murray RM (1996). Planning and visuospatial working memory in schizophrenia. *Schizophr Res*. 18: 210-211.

Morrison-Stewart SL, Williamson PCC, Corning WC, Kutcher SP, Snow WG, Merskey H (1992). Frontal and non-frontal lobe neuropsychological test performance and clinical symptomatology in schizophrenia. *Psychol Med* 22: 353-359.

Navarro V, Gastó C, Lomeña F, Mateos JJ, Marcos T (2001). Frontal cerebral perfusion dysfunction in elderly late-onset major depression assessed by 99m Tc-HMPAO SPECT. *Neuroimage*, 14: 202-205.

Nuerchterlein KH, Dawson ME (1984). Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophr Bull.* 10, 160-203.

Olbrich R, Mussgay L (1990). Reduction of schizophrenia deficits by cognitive training. An evaluative study. *Eur Arch Psychiat*, 239, 366-369.

Oltmans TF, Ohayon J, Neale JM (1978). The effect of anti-psychotic medication and diagnostic criteria on distractibility in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 14: 81-91.

Pantano, P., Di Piero, V., Fieschi, C. (1992). Pattern of CBF in the rehabilitation of visuospatial neglect. *International Journal of Neuroscience*. 66: 153-161.

Parellada E, Catafau AM, Bernardo M, Lomeña F, Catarineu S, González-Monclús E (1998). The resting and activation issue of hypofrontality: A single photon emission computed tomography study in neuroleptic-naive and neuroleptic-free schizophrenic female patients. *Biol Psychiatry* 44: 787-790.

Park S, Holzman PS, Goldman-Rakic PS (1995). Spatial working memory deficits in the relatives of schizophrenics patients. *Arch Gen Psychiatry*. 52: 821-828.

Parker G, Rosen A, Emdur N, and Hadzi-Pavlov D (1991). The Life Skills Profile: psychometric properties of a measure assessing function and disability in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.*83, 145-152.

Paulman RG, Devous MD, Gregory RR, Herman JH, Jennings L, Bonte FJ, Nasrallah HA and Raese JD (1990). Hypofrontality and cognitive impairment in schizophrenia: Dinamyc single-photon tomography and neuropsychological assessment of schizophrenic brain function. *Biol Psychiatry* 27, 377-399.

Pavía J, Ros D, Catafau AM, Lomeña F, Huguet M, Setoain J (1994). 3-D Realignment of activation brain SPECT studies. *Eur J Nucl Med*, 21: 585-589.

Penadés R, Boget T, Salamero M, Catarineu S, Bernardo M (1999). Alteraciones neuropsicológicas en la esquizofrenia y su modificación. *Actas Esp Psiquiatr* 27 (3), 198-208.

Penadés R, Boget T, Lomeña F, Bernardo M, Mateos JJ, Laterza C, Pavía J, Salamero M (2000). Brain perfusion and neuropsychological changes in schizophrenic patients after cognitive rehabilitation. *Psychiatry Res-Neuroim.* 98(2), 127-132.

Penadés R, Gastó C, Boget T, Catalán R, Salamero M (2001). Deficit in schizophrenia: the relationship between negative symptoms and neurocognition. *Compr Psychiat.*, 42(1), 64-69.

Penadés R, Boget T, Lomeña F, Mateos JJ, Catalán R, Gastó C, Salamero M (2002) Could the hypofrontality pattern in schizophrenia be modified through neuropsychological rehabilitation? *Acta Psychiatr Scand.* 105: 202-208.

Penn D, Mueser K, Spaulding W, and Reed D (1995). Information processing and social competence in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 21, 269-281.

Peralta V, Cuesta MJ (1994). Psychometric properties of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res* 53: 31-40.

Riehemann S, Volz HP, Stutzer P, Suresny S, Gaser C, Garner H (2000). Hypofrontality in neuroleptic-naïve schizophrenic patients during Wisconsin card Sorting Test a fMRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251 (2): 66-71.

Roder V, Brenner HD, Hodel B, Kienzle N (1996). *Terapia Integrada de la Esquizofrenia*. Barcelona: Ariel Psiquiatría.

Rosen A, Hadzi-Pavlov D, and Parker G (1989). The Life Skills Profile: a measure assessing function and disability in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 15, 325-337.

Ruiz-Vargas JM (1987). *Esquizofrenia: un enfoque cognitivo*. Madrid: Alianza Editorial.

Rund BR, Borg NE (1999). Cognitive deficits and cognitive training in schizophrenic patients: a review. *Acta Psychiatr Scand*. 100, 85-95.

Russell AJ, Munro JC, Jones PB, Hemsley DR, Murray RM (1997). Schizophrenia and the Myth of Intellectual Decline. *Am J Psychiatry*. 154(5): 635-639.

Sabri O, Erkwoh R, Schreckenberger M, Owega A, Sass H, Buell U (1997). Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics. *Lancet*, 349: 1735-1739.

Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, Mozley PD, Mozley LH, Resnick SM, Kester BD, Stafiniak P (1991). Neuropsychological Function in Schizophrenia. Selective Impairment in Memory and Learning. *Arch Gen Psychiatry*. 48: 618-624.

Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P (1994). Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 51: 124-131.

Schoder J, Tittel A, Stockert A, Karr M (1996). Memory deficits in subsyndromes of chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 21: 19-26.

Serper MR, Harvey PD (1994). The Need to Integrate Neuropsychological and Experimental Schizophrenia Research. *Schizophr Bull.* 20(1): 1-11.

Serra-Mestres J, Gregory CA, Tandon S, Stansfield AJ, Kemp PM, McKenna PJ (2000). Simple schizophrenia revisited: a clinical, neuropsychological, and neuroimaging analysis of nine cases. *Schizophr Bull.* 26 (2): 479-493.

Servan D, Cohen JD, Steingard S (1996). Schizophrenic Deficits in the Processing of Context. *Arch Gen Psychiatry.* 53: 1105-1112.

Shakow D (1962). Segmental set: A theory of the formal psychological deficit in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 6: 1-17.

Shakow D (1979). *Adaptation in schizophrenia: the theory of segmental set*. New York: John Wiley & Sons Ltd.

Shallice T (1982). Specific impairments in planning. *Phil Trans R Soc Lond B* 298, 199-209.

Shallice T (1988). Specific impairments of planning. *Phil Trans R Soc LondB.* 298: 199-209.

Smith TE, Hull JW, Goodman M, Hedayat-Harris A, Willson DF, Israel LM, Munich RL (1999). The relative influences of symptoms, insight, and neurocognition on social

adjustment in schizophrenia and schizoaffective disorders. *J Nerv Ment Dis.* 187: 102-108.

Sohlberg MM, Mateer CA (1987). Effectiveness of an Attention-Training Program. *J Clin Exp Neuropsychol.* 9 (2) : 117-130.

Spaulding WD (1992). Design Prerequisites for Research on Cognitive Therapy for Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 18(1): 39-42.

Spaulding WD, Sullivan M, Weiler M, Reed D, Richardson C Storzbach DM (1994). Changing cognitive functioning in rehabilitation of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 90 (Suppl 384): 116-124.

Spaulding WD, Fleming SK, Reed D, Sullivan M, Storzbach D, and Lam M (1999 a). Cognitive functioning in schizophrenia: Implications for psychiatric rehabilitation. *Schizophr Bull* 25(2), 275-289.

Spaulding WD, Reed D, Sullivan M, Richardson C, and Weiler M (1999 b). Effects of cognitive treatment in psychiatric rehabilitation. *Schizophr Bull.* 25(4), 657-676.

Spence SA, Hirsch SR, Brooks DJ, Grasby PM (1998). Prefrontal cortex activity in people with schizophrenia and control subjects. Evidence from positron emission tomography for remission of "hypofrontality" with recovery from acute schizophrenia. *Bri J Psychiat,* 172: 316-323.

Spitzer RL, Williams JBW (1985). *Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID)*. New York, New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research.

Spohn H, and Strauss M (1989). Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia. *J Abnor Psychol.* 98, 367-380.

Spring BJ, Radvin L (1992). Cognitive Remediation in Schizophrenia: Should We Attempt it?. *Schizophr Bull.* 18(1), 15-20.

Storzbach DM, Corrigan PW (1996). Cognitive Rehabilitation for Schizophrenia. En Corrigan PW, Yudofsky SC (Comps) : *Cognitive Rehabilitation for Neuropsychiatric Disorders*. (pp299-328) Washington: American Psychiatric Press.

Stratta P, Mancini F, Mattei P, Casacchia M, Rossi (1994). Information Processing Strategy to Remediate Wisconsin Card Sorting Test Performance in Schizophrenia: A pilot Study. *Am J Psychiatry.* 151 (6), 915-918.

Strous RD, Cowan N, Ritter W, Javitt DC (1995). Auditory sensory (echoic) memory dysfunction in schizophrenia: use of a Brown-Peterson paradigm. *Psychiatry Res.* 56: 155-161.

Summerfelt AT, Alphs LD, Wagman AM, Funderburk FR, Strauss ME (1989). Monetary reinforcement reduces perseverative errors in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2: 74.

Summerfelt AT, Alphs LD, Funderburk FR, Strauss ME (1991). Impaired Wisconsin Card Sort Performance in Schizophrenia May Reflect Motivational Deficits. *Arch Gen Psychiatry.* 48, 282-283.

Szechtman H, Nahmias C, Garnett, Firnau G, Brown GM, Kaplan RD & Cleghorn JM (1987). Effect of neuroleptics on altered cerebral glucose metabolism in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 45, 523-532.

Tamlyn D, McKenna PJ, Mortimer AM, Lund CE, Hammomd S, Baddeley AD (1992). Memory impairment in schizophrenia: its extent, affiliations and neuropsychological character. *Psychol Med.* 22:101-115.

Tompkins L, Golman RS, Axelrod BN (1991). Modifying the Wisconsin Card Sorting Test Performance of Schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 148 (11), 1613-1614.

Tompkins LM, Goldman RS, Axelrod BN (1995). Modifiability of Neuropsychological Dysfunction in Schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 38 , 105-111.

Van de Gaag M (1992). *The results of Cognitive Training in Schizophrenic Patients.* Delft, the Netherlands: Eburon.

Van de Gaag M, Woonings F, Van den Bosch R, Appelo M, Sloof C and Louwerens J(1994). Cognitive training in schizophrenic patients: A behavioral approach based on experimental psychopathology. In: Spaulding W. ed. *Cognitive Technology in Psychiatric Rehabilitation*. Lincoln, N.E: University of Nebraska Press, pp. 139-158.

Vita A, Bressi S, Perani D, Invernizzi G, Giobbio GM, Dieci M, Garbarini M, Del Sole A & Fazio F (1995). High-resolution SPECT study of regional cerebral blood flow in drug-free and drug-naive schizophrenic patients. *Am J Psychiatr.* 152: 876-882.

Volkow ND, Wolf AP, Van Gelder P, Brodie JD, Overall JE, Cancro R & Gomez-Font F. Phenomenological correlates of metabolic activity in 18 patients with chronic schizophrenia. *Am J Psychiatr.* 144: 151-158.

Wechsler D (1990). *Escala de Inteligencia para Adultos (8ª Edició)*. Madrid, Tea.

Wechsler, D (1955). *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale*. New York: Psychological Corporation.

Wechsler, D (1987). *Manual for Wechsler Memory Scale-Revised*. New York: Psychological.

Weinberger DR, Berman KF & Zec RF (1986). Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatr.* 43: 114-124.

Weinberger D, and Lipska B (1995). Cortical maldevelopment, antipsychotics drugs and schizophrenia: A search for common ground. *Schizophr Res.* 16:87-110

Wexler BE, Anderson BA, Fulbright RK, Gore JC (2000). Preliminary evidence of improved verbal working memory performance and normalization of task-related frontal lobe activation in schizophrenia following cognitive exercises. *Am J Psychiatry* 157, 1694-1697.

Wolkin A, Sanfilippo M, Wolf AP, Angrist B, Brodie Jd, Rotrosen J (1992). Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 49: 959-965.

Wolking A, Jaeger J, Brodie JD, Wolf AP, Fowler J, Rotrosen J, Gomez-Mount F & Cancro R (1985). Persistence of cerebral metabolic abnormalities in chronic schizophrenia as determined by positron emission tomography. *Am J Psychiatry.* 142: 564-571.

Wykes T (1998). What are we changing with neurocognitive rehabilitation? Illustrations from two single cases in neuropsychological performance and brain systems as measured by SPECT. *Schizophr Res.* 34(9),77-86.

Wykes T (2000). Cognitive rehabilitation and remediation in schizophrenia. En Sharma T, arvey, P (Comps): *Cognition in Schizophrenia* . New York: Oxford University Press.

Wykes T, Sturt E, Katz R (1990). The prediction of rehabilitative succes after three years: The use of social, symptom and cognitive variables. *Br J Psychiatry*. 157, 865-870.

Wykes T, Dunn G (1992). Cognitive deficit and the prediction of rehabilitation sucess in a chronic psychiatric group. *Psychol Med*. 22, 389-398.

Wykes T, Reeder C, Corner J, Williams C and Everitt B (1999). The effects of neurocognitive remediation on executive processing in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 24, 291-308.

Wykes T, Reeder C, Corner J (2000). The prevalence and stability of an executive processing deficit, response inhibition, in people with chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 46, 241-253.

7. APÈNDIXS