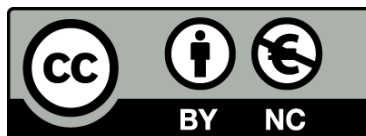




UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Neurocognición y biomarcadores inflamatorios en primeros episodios psicóticos

Bibiana Cabrera Llorca



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència [Reconeixement- NoComercial 3.0. Espanya de Creative Commons](#).

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia [Reconocimiento - NoComercial 3.0. España de Creative Commons](#).

This doctoral thesis is licensed under the [Creative Commons Attribution-NonCommercial 3.0. Spain License](#).



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

NEUROCOGNICIÓ Y BIOMARCADORES INFLAMATORIOS EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS

Tesis presentada por

Bibiana Cabrera Llorca

Para obtener el título de doctor por la Universitat de Barcelona

Dirigida por

Prof. Miquel Bernardo Arroyo

**Programa Doctorat Medicina
Facultat de Medicina i Ciències de la Salut
Universitat de Barcelona**

2017

A mi padre,
que me enseñó el amor por la lectura.

Este proyecto de investigación se ha llevado a cabo en la Unidad de Esquizofrenia Clínic (*Barcelona Clinic Schizophrenia Unit*, BCSU) del Hospital Clínic de Barcelona, dirigida por el Prof. Miquel Bernardo, y en colaboración con 15 centros clínicos españoles y un centro básico. El análisis de las muestras biológicas se ha realizado en el Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, de la Universidad Complutense de Madrid, dirigido por el Prof. Juan Carlos Leza.

Entidades financiadoras

Los estudios presentados en esta Investigación Predoctoral han sido financiados por el Instituto de Salud Carlos III – Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) (Proyecto PI08/0208 “*Interacción genotipo-fenotipo y ambiente. Aplicación a un modelo predictivo en primeros episodios psicóticos. Estudio PEPs*”, Investigador Principal: Miquel Bernardo Arroyo) y por la convocatoria intramural 2010 del Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM) (Proyecto “*Alteraciones inflamatorias en esquizofrenia: búsqueda de marcadores biológicos en primeros episodios psicóticos. Estudio FLAMM-PEPs*”, Investigador Principal: Juan Carlos Leza Cerro).

Entidades colaboradoras:

Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), Unión Europea, “Una manera de hacer Europa”; Govern de Catalunya, Secretaria d’Universitats i Recerca del Departament d’Economia i Coneixement (2014SGR441). Este trabajo se ha desarrollado (en parte) en el Centro Esther Koplowitz (Barcelona).

I- AGRADECIMIENTOS

El meu més sincer agraïment al meu director de tesi, el Prof. Miquel Bernardo, per la seva confiança i per fer de mi una investigadora científica. Estaré sempre en deute amb tu.

Gràcies a l'Anna Folch, perquè amb ella tot és més fàcil. Gràcies per treure de mi sempre un somriure.

Gracias a Alicia Durán, por su predisposición y por alentarme amorosamente todos estos años. Gracias por estar siempre ahí.

Gràcies a l'Enric Buisan, per la seva saviesa i per la seva col·laboració entusiasta. Gràcies per ser l'exemple a seguir.

Gracias a Miquel Bioque, por enseñarme a tener paciencia y por motivarme en los momentos difíciles. Gracias por compartir este largo trayecto.

Gracias a Clemente García, por su entereza y por enseñarme a ver las cosas con perspectiva. Gracias por tus valiosas sugerencias.

Gràcies a l'Eduard Parellada, pel seu recolzament i perquè he après més anglicismes amb ell que de qualsevol altre manera. Gràcies pel privilegi de cada dilluns compartit.

Gràcies a en Rafa Penadés, per les seves valioses i afectuoses recomanacions. Gràcies pel teu reforç constant.

Gracias a Ana Meseguer, por su serenidad y por su trabajo concienzudo. Gracias por cuidarnos a todos.

Gràcies a la Gisela Mezquida, pel seu carinyo i per tot el que hem compartit juntes. Gràcies per haver tingut el plaer de veure't créixer intel·lectualment i gràcies sobretot per creure en mi. Vola alt!

Gracias a Marina Garriga, por enseñarme a explicar las cosas como un cuento y por transmitirme siempre una adorable tranquilidad. Gracias por los momentos vividos.

Gràcies a la Sílvia Amoretti, per tot. Per mi va ser un regal conèixer-te i és una satisfacció immensa poder compartir amb tu el dia a dia. Gràcies per haver-me ensenyat l'amor que comporta l'amistat.

Gràcies a tots els companys que formen i han format part de la Unitat d'Esquizofrènia Clínic. Gracias a Cristina Oliveira, por su ayuda y por hacerme pensar. Gracias, maestra. Gràcies a en Pepe Bari, per trencar-me papers a l'orella per fer-me espavilar. Gracias a Alicia Valiente, por el legado de expresiones genuinas que todavía resuenan.

Mi particular agradecimiento a la Unidad de Psiquiatría y Psicología Infanto-Juvenil, especialmente a Elena de la Serna, que me enseñó a gatear en el mundo de la investigación. Te debo mucho, amiga.

Gràcies al Programa de Trastorn Bipolar, per la seva col·laboració en aquest gran projecte, y gracias también al personal del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, de la Universidad Complutense de Madrid, a su director, el Prof. Juan Carlos Leza y a sus colaboradores, por su contribución en la realización de los experimentos en el laboratorio.

Me gustaría mostrar mi agradecimiento a las decenas de investigadores implicados en este proyecto, a los 16 grupos de investigación colaboradores. Gracias especialmente al grupo del Complejo Hospitalario de Navarra, Ana Sánchez y Manuel J. Cuesta, por el apoyo que me han brindado en este trabajo.

Agraeixo enormement als pacients i familiars la seva col·laboració, perquè amb ells es va gestar i desenvolupar aquest projecte. Tot l'esforç és per vosaltres.

Quiero dar mi agradecimiento especial a mi familia, quienes sin duda han padecido como yo el desarrollo de este trabajo. Gracias, Raúl, por tu amor y por tu apoyo incondicional. Podría haberme caído al vacío sin ti. Te quiero. Gracias, Oscar, por el amor inagotable que desprendes y por la paciencia que has tenido siempre conmigo. Te adoro. Gracias, Vanessa, por ser mi pilar y por ser la persona más fuerte que conozco. Te admiro desde que nací. Y sobre todo a mis padres, soy lo que soy gracias a vosotros. Mama, lo eres todo para mí. Os amo y os amaré eternamente.

TABLA DE CONTENIDOS

I.	AGRADECIMIENTOS	7
II.	TABLA DE CONTENIDOS	9
III.	TABLAS	11
IV.	FIGURAS	11
V.	GLOSARIO	13
VI.	RESUMEN	17
VII.	PUBLICACIONES	19
1.	INTRODUCCIÓN	21
1.1	ESQUIZOFRENIA: NUEVOS CONCEPTOS.....	21
1.2	¿QUÉ SABEMOS SOBRE ESQUIZOFRENIA Y PEP?	22
1.3	MARCADORES BIOLÓGICOS EN ESQUIZOFRENIA Y PEP	30
1.4	ESQUIZOFRENIA: UNA ENFERMEDAD INFLAMATORIA	34
1.5	ESQUIZOFRENIA: UNA ENFERMEDAD COGNITIVA	40
2.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	49
2.1	ESTUDIO 1.....	49
2.2	ESTUDIO 2.....	50
3.	MÉTODOS.....	51
3.1	SUJETOS: ESTUDIOS PEPs, PEPsCog y FLAMM-PEPs.....	51
3.2	CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN	52
3.3	EVALUACIÓN CLÍNICA	53
3.4	EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA	54
3.5	RECOGIDA Y PREPARACIÓN DE MUESTRA BIOLÓGICA.....	59
3.6	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	61

4.	RESULTADOS	63
4.1	ESTUDIO 1.....	63
4.2	ESTUDIO 2.....	67
5.	ARTÍCULOS	71
6.	DISCUSIÓN.....	95
7.	FORTALEZAS	103
8.	LIMITACIONES	103
9.	CONCLUSIONES	105
10.	RESUM EN CATALÀ	107
11.	ABSTRACT IN ENGLISH	109
12.	OTRAS PUBLICACIONES.....	111
13.	REFERENCIAS	115

II- TABLAS

Tabla 1. Estimaciones del riesgo relativo para desarrollar esquizofrenia debido a factores de riesgo genéticos y ambientales.

III- FIGURAS

Figura 1. Curso y severidad de los síntomas en esquizofrenia.

Figura 2. Respuesta inflamatoria y progresión de la enfermedad en esquizofrenia.

Figura 3. Desequilibrio inflamatorio en células mononucleares de sangre periférica y plasma en una muestra de pacientes con un PEP.

Figura 4. Dominios cognitivos y correlatos funcionales en esquizofrenia.

Figura 5. Selección muestral de los estudios PEPs, PEPsCog y FLAMM-PEPs.

Figura 6. Protocolo de recolección y análisis de muestras biológicas.

Figura 7. Perfil de alteraciones cognitivas de la muestra total de pacientes y según diagnóstico, en comparación a los controles.

IV- GLOSARIO

15d-PGJ₂: 15-deoxy-Prostaglandina J₂

2-AG: 2-Araquidonilglicerol

ACP: Análisis de Componentes Principales

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

AEA: Anandamida o araquidonoiletanolamida

AINE: Antiinflamatorios No Esteroideos

ANCOVA: Análisis de Covarianza (por sus siglas en inglés, *Analysis Of Covariance*)

ANOVA: Análisis de Varianza (por sus siglas en inglés, *Analysis Of Variance*)

AP: Antipsicótico

APG: Antipsicóticos de Primera Generación

ASG: Antipsicóticos de Segunda Generación

BACS: Evaluación Breve de la Cognición en Esquizofrenia (por sus siglas en inglés, *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*)

BCSU: *Barcelona Clinic Schizophrenia Unit*

BDNF: Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (por sus siglas en inglés, *Brain Derived Neurotrophic Factor*)

C-GAS: *Children's Global Assessment Scale*

CCI: Coeficiente de Correlación Intraclase

CI: Cociente Intelectual

CIBERSAM: Centro de Investigación Biomédica en Red en Salud Mental

CMSP: Células Mononucleares de Sangre Periférica

CS: Cognición Social

COX: Ciclooxygenasa

COX-2: Ciclooxygenasa tipo 2

CPT-II: *Continuous Performance Test-II*

DAGL: Diacilglicerol Lipasa

DLPFC: Corteza Prefrontal Dorsolateral (por sus siglas en inglés, *Dorsolateral Prefrontal Cortex*)

DSM-IV: *Diagnostic and Statistical Manual, 4th edition*

EA: Psicosis Espectro Afectivo

EE: Psicosis Espectro Esquizofrenia

ELISA: *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

EuropAsi: *European Adaptation of a Multidimensional Assessment Instrument for Drug and Alcohol Dependence*

FAAH: Ácido graso amida hidrolasa (por sus siglas en inglés, *Fatty acid amide hydrolase*)

FEDER: Fondo Europeo de Desarrollo Regional

FI: Factor de Impacto

FIS: Fondo de Investigaciones Sanitarias

FLAMM-PEPs: Estudio "Inflamación y Primeros Episodios Psicóticos"

GABA: Ácido Gamma-Aminobutírico (por sus siglas en inglés, *Gamma-Aminobutyric Acid*)

GAF: *Global Assessment of Functional Scale*

HPA: Hipotálamo-Pituitario-Adrenal

ICG: Índice Cognitivo Global

IκB: Complejo Inhibitorio κB

IκBα: Complejo Inhibitorio κB alpha

IL: Interleuquina

IMC: Índice de Masa Corporal

iNOS: Óxido Nítrico Sintasa inducible (por sus siglas en inglés, *inducible Nitric Oxide Synthase*)

K-SADS-PL: *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children–Present and Lifetime version*

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

MADRS: *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*

MAGL: Monoacilglicerol lipasa

MANOVA: Análisis de Varianza Multivariante (por sus siglas en inglés, *Multivariate Analysis Of Variance*)

MATRICES: *Measurement And Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*

MCP-1: Proteína Quimioatrayente de Monocitos 1 (por sus siglas en inglés, *Monocyte Chemoattractant Protein-1*)

MSCEIT: *Mayer–Salovey–Caruso emotional intelligence test*

NAPE: N-acilfosfatidiletanolamina fosfolipasa (por sus siglas en inglés, *N-acyl phosphatidylethanolamine phospholipase*)

NFκB: Factor de transcripción Nuclear κB (por sus siglas en inglés, *Nuclear transcription Factor κB*)

NIMH: *National Institute of Mental Health*

NMDA: N-metil-D-aspartato

NO: Óxido Nítrico (por sus siglas en inglés, *Nitric Oxide*)

NO⁻²: Nitrito (por sus siglas en inglés, *Nitrite*)

OP: Otras Psicosis

PANSS: *Positive and Negative Syndrome Scale*

PAS: *Premorbid Adjustment Scale*

PEP: Primer Episodio Psicótico

PEPs: Estudio “Primeros Episodios Psicóticos”

PEPsCog: Estudio “Primeros Episodios Psicóticos y Cognición”

PGE₂: Prostaglandina E2

PORT: *Schizophrenia Patient Outcomes Research Team*

PPAR γ : Receptores Proliferadores de Peroxisomas, tipo Gamma (por sus siglas en inglés, *Peroxisome Proliferator Activated receptors, Gamma isoform*)

RPMI: *Roswell Park Memorial institute*

SCID: *Structured Clinical Interview for DSM-IM*

TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España Complutense

TAVECi: Test de Aprendizaje Verbal España Complutense, infantil

TBARS: Sustancias Reactivas del Ácido Tiobarbitúrico (por sus siglas en inglés, *Thiobarbituric Acid Reactive Substances*)

TMT-A: *Trail Making Test, Trazo A*

TMT-B: *Trail Making Test, Trazo B*

TNF: Factor de necrosis tumoral (por sus siglas en inglés, *tumor necrosis factor*)

WAIS-III: *Wechsler Adult Intelligence Scale-III*

WCST: *Wisconsin Card Sorting Test*

WISC-IV: *Wechsler Intelligence Scale for Children*

YMRS: *Young Mania Rating Scale*

V- RESUMEN

El deterioro cognitivo se considera una característica central de los trastornos psicóticos y, entre otras razones, se considera importante por su impacto en el resultado funcional. Sin embargo, la medida en que las variables sociodemográficas, clínicas y de ajuste premórbido contribuyen a las alteraciones cognitivas en el primer episodio psicótico (PEP) aún no se ha determinado. Además, multitud de variables biológicas podrían estar asociadas al deterioro cognitivo, como sugieren estudios recientes en los que la función cognitiva y los procesos inflamatorios parecen estar relacionados.

Se diseñó un estudio transversal con el objetivo de examinar el patrón y la magnitud del deterioro cognitivo en el PEP, el perfil de alteraciones cognitivas según el subtipo de psicosis y la asociación entre la función cognitiva y el ajuste premórbido, las variables clínicas y sociodemográficas y los biomarcadores inflamatorios.

En la evaluación neurocognitiva se incluyeron los dominios de atención, velocidad de procesamiento, memoria verbal y de trabajo, función ejecutiva y cognición social. Se evaluó el ajuste premórbido a lo largo de las diferentes etapas vitales (infancia, adolescencia temprana, adolescencia tardía y edad adulta). Las variables clínicas incluyeron la evaluación de los síntomas psicóticos y afectivos y a través de las variables socio-demográficas se recopilaron datos relativos a la edad, sexo, nivel educativo y nivel socio-económico. La expresión de los mediadores proinflamatorios (NF κ B, iNOS, COX-2, PGE₂, NO⁻² y TBARS) y antiinflamatorios (15d-PGJ₂, PPAR γ e I κ B α) de la principal vía inflamatoria intracelular se midió en células mononucleares de sangre periférica y plasma.

El grupo PEP mostró una alteración cognitiva global de leve a moderada en comparación a los controles, siendo la memoria verbal el dominio más afectado. Los pacientes del espectro afectivo evidenciaron mayor cociente intelectual (CI) premórbido y un rendimiento superior en función ejecutiva en comparación al grupo de esquizofrenia y otras psicosis y mostraron mejor función cognitiva global que el grupo de esquizofrenia. Un pobre ajuste premórbido junto con factores sociodemográficos y mayores dosis de antipsicótico, se relacionaron con un deterioro cognitivo generalizado y con alteraciones intelectuales premórbidas. Asimismo, los pacientes reflejaron mayor expresión de mediadores proinflamatorios y menor expresión de mediadores antiinflamatorios en comparación a los controles. En el grupo de PEP, la atención sostenida y la función ejecutiva se asociaron a los biomarcadores antiinflamatorios 15d-PGJ₂ y COX-2 respectivamente, y la clínica psicótica a la expresión de I κ B α .

En conclusión, los PEP mostraron alteraciones intelectuales premórbidas y deterioro cognitivo global asociados a un pobre ajuste premórbido, sugiriendo que los déficits del neurodesarrollo están presentes antes de la aparición de la enfermedad. Se evidenció una asociación entre biomarcadores antiinflamatorios y la cognición en PEP. En el futuro, el establecimiento de biomarcadores vinculados a la cognición podría ser útil para monitorizar el curso del deterioro cognitivo y podría ayudar a la identificación de un subgrupo de pacientes en base en estas medidas, orientando los programas de tratamiento y proporcionando herramientas para seleccionar un enfoque personalizado. La determinación de $I\kappa B\alpha$, la proteína inhibidora del factor de transcripción nuclear κB (NF κB), podría ser útil en las primeras fases para evaluar la gravedad clínica.

VI- PUBLICACIONES

El objetivo de esta Tesis Doctoral es contribuir al conocimiento de la función cognitiva y la patofisiología de los trastornos psicóticos a través del estudio de los primeros episodios psicóticos, utilizando un enfoque clínico y molecular. El propósito es estudiar las trayectorias neurocognitivas y los procesos inflamatorios como biomarcadores de la función cognitiva.

Esta Tesis Doctoral se presenta para el grado de Doctor por la Universitat de Barcelona e incluye dos estudios realizados en la *Barcelona Clinic Schizophrenia Unit* (BCSU), Hospital Clínic de Barcelona, en colaboración con 15 centros clínicos españoles y un grupo básico. El primer estudio ha sido publicado en la revista *Schizophrenia Research* (FI 2015=4.453, Cuartil 1 en el campo de la Psiquiatría en el Journal Citation Reports, Thomas Reuters) y el segundo ha sido publicado en la revista *Psychological Medicine* (FI 2015=5.491, Decil 1 en el campo de la Psiquiatría en el Journal Citation Reports, Thomas Reuters):

Premorbid adjustment and clinical correlates of cognitive impairment in first-episode psychosis. The PEPsCog Study. Manuel J. Cuesta, Ana M. Sánchez-Torres, Bibiana Cabrera, Miquel Bioque, Jessica Merchán-Naranjo, Iluminada Corripio, Ana González-Pinto, Antonio Lobo, Igor Bombín, Elena de la Serna, Julio Sanjuan, Mara Parellada, Jerónimo Sáiz-Ruiz, Miquel Bernardo and PEPs Group. *Schizophrenia Research* 2015; 164 (1-3): 65–73

Cognition and psychopathology in first-episode psychosis: are they related to inflammation? Bibiana Cabrera, Miquel Bioque, Rafael Penadés, Ana González-Pinto, Mara Parellada, Julio Bobes, Antonio Lobo, Borja García-Bueno, Juan Carlos Leza, Miquel Bernardo. *Psychological Medicine* 2016; 46 (10): 2133-44

Diversas publicaciones en las que ha participado esta doctoranda relacionadas con la investigación en primeros episodios psicóticos pueden consultarse en el apartado **OTRAS PUBLICACIONES**.

1- INTRODUCCIÓN

1.1- ESQUIZOFRENIA: NUEVOS CONCEPTOS

Vivimos una nueva etapa en la conceptualización de la esquizofrenia, lejos de la visión desalentadora y deteriorante propuesta hasta muy recientemente. El término esquizofrenia conocido hace un siglo ha variado sustancialmente a lo largo del tiempo y se han sugerido multitud de nombres alternativos, pero ninguno ha resultado satisfactorio a día de hoy (Maruta *et al.*, 2014). Las últimas décadas han sido testigo de una acumulación de conocimiento gracias a los avances de la genética, la epidemiología, la neuroimagen, y más recientemente la farmacología y la neurocognición. Existe la necesidad de integrar esta nueva información generada, lo que posibilitaría una mejor comprensión de la psicopatología y quizás un cambio en la estrategia para descubrir nuevos fármacos para su tratamiento (Insel, 2010). Sin embargo, la heterogeneidad clínica y la variabilidad de diseños de investigación, impiden obtener una visión integral de la evidencia generada. Un enfoque más fructífero es tratar de aunar los diversos campos de conocimiento para identificar grupos de entidades etiopatológicamente significativas y empíricamente comprobables en lugar de analizar aspectos específicos de la expresión clínica de la esquizofrenia (Keshavan *et al.*, 2011).

Paralelamente, se ha producido un importante cambio de paradigma hacia la intervención temprana en la esquizofrenia a partir del pródromo y los primeros episodios psicóticos (PEP) (Bernardo & Bioque, 2014; McGorry *et al.*, 2009). Debido a que el PEP se presenta en personas jóvenes e interrumpe el desarrollo educativo y social, la detección e intervención tempranas son cruciales y podrían favorecer el pronóstico a largo plazo, pero para ello se requieren herramientas diagnósticas sensibles y específicas. Además, los PEP son una excelente población para estudiar los factores de riesgo ligados al desarrollo de los trastornos relacionados con la esquizofrenia (Bernardo *et al.*, 2013) ya que permiten reducir al mínimo el impacto de potenciales factores de confusión como la duración de la enfermedad o el tratamiento antipsicótico prolongado (Bernardo & Bioque, 2014; Kapur *et al.*, 2012), factores que han sido ampliamente identificados como desencadenantes de cambios estructurales a largo plazo y que pueden explicar parte de la incongruencia de los hallazgos obtenidos hasta el momento. Para definir estas primeras etapas necesitamos precisar el fenotipo y genotipo individual: el descubrimiento de biomarcadores adecuados para el diagnóstico precoz, la monitorización de la respuesta a una intervención terapéutica o de evolución de la enfermedad y la búsqueda de indicadores cognitivos, pueden ser claves en este proceso.

1.2- ¿QUÉ SABEMOS SOBRE ESQUIZOFRENIA Y PEP?

La esquizofrenia es un trastorno complejo y multifactorial caracterizado por una amplia variación fenotípica y con patrones evolutivos que van desde una devastadora enfermedad crónica a formas multiepisódicas, con episodios de remisión y una pequeña proporción de pacientes con remisión completa. Existe una heterogeneidad significativa en la neurobiología, la manifestación clínica, el curso y la respuesta al tratamiento entre los pacientes (Lieberman *et al.*, 2006). Habitualmente, el inicio de la enfermedad se produce en la adolescencia tardía o en la edad adulta temprana e incluye síntomas positivos, negativos, afectivos y cognitivos (Van Os & Kapur, 2009). Estas manifestaciones del trastorno han variado de forma escasa a lo largo del pasado siglo y los tratamientos disponibles son sólo moderadamente eficaces. La remisión completa ocurre únicamente en un tercio de los pacientes, mientras que hasta el 80% recae durante los 5 años posteriores al primer episodio psicótico, con mayor riesgo de volverse resistentes al tratamiento (Alvarez-Jimenez *et al.*, 2009; Huber *et al.*, 2008; Insel, 2010). En los últimos 15 años ha habido un importante avance en genética molecular, neuroimagen y en la búsqueda de nuevas vías biológicas subyacentes en la esquizofrenia, aunque sin trasladarse a nuevos tratamientos todavía. En general, la etiología y patofisiología siguen siendo inciertas y por lo tanto carecemos de herramientas para un tratamiento precoz que permita mejorar el pronóstico (Tandon *et al.*, 2009).

1.2.1- EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA Y LOS PEP

Alrededor del 3% de la población general sufre algún trastorno psicótico a lo largo de la vida (Perala *et al.*, 2007). La Organización Mundial de la Salud aprueba una proporción de incidencia y prevalencia similar en los diferentes países. No obstante, trabajos recientes sugieren que existen variaciones consistentes en la incidencia de la esquizofrenia, siendo la urbanicidad, la migración y el género masculino los factores más asociados a un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad (Saha *et al.*, 2005; Tandon *et al.*, 2008). Las tasas varían hasta tres veces dependiendo de la definición del diagnóstico de esquizofrenia que sea utilizado. Una definición más estrecha, que incluya pacientes con unos criterios delimitados como la duración o la edad de inicio, tiene tasas más bajas de incidencia que una definición más general en la que se utilicen criterios menos restrictivos (Van Os & Kapur, 2009).

Los hombres muestran un peor funcionamiento premórbido, manifiestan mayor severidad de síntomas negativos y mayor deterioro cognitivo en comparación a las mujeres (Roy *et al.*, 2001), responden peor al tratamiento farmacológico y tienen un peor pronóstico general (Leung & Chue, 2000).

1.2.2- FACTORES DE RIESGO EN ESQUIZOFRENIA Y PEP

La opinión predominante sobre la genética de la esquizofrenia es que es una enfermedad heterogénea, poligénica y multifactorial (Lichtermann *et al.*, 2000) con múltiples polimorfismos genéticos, cada uno de los cuales contribuye con un pequeño efecto en la susceptibilidad a padecer la enfermedad. La evidenciada de una predisposición genética se corrobora por la existencia de familias con múltiples individuos afectados o estudios de gemelos monocigóticos (Waddington *et al.*, 2007). La heredabilidad del trastorno se estima en torno al 80%, con mayor prevalencia de patología cuanto mayor es la carga genética compartida con el familiar afectado (Sullivan *et al.*, 2003). Estos estudios sugieren que los factores de riesgos genéticos y ambientales deben ser considerados en conjunto ya que ambos son importantes en la etiología de la esquizofrenia y no parecen funcionar aisladamente (van Os *et al.*, 2014; van Os *et al.*, 2008). Una amplia variedad de factores biológicos y psicosociales específicos se han asociado con un mayor riesgo a desarrollar esquizofrenia (Tabla 1).

FACTOR DE RIESGO (FR)	RIESGO MEDIO RELATIVO A DESARROLLAR ESQUIZOFRENIA SI EL FR ESTÁ PRESENTE	REFERENCIAS
Historia familiar de esquizofrenia	2-70	Gottesman et al. (1987) Kendler et al. (1993) Sullivan et al. (2003)
Gemelos monocigóticos	50-70	
Ambos padres afectados	40-60	
Gemelos dicigóticos o parientes de 1er grado	9-18	
Parientes de 2º grado	3-6	
Parientes de 3º grado	2-3	
Cualquier variante genética específica	1.1-1.5	Allen et al. (2008)
Urbanidad	2-3	Pedersen and Mortensen (2001)
Migración	2-3	Cantor-Graae and Selten (2005)
Infección materna el el 1er o 2º trimestre o malnutrición	2-3	Penner and Brown (2007)
Nacimiento en invierno	1.1	Davies et al. (2003)
Complicaciones obstétricas y perinatales	2-3	Geddes and Lawrie (1995) Geddes et al. (1999) Byrne et al. (2007)
Uso de cannabis o estimulantes	2-3	Semple et al. (2005)
Edad paternal >35	1.5-3	Wohl and Gorwood (2007)
Género masculino	1.4	Aleman et al. (2003)

Tabla 1. Estimaciones del riesgo relativo para desarrollar esquizofrenia debido a factores de riesgo genéticos y ambientales (Adaptado de Tandon *et al.*, 2008).

Las infecciones maternas y la deficiencia nutricional durante el primer y segundo trimestre del embarazo se han asociado a un aumento del riesgo a desarrollar esquizofrenia. También se han vinculado a un mayor riesgo las complicaciones obstétricas perinatales, una edad mayor del padre o nacimiento a finales de invierno o principios de primavera. La urbanicidad y la migración se han ligado a mayor riesgo y durante la adolescencia, factores como el trauma infantil, la lesión cerebral, la separación o muerte de alguno de los padres, el uso de cannabis y el estrés social, pueden ser desencadenantes (Torrey *et al.*, 2012).

Podemos afirmar que tanto los factores genéticos como los ambientales son importantes determinantes para desarrollar esquizofrenia, pero exactamente qué exposiciones específicas y cómo la causan aún no se ha precisado.

1.2.3- NEUROBIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA Y LOS PEP

Existe evidencia de alteraciones globales en estructuras cerebrales en pacientes con esquizofrenia, con reducciones prominentes del volumen cerebral así como de la conectividad, principalmente las áreas que implican la corteza temporal medial y superior y la corteza prefrontal (Davidson & Heinrichs, 2003; Nesvag *et al.*, 2008), no atribuibles a la medicación (Gong *et al.*, 2015). Se observan reducciones de la densidad de la materia gris y anormalidades en la materia blanca así como un aumento del volumen de los ventrículos (Steen *et al.*, 2006). Estas anormalidades pueden progresar de manera temprana durante la enfermedad y parecen ser más prominentes en las formas de inicio temprano del trastorno. Hoy en día la evidencia revela que existen anomalías cerebrales antes, durante y después del inicio de un PEP (Reig *et al.*, 2010). Estas anormalidades son sutiles y con un tamaño del efecto relativamente pequeño, no específicas para el diagnóstico y parecen persistir durante el curso de la enfermedad (Keshavan *et al.*, 2008). En estudios de imagen funcional se observa una falta de activación de la corteza prefrontal dorsolateral (hipofrontalidad) (Hill *et al.*, 2004) y un patrón anormal de activación en diferentes regiones cerebrales durante la ejecución en tareas cognitivas (Davis *et al.*, 2005).

Las alteraciones neuroquímicas también han sido ampliamente descritas en esquizofrenia. La disfunción de la neurotransmisión dopaminérgica contribuye a la génesis de los síntomas psicóticos, pero la evidencia también apunta a una participación generalizada y variable de otras áreas y circuitos cerebrales, como el neurotransmisor Ácido gamma-aminobutírico (GABA, por sus siglas en inglés *gamma-Aminobutyric acid*), los sistemas colinérgico y serotoninérgico y los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) del glutamato (Lieberman *et al.*, 1987; Raedler *et al.*, 2007; Stone *et al.*, 2007). Los trastornos de la función sináptica pueden subyacer a las anormalidades de la conectividad neuronal, pero la naturaleza precisa, la ubicación y el momento de estos eventos son inciertos (Owen *et al.*, 2016).

1.2.4- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ESQUIZOFRENIA Y LOS PEP

1.2.4.1- Síntomas clínicos

Los síntomas psicóticos pueden agruparse en síntomas positivos, síntomas negativos, alteraciones neurocognitivas y síntomas afectivos (Van Os & Kapur, 2009). La publicación de la quinta edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-V) (APA, 2013) está en crecimiento entre los clínicos como nueva herramienta diagnóstica, aunque su uso no está totalmente establecido. Esta nueva edición incluye además de los síntomas mencionados el comportamiento psicomotor anormal como dominio sintomático. Aunque con algunas diferencias en los estudios, estos síntomas se han replicado ampliamente en numerosas cohortes de pacientes con esquizofrenia en los diferentes estadios, incluidos los PEP (Bernardo M *et al.*, 2010). La gravedad de los síntomas varía entre los pacientes y durante el curso de la enfermedad. Los síntomas positivos tienden a ser menos severos y los negativos más prominentes a largo plazo. Los síntomas cognitivos son generalmente estables en el tiempo, mientras que la gravedad de los síntomas del estado de ánimo varían parcialmente en asociación con los síntomas psicóticos (Tandon *et al.*, 2009).

El deterioro cognitivo es muy prevalente en pacientes con esquizofrenia, lo que ha llevado a que se proponga como criterio diagnóstico para esta enfermedad, pero su alta variabilidad y la ausencia de especificidad diagnóstica limitan su utilidad (Keefe, 2008; Tandon & Maj, 2008). Se considera una característica principal de los trastornos del espectro de la esquizofrenia y, entre otras razones, se reconoce importante por su impacto en el funcionamiento psicosocial (Green *et al.*, 2004a). En el apartado ESQUIZOFRENIA: UNA ENFERMEDAD COGNITIVA, examinaremos las alteraciones cognitivas que han sido halladas con mayor consistencia en esquizofrenia y PEP.

1.2.4.2- Inicio

La edad de inicio del trastorno es anterior en los varones en comparación a las mujeres y se asocia a mayor severidad de los síntomas psicóticos (McGrath *et al.*, 2008). Los individuos que tienen una edad de inicio del trastorno temprano (antes de los 20 años), o muy temprano (antes de los 13 años) muestran un peor funcionamiento premórbido, mayor severidad en los síntomas negativos y de desorganización, mayores déficits cognitivos y un peor pronóstico (DeLisi, 1992). Además, se considera que los casos de comienzo brusco suelen tener mejor pronóstico en comparación al inicio insidioso de los síntomas (Harrison *et al.*, 1996).

1.2.4.3- Curso clínico

La esquizofrenia se caracteriza por una trayectoria secuencial que implica diferentes fases. La primera es la llamada fase premórbida, en la que los individuos que

llegan a desarrollar esquizofrenia exhiben previamente una serie de problemas conductuales, emocionales y cognitivos, acompañados de alteraciones en la función académica y social. Estas anomalías incluyen retraso en el desarrollo motor, disfunción atencional, déficits en el lenguaje receptivo, bajos logros académicos, aislamiento social e indiferencia emocional (Schenkel & Silverstein, 2004).

Una baja función premórbida se asocia con una edad temprana de aparición de la psicosis y mayor gravedad de los síntomas cognitivos (Jeppesen *et al.*, 2008; MacBeth & Gumley, 2008; Schmael *et al.*, 2007). No obstante, los síntomas premórbidos no están presentes en todos los pacientes ni son específicos de aquellas personas que posteriormente desarrollan esquizofrenia. El período de tiempo posterior a la fase premórbida y que precede al inicio de la psicosis ha sido descrito como la fase prodrómica, caracterizada por síntomas positivos atenuados así como otros signos clínicos incluyendo alteraciones cognitivas, síntomas negativos, síntomas del estado de ánimo y deterioro funcional (Riecher-Rossler & Rossler, 1998; Schultze-Lutter, 2009). El pródromo puede durar desde meses hasta años, con una media alrededor de 5 años (Hafner & an der Heiden, 1999; Klosterkotter *et al.*, 2008). El primer episodio psicótico anuncia el inicio formal de la esquizofrenia, el periodo inicial de la enfermedad generalmente marcado por exacerbaciones y remisiones, con síntomas psicóticos que se resuelven en mayor o menor medida entre estos episodios y que pueden variar entre los pacientes y a lo largo del curso de la enfermedad (Andreasen *et al.*, 2005; Haro *et al.*, 2008). Finalmente sobreviene una fase estable, cuando los síntomas psicóticos son menos prominentes y los síntomas cognitivos y negativos son cada vez más predominantes (Figura 1).

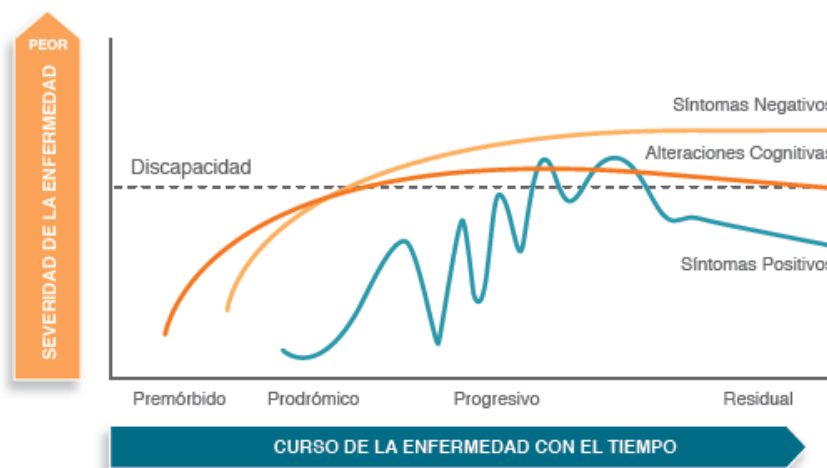


Figura 1. Curso y severidad de los síntomas en esquizofrenia. Se observa la aparición temprana de la alteración cognitiva, posteriormente los síntomas negativos y de forma más tardía la sintomatología positiva (Adaptado de(Cornblatt *et al.*, 2003).

La recuperación puede ocurrir en cualquier etapa de la enfermedad (Harding *et al.*, 1987) y en contra de la perspectiva original Kraepeliniana de un deterioro progresivo, una proporción de individuos con esquizofrenia mejora sustancialmente.

Se han identificado factores de buen pronóstico entre los que se incluyen una edad de inicio de la enfermedad tardía, un buen funcionamiento premórbido, una función cognitiva superior, ausencia de abuso de sustancias y género femenino (Austin *et al.*, 2014). Se reconoce que la duración del período no tratado desde la aparición de la psicosis, es decir, el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas psicóticos hasta el primer tratamiento para la psicosis, puede afectar negativamente al pronóstico (Cotter *et al.*, 2016) y que las recaídas marcarán un peor pronóstico (Huber *et al.*, 2008).

1.2.5- PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA Y LOS PEP

Diferentes factores farmacológicos y enfoques de prevención y tratamiento psicosociales podrían ser más útiles en las diferentes etapas de la enfermedad. Y aunque diversos procesos fisiopatológicos parecen ser relevantes según el período, los tratamientos actuales no varían sustancialmente durante el curso de la enfermedad. La demarcación imprecisa entre las diversas fases de la esquizofrenia puede dificultar el desarrollo de técnicas específicas de tratamiento.

Las intervenciones en la fase premórbida deben ir orientadas al reconocimiento precoz de los factores de riesgo y a la prevención de la enfermedad. En la fase prodrómica, la prevención puede ser posible mediante el tratamiento de los síntomas sub-umbrales, que reducirían el riesgo a desarrollar psicosis. Con el inicio de la sintomatología psicótica, el objetivo sería la identificación e intervención temprana, lo que podría evitar la progresión de la enfermedad y limitar el deterioro social. Durante las etapas posteriores de la enfermedad, los objetivos de la terapia deberían incluir la reducción óptima de la psicopatología y la posible reversión de la patología cerebral (Tandon *et al.*, 2010).

Los antipsicóticos (AP) son efectivos en la reducción de síntomas generales y en el riesgo de recaídas en fases tempranas de la esquizofrenia y trastornos relacionados (Alvarez-Jimenez *et al.*, 2009), actuando principalmente sobre los síntomas positivos y de desorganización. Los AP tienen diferencias relativamente menores en cuanto a eficacia, con la excepción de la clozapina en pacientes refractarios al tratamiento. Sin embargo, difieren sustancialmente en su perfil de efectos secundarios, según sean Antipsicóticos de Primera Generación (APG) o Antipsicóticos de Segunda Generación (ASG). Los segundos tienen menos probabilidades de causar síntomas extrapiramidales, aunque parecen asociarse a mayores efectos metabólicos (Leucht *et al.*, 2013), con variabilidad individual y entre los diferentes agentes. Sin embargo, la farmacoterapia

sola produce una mejora limitada en los síntomas negativos, la cognición, el funcionamiento psicosocial y la calidad de vida. Además, muchos pacientes siguen padeciendo síntomas positivos persistentes y recaídas, principalmente cuando no se adhieren al tratamiento prescrito. Aquellos que se benefician del tratamiento conjunto farmacológico y cognitivo-conductual, mejoran sustancialmente el funcionamiento socio-familiar y la calidad de vida (Kern *et al.*, 2009).

Las recomendaciones de un abordaje psicosocial se mantienen en todas las guías actuales de tratamiento de la esquizofrenia para manejar síntomas positivos y negativos que persisten a pesar del tratamiento farmacológico. Entre estas intervenciones, recomendadas por la guía americana PORT (*Schizophrenia Patient Outcomes Research Team*) (Dixon *et al.*, 2009) se incluyen: psicoeducación, terapia cognitivo-conductual, rehabilitación cognitiva, entrenamiento en habilidades, tratamiento comunitario y apoyo al empleo.

La psicoeducación nace con el objetivo de informar y educar a pacientes y familiares sobre la enfermedad, proporcionando información específica acerca de la misma. Se ayuda al paciente a desarrollar nuevas estrategias para afrontar los problemas que se derivan de la enfermedad, como la necesidad de cumplimiento farmacológico. Mediante el entrenamiento en técnicas específicas, se ayuda a los pacientes a resolver problemas concretos y a identificar los factores estresantes y los síntomas que avisan de una recaída. Trata la enfermedad desde un punto de vista multidimensional, incluyendo factores sociales, biológicos y farmacológicos. Su objetivo es mejorar la calidad de vida del paciente y de los cuidadores creando ambientes con muy bajo nivel de estrés, disminuyendo la carga familiar y la probabilidad de recaída. Parece ser que los pacientes con trastorno bipolar logran mayor beneficio en comparación a aquellos con esquizofrenia, con menor número de recaídas y mayor tiempo en presentarlas (Colom *et al.*, 2003; Lincoln *et al.*, 2007).

El tratamiento cognitivo-conductual es una intervención psicológica encaminada a mejorar las alteraciones cognitivas, afectivas, de comunicación y perceptuales que presentan las personas con esquizofrenia. Este tipo de intervención permite al paciente reevaluar las creencias y percepciones que acompañan a la sintomatología y ayuda a establecer relaciones entre los sentimientos, los pensamientos y las conductas ligadas a estos síntomas mediante estrategias de afrontamiento. Se enseña al paciente a desarrollar alternativas más realistas al delirio y pensamiento paranoide y a desarrollar atribuciones no estresantes para las alucinaciones. Los efectos beneficiosos de la terapia cognitivo-conductual vienen avalados por diversos estudios en los que se concluye que este tipo de intervenciones mejora la evolución de la enfermedad frente al mero apoyo o tratamiento convencional, sin embargo, el tamaño del efecto oscila entre leve y moderado (Kern *et al.*, 2009).

La rehabilitación cognitiva se define como una intervención focalizada en los niveles más básicos de las funciones cognitivas (atención, memoria y funciones ejecutivas), que tiene como finalidad mejorar el rendimiento de dichas funciones específicas con el objetivo último de mejorar la capacidad funcional del individuo. Mejorar el funcionamiento cognitivo, permite un aumento de la autonomía personal y una mejoría del funcionamiento psicosocial de los pacientes con esquizofrenia. Se recomienda aplicar la terapia de rehabilitación cognitiva en sus diversas modalidades como técnica que mejora el funcionamiento cognitivo y el nivel de funcionalidad general (Wykes *et al.*, 2011).

El entrenamiento en habilidades sociales pretende modificar la conducta desadaptativa y enseñar nuevas estrategias de afrontamiento ante situaciones sociales. Suelen orientarse hacia las necesidades específicas de cada paciente, como el manejo de la medicación, actividades de ocio, vida autónoma y utilización de servicios públicos, entre otros. También pueden orientarse al desarrollo de habilidades para mejorar las relaciones sociales, incluyendo habilidades de inicio y mantenimiento de conversaciones, fomentar nuevas amistades, ampliar el círculo de relaciones, expresar sentimientos negativos y positivos, etc., normalmente mediante técnicas de modelado y *role playing*. En el entrenamiento en resolución de problemas se enseña al paciente a identificar y resolver problemas de la vida diaria mediante el desglose del problema en pasos y alternativas, escoger la mejor opción, ponerla en práctica y autoevaluarse hasta hallar la mejor solución. Se ha observado que este tipo de entrenamiento tiene un efecto moderado en la mejora de las competencias sociales, la sintomatología general y reduce el número de recaídas (Dixon *et al.*, 2009).

En la mayoría de los casos, las personas con esquizofrenia tienen dificultades para acceder al empleo debido en gran parte al estigma social que provoca la enfermedad mental. Los programas de rehabilitación laboral están dirigidos a pacientes que viven en la comunidad, no institucionalizados, que poseen un nivel suficiente de estabilidad psicopatológica, para darles apoyo en el desarrollo de itinerarios de inserción laboral. Esta modalidad de rehabilitación psicosocial depende en gran medida de los recursos y servicios de inserción laboral y de trabajo existentes en un determinado contexto. La investigación apoya el beneficio de este tipo de intervención en pacientes con esquizofrenia (Dixon *et al.*, 2009).

Todo lo expuesto subraya la necesidad de cuidados desde una perspectiva multimodal, incluyendo terapias psicológicas como tratamiento adjunto a la medicación antipsicótica para aliviar los síntomas, mejorar la adherencia, el funcionamiento social y la calidad de vida.

1.3- MARCADORES BIOLÓGICOS EN ESQUIZOFRENIA Y PEP

1.3.1- BIOMARCADORES DE RIESGO, DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS EN ESQUIZOFRENIA Y PEP

Algunos hallazgos biológicos se han propuesto como posibles test en psiquiatría clínica, pero ninguno se utiliza de forma rutinaria en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos mentales. Los avances en genética, neuroimagen, biología molecular y el surgimiento de nuevas tecnologías podrían conducirnos a un sistema de clasificación y diagnóstico psiquiátrico con apoyo biológico. Pero para conseguir test biológicos válidos se necesitan importantes descubrimientos fisiológicos básicos que permitan esclarecer las múltiples fisiopatologías de la esquizofrenia.

El término "biomarcador" se refiere a una amplia subcategoría de muestras médicas (datos analíticos o de imagen) que pueden ser reproducibles y medidos de forma precisa (Strimbu & Tavel, 2010). En función del momento en que se han descrito, los biomarcadores pueden clasificarse en biomarcadores de riesgo, de diagnóstico o de respuesta al tratamiento. El estudio de los individuos de alto riesgo a desarrollar psicosis es útil para poder encontrar biomarcadores de riesgo apropiados para predecir la predisposición biológica de transición a psicosis, pudiendo incluso ayudar a prevenir la aparición de la enfermedad. La búsqueda de marcadores de diagnóstico y de respuesta terapéutica, que sean objetivos y fáciles de medir, puede dar lugar a un diagnóstico temprano. El establecimiento de biomarcadores tan pronto como sea factible después del inicio de la enfermedad facilitaría la intervención precoz y por tanto, permitiría mejorar el pronóstico (Tandon *et al.*, 2009). Los biomarcadores posibilitan cuantificar el estado de la enfermedad o la respuesta al tratamiento, son útiles como indicadores de gravedad y podrían ser valiosos para caracterizar de una forma más precisa las diferentes fases de la esquizofrenia, mediante la identificación de biomarcadores de estado. La estandarización en el uso de biomarcadores podría ayudar a estratificar las distintas subpoblaciones de pacientes con esquizofrenia, diferenciando el curso clínico y optimizando un tratamiento personalizado.

Pese a que en la actualidad se han propuesto más de 300 biomarcadores diagnósticos y terapéuticos en esquizofrenia, pocos se han llevado con utilidad a la práctica clínica debido a la heterogeneidad clínica de las muestras y a la variabilidad en los diseños de investigación. Chan *et al* (2011) describen la identificación de 273 biomarcadores sanguíneos en esquizofrenia, entre los que se incluyen factores neurotróficos como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés *Brain Derived Neurotrophic Factor*), hormonas como la prolactina y la insulina o procesos inmunes e inflamatorios, como las interleuquinas 2 (IL-2) y 6 (IL-6) entre los más replicados (Chan *et al.*, 2011). Estudios de genética indican algunas alteraciones

inmunológicas en esquizofrenia, incluyendo genes relacionados con la actividad inmune o inflamatoria como factores de riesgo para este trastorno (Shi *et al.*, 2009). Los biomarcadores más comúnmente hallados en los estudios de neuroimagen estructural muestran disminuciones del volumen de materia gris y anomalías en la materia blanca así como un aumento del volumen de los ventrículos (Steen *et al.*, 2006; Vita *et al.*, 2006). Los estudios en PEP nunca o mínimamente medicados, parecen indicar que las alteraciones estructurales más robustas que pueden constituir biomarcadores de esquizofrenia son disminuciones en sustancia gris en regiones temporoinsulares y del cíngulo anterior (Fusar-Poli *et al.*, 2012). A nivel de neuroimagen funcional, la mayoría de estudios realizados hasta el momento, han reportado hipoactivación en el córtex prefrontal dorsolateral (DLPFC, por sus siglas en inglés *Dorsolateral Prefrontal Cortex*) en sujetos con un primer episodio psicótico en tareas que evalúan la función cognitiva (Boksman *et al.*, 2005; MacDonald *et al.*, 2005). Por ello, se ha sugerido que una hipofrontalidad en el DLPFC puede ser una característica específica de esquizofrenia con entidad constitutiva de biomarcador (Fusar-Poli *et al.*, 2007). Ciertas alteraciones estructurales en la sustancia gris, concretamente alteraciones que permiten inferir un menor grado de girificación cortical, se han relacionado con una peor evolución clínica inicial en esquizofrenia y una mala respuesta al tratamiento (Palaniyappan *et al.*, 2013). También disminuciones de volumen en el giro hipocampal se han asociado a peor respuesta a los 6 meses de tratamiento tras un primer episodio psicótico (Bodnar *et al.*, 2011). Sin embargo, los hallazgos en neuroimagen actual todavía presentan limitaciones para poder ser considerados biomarcadores debido a la heterogeneidad de la propia patología y de los diseños de investigación, lo que dificulta la identificación de marcadores claros de enfermedad. Por otro lado, varios endofenotipos neurofisiopatológicos que miden la actividad cerebral, principalmente mediante técnicas de electroencefalografía, se han propuesto como posibles biomarcadores para predecir la conversión a psicosis, la respuesta al tratamiento o para monitorizar la progresión de la enfermedad (van Tricht *et al.*, 2014). No obstante, aunque los resultados son prometedores, se necesitan más estudios que corroboren estos hallazgos.

El diagnóstico clínico, complementado con la identificación de biomarcadores o test cognitivos que sean capaces de estratificar una amplia variedad de fenotipos en subgrupos homogéneos para el tratamiento, podría ayudar al desarrollo de nuevas y diferentes formas de intervención personalizadas. Así, después de establecer un diagnóstico a través de los sistemas convencionales, los pacientes podrían ser estratificados mediante biomarcadores que predijeran el pronóstico o sugirieran diferentes tratamientos (Kapur *et al.*, 2012).

1.3.2- BIOMARCADORES DE NEUROCOGNICIÓN EN ESQUIZOFRENIA Y PEP

El estudio de biomarcadores de la función cognitiva ha aumentado en los últimos años en el campo de las neurociencias. Y si en esquizofrenia y trastornos relacionados resulta de especial relevancia un mayor conocimiento sobre la fisiología de la cognición, dada la dimensión nuclear que alcanza el deterioro cognitivo, mayor es la importancia que se otorga en los PEP. Un tratamiento inadecuado o tardío en el inicio de la psicosis podría llevar a alteraciones cognitivas y por tanto, empeorar el funcionamiento (Green *et al.*, 2004a). Es bien sabido que las alteraciones cognitivas están presentes incluso en fases premórbidas de la enfermedad y que pueden constituir un factor de riesgo para desarrollar esquizofrenia (Khandaker *et al.*, 2011), por lo que actuar sobre dominios cognitivos específicos podría ser útil para demorar, incluso prevenir, la aparición de la patología en el futuro. Este hecho resalta la importancia de desarrollar estrategias para la detección y validación de biomarcadores de neurocognición en fases iniciales de la enfermedad. De este modo, la genética molecular, el análisis de plasma y líquido cefalorraquídeo, y la neuroimagen estructural y funcional han sido consideradas áreas de interés y prometedoras en la investigación centrada en biomarcadores (Oertel-Knochel *et al.*, 2011). Se han descrito numerosos biomarcadores asociados a la disfunción cognitiva en esquizofrenia, como son factores neurotróficos, hormonas o procesos inflamatorios (Penades *et al.*, 2015), determinando que estos marcadores podrían ayudar a dilucidar la progresión de la patogénesis y proporcionar dianas candidatas para estrategias terapéuticas más óptimas. Sin embargo, aunque en investigación se han identificado posibles biomarcadores asociados a la función cognitiva, la heterogeneidad clínica de la población estudiada y la variabilidad metodológica de los estudios no ha permitido establecer biomarcadores de forma precisa.

Entre los factores neurotróficos relacionados con la cognición, se incluye el BDNF, una neurotrofina que puede ser determinada en líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre, y que regula la supervivencia, la diferenciación y el crecimiento neuronal durante el desarrollo cerebral (Numakawa *et al.*, 2010). Tiene importantes implicaciones en la neurogénesis y la neuroplasticidad y está implicada en procesos cognitivos superiores como el aprendizaje y la memoria (Bekinschtein *et al.*, 2008). En pacientes con esquizofrenia se ha demostrado una alteración de la regulación del BDNF en regiones cerebrales implicadas en el funcionamiento cognitivo, como el hipocampo, regiones frontales y ganglios basales (Weickert *et al.*, 2003; Wong *et al.*, 2010). En estudios genéticos, el efecto del polimorfismo Val66Met del BDNF en la cognición se ha reportado ampliamente en la literatura, tanto en población sana como en individuos con esquizofrenia (Ahmed *et al.*, 2015), lo que sugiere que podría ser un potencial candidato como biomarcador del estado cognitivo. Las consecuencias de una posible reducción de los niveles de BDNF en pacientes con esquizofrenia podrían

reflejar el impacto que dicho factor tiene sobre la función cognitiva. El conocimiento sobre cómo el genotipo del BDNF afecta a la presencia de síntomas cognitivos y a su severidad así como a la respuesta terapéutica, representa una oportunidad para desarrollar nuevos tratamientos para la práctica clínica.

En relación a las hormonas, se ha encontrado una notable asociación con la función cognitiva. Las hormonas sexuales pueden atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica, y los receptores para este tipo de hormonas son abundantes en áreas cerebrales importantes para la regulación de las emociones, la cognición y la conducta (por ejemplo, córtex cerebral e hipocampo). Cambios en los niveles hormonales sexuales se han asociado a una amplia variedad de síntomas tanto en hombres como en mujeres con esquizofrenia. Las diferencias de género en la severidad y el curso, son sugestivas de una influencia hormonal en la patofisiología de la esquizofrenia. Algunos estudios sugieren que bajos niveles de testosterona se asocian a la clínica psicótica tanto en fases prodrómicas como en fases más avanzadas de la enfermedad (Akhondzadeh *et al.*, 2006) y a las alteraciones cognitivas en esquizofrenia (Moore *et al.*, 2013). Parece ser que existirían anomalías en la señal de las hormonas sexuales en el córtex prefrontal y el hipocampo, lo que influenciaría en la posible aparición de los síntomas cognitivos centrales relacionados con la enfermedad.

El cortisol, una hormona esteroide liberada por el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) en respuesta a situaciones de estrés, también se ha asociado a la función cognitiva. Niveles elevados de cortisol en pacientes con un PEP se han relacionado con una reducción del volumen hipocampal (Mondelli *et al.*, 2010) y una falta de respuesta de esta hormona al despertar con las alteraciones cognitivas, de manera más pronunciada en memoria verbal y velocidad de procesamiento (Aas *et al.*, 2011). Estos datos sustentan la hipótesis de que el eje HPA podría tener un rol modulador en la función cognitiva en pacientes con psicosis.

El estudio de la prolactina y su potencial relación con la función cognitiva ha incrementado en los últimos años. En una investigación reciente en la que se comparan individuos con psicosis temprana, sujetos de alto riesgo a desarrollar psicosis y controles sanos, los niveles elevados de prolactina se asociaron con dificultades en velocidad de procesamiento en el grupo de psicosis temprana y alto riesgo, independientemente del tratamiento antipsicótico recibido (Montalvo *et al.*, 2014). Estos datos apuntan a que la prolactina podría ser considerada como un biomarcador asociado a la velocidad de procesamiento en sujetos con psicosis en las primeras fases de la enfermedad. Sin embargo, se requiere de estudios que sustenten esta afirmación (Ichioka *et al.*, 2012; Moore *et al.*, 2013).

La literatura previa evidencia que la esquizofrenia se asocia con la diabetes y con una regulación defectuosa de la glucosa y aunque la medicación antipsicótica puede

contribuir a los índices elevados de diabetes en esquizofrenia, ciertos estudios muestran esta condición médica también en pacientes con un PEP sin haber recibido tratamiento antipsicótico (Kirkpatrick *et al.*, 2012). Las deficiencias en la regulación de la glucosa resultan especialmente relevantes para el aprendizaje y la memoria y se han relacionado con la cognición en esquizofrenia y trastornos relacionados, particularmente con la memoria declarativa. En la revisión de Stone y Hsi (Stone & Hsi, 2011) se evidencia que la memoria declarativa y las regiones implicadas en ella en esquizofrenia son sensibles a los efectos de la glucosa circulante. Por tanto, parece ser que la insulina podría jugar un papel como biomarcador de estado cognitivo o de respuesta a intervenciones terapéuticas.

Finalmente, la literatura reciente sugiere que la esquizofrenia y trastornos relacionados se asocian a procesos inmunes e inflamatorios (Zajkowska & Mondelli, 2014). Un meta-análisis reciente revela la existencia de una disregulación proinflamatoria en esquizofrenia y sugiere que diversas citoquinas implicadas en estos procesos deben ser foco de atención para nuevas investigaciones con la finalidad de definir marcadores biológicos de progresión y curso del trastorno (Upthegrove *et al.*, 2014). La investigación actual también asocia marcadores inflamatorios con la función cognitiva en la esquizofrenia, lo que sugiere que la presencia de inflamación está asociada a un peor rendimiento cognitivo (Ribeiro-Santos *et al.*, 2014). En el siguiente apartado trataremos la asociación descrita recientemente entre los biomarcadores inflamatorios y la esquizofrenia, en particular con los procesos neurocognitivos.

El objetivo último de la identificación de biomarcadores debe ser el desarrollo de estrategias que permitan la adecuada estratificación de los pacientes, predecir el curso del trastorno y la respuesta al tratamiento.

1.4- ESQUIZOFRENIA: UNA ENFERMEDAD INFLAMATORIA

En la última década, el concepto tradicional de esquizofrenia ha sido reformulado y hoy en día es considerado no sólo como una enfermedad mental sino como un trastorno heterogéneo con un impacto multisistémico, además de su expresión psiquiátrica (Kirkpatrick, 2009). No obstante, y aunque la literatura reciente ha crecido exponencialmente, seguimos sin dilucidar la etiología de la enfermedad.

La literatura reciente sugiere que los trastornos mentales graves están asociados con procesos inflamatorios (Felger & Lotrich, 2013), principalmente en la esquizofrenia y trastornos relacionados (Leza *et al.*, 2015; Zajkowska & Mondelli, 2014). La inflamación es el primer mecanismo de defensa del sistema inmune, se activa frente a infecciones y otros daños fisiológicos como afecciones en el tejido o el estrés y se

asocia a consecuencias oxido-nitrosativas. Es un mecanismo adaptativo que permite al organismo hacer frente a diversas amenazas, pero bajo condiciones patológicas y duraderas, el mantenimiento de esta respuesta inflamatoria podría ser perjudicial. La regulación de todo el proceso implica mecanismos complejos de contrabalanceo endógeno que controlan los efectos potencialmente nocivos de los mediadores inflamatorios (Meyer, 2011). El estrés oxidativo o nitrosativo es el desequilibrio entre ciertos componentes intracelulares necesarios para luchar contra patógenos y la capacidad del sistema biológico para reparar el daño producido. Un exceso de estas moléculas tiene consecuencias perjudiciales en proteínas y puede afectar la estructura y función de la membrana celular, dado que los lípidos son los componentes principales de dichas membranas (Halliwell & Chirico, 1993). Las sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS, por sus siglas en inglés *thiobarbituric acid reactive substances*) son producto de la peroxidación lipídica, indicativas del daño producido por el estrés oxidativo. En este contexto, aumenta el interés en el estudio de las alteraciones inmunes/inflamatorias y las consecuencias asociadas como mecanismos patofisiológicos clave involucrados en la esquizofrenia, planteando el sistema inmune y los procesos inflamatorios como posibles explicaciones etiológicas para la psicosis.

La evidencia indica algunas alteraciones inmunológicas en esquizofrenia, incluyendo genes relacionados con los procesos inmunes e inflamatorios como factores de riesgo para desarrollar la patología (Benros *et al.*, 2011). Numerosos estudios han informado de una activación de la respuesta inflamatoria en los sistemas periférico y central en la esquizofrenia, con un aumento de las citoquinas implicadas en su regulación (Miller *et al.*, 2011). Las citoquinas son importantes mediadoras en la modulación de los sistemas nervioso central e inmune (Miller *et al.*, 2011). También se han descrito niveles elevados en plasma de la prostaglandina E₂ (PGE₂), un mediador inflamatorio producto de la isoforma 2 de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2) y un incremento de la actividad de ésta (Das & Khan, 1998).

En las etapas iniciales de la enfermedad, en el PEP, también se ha demostrado que los pacientes exhiben una actividad antiinflamatoria alterada que influye en los procesos inflamatorios progresivos (García-Bueno *et al.*, 2013; Martínez-Gras *et al.*, 2011; Meyer *et al.*, 2011). Meyer *et al.* (2011) ilustran un modelo hipotético sobre la posible relación entre cambios en la respuesta inflamatoria y la progresión de la enfermedad en la esquizofrenia. En las etapas tempranas de la enfermedad podría existir un aumento de la actividad proinflamatoria, incluyendo la fase prodrómica y la aparición de síntomas psicóticos. El subsiguiente aumento de la actividad antiinflamatoria puede ser una respuesta compensatoria al estímulo inicial proinflamatorio y podría contribuir a la resolución de los episodios psicóticos y a mejorar la actividad proinflamatoria anormal (Fig. 2a). El incremento de la actividad antiinflamatoria inducida farmacológicamente por administración de agentes antiinflamatorios primarios durante la fase

temprana de la enfermedad puede atenuar el aumento de la actividad proinflamatoria y la progresión hacia una enfermedad psicótica (Fig. 2b). Una reducción de la capacidad para aumentar la respuesta antiinflamatoria durante la fase temprana de la enfermedad puede facilitar la elevación gradual de la actividad proinflamatoria y puede aumentar la gravedad y la duración de los síntomas (Fig. 2c).

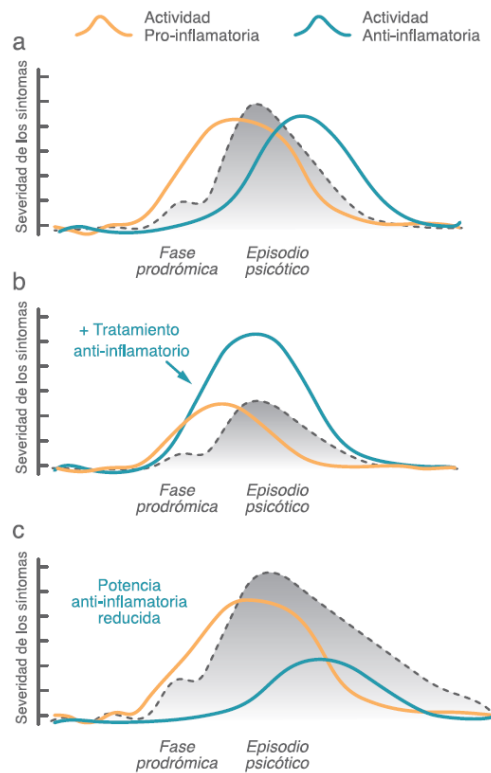


Figura 2: Respuesta inflamatoria y progresión de la enfermedad en esquizofrenia (Adaptado de Meyer *et al.*, 2011).

Una de las principales vías proinflamatorias intracelulares es la que se desencadena por la activación del factor de transcripción nuclear kappa B (NFkB, por sus siglas en inglés *nuclear transcription factor κ B*). Diversos estímulos activan una serie de rutas multienzimáticas que causan la degradación de su complejo inhibitorio kB (I κ B) (Madrigal *et al.*, 2002) por lo que NFkB se transloca al núcleo y activa secuencias específicas de ácido desoxirribonucleico (ADN) que codifican enzimas proinflamatorias, como la forma inducible de óxido nítrico sintasa (iNOS, por sus siglas en inglés *inducible nitric oxide synthase*) y la COX-2. Esta sobreactivación de las enzimas puede producir acumulación de los mediadores oxidativos y nitrosativos (como la PGE₂ y el nitrito NO₂⁻, por sus siglas en inglés *Nitrite*), dañando las defensas endógenas antioxidantes y causando deterioro celular por la peroxidación lipídica de las membranas. Mecanismos endógenos de contrabalanceo tienen lugar cuando aparece un estímulo inflamatorio o inmune, como la acción de los receptores proliferadores de peroxisomas tipo gamma (PPAR γ , por sus siglas en inglés *peroxisome proliferator activated*

receptors, gamma isoform) (Kapadia *et al.*, 2008) activados por la prostaglandina 15-desoxi-PGJ₂ (15d-PGJ₂), un producto derivado de la COX. Estos receptores nucleares actúan como factores de transcripción ligando-dependientes que se unen al ADN en regiones específicas y regulan la expresión de los genes proinflamatorios (García-Bueno *et al.*, 2005; Kapadia *et al.*, 2008). Se expresan en la mayoría de células inmunes cerebrales y periféricas (Heneka & Landreth, 2007) y parecen ser potenciales candidatos terapéuticos para el tratamiento de diversas condiciones patológicas, incluyendo situaciones relacionadas con el estrés (Feinstein, 2003; García-Bueno *et al.*, 2008). Así, la vía 15d-PGJ₂/PPAR γ , involucrada en la regulación del proceso inflamatorio, podría ser no sólo un potencial biomarcador sino una diana terapéutica para el tratamiento de los trastornos neurológicos/neuropsiquiátricos en los que los procesos inflamatorios están implicados (García-Bueno *et al.*, 2013). García-Bueno *et al* (2013) encuentran una disregulación de las vías pro-/antiinflamatorias en células mononucleares de sangre periférica (CMSP) en PEP, acentuada en etapas patológicas más tardías (García-Bueno *et al.*, 2014). Un notable hallazgo de este estudio fue que el mediador antiinflamatorio 15d-PGJ₂ podría utilizarse como un biomarcador plasmático soluble para el PEP y podría ser un potencial factor protector para la aparición del PEP, mientras que la COX-2 y el NO₂⁻, los metabolitos solubles y estables del óxido nítrico, parecen ser potenciales factores de riesgo (Figura 3).

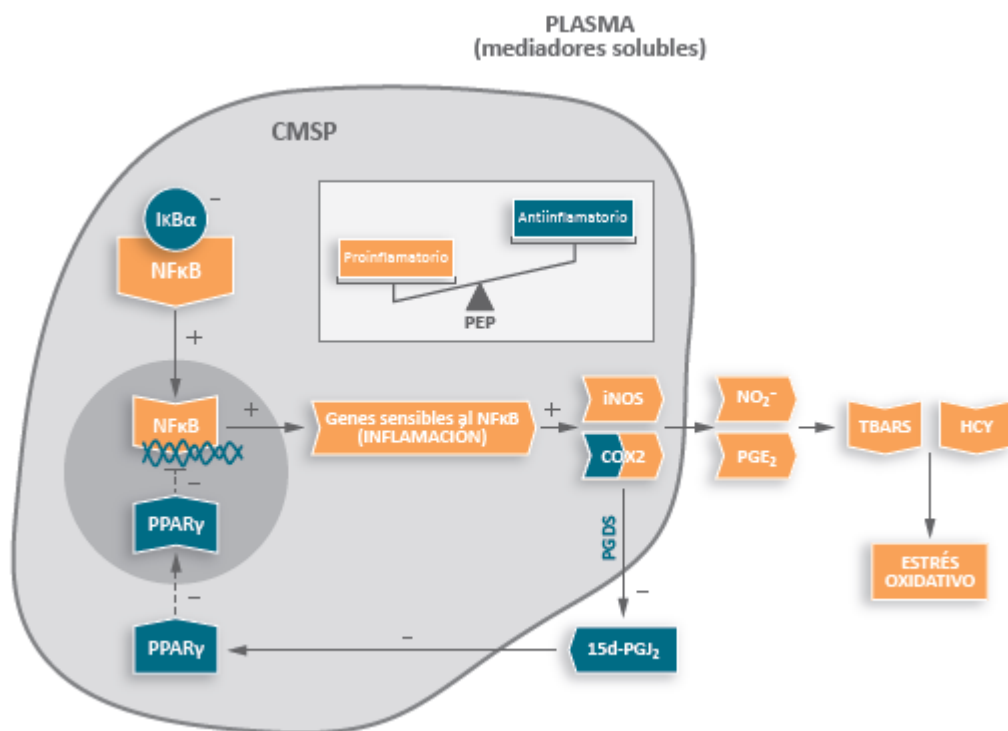


Figura 3: Desequilibrio inflamatorio en células mononucleares de sangre periférica (CMSP) y plasma en una muestra de pacientes con un PEP. Aumento en algunos componentes intracelulares de la principal vía proinflamatoria (en naranja, líneas discontinuas). Por otro lado, disminución en varios componentes de la vía antiinflamatoria (en azul, líneas continuas) (Adaptado de García-Bueno *et al.*, 2013).

Estudios recientes vinculan marcadores inflamatorios con la función cognitiva en los trastornos mentales graves (Gimeno *et al.*, 2009), principalmente en esquizofrenia (Penades *et al.*, 2015), sugiriendo que la presencia de inflamación está asociada con un peor rendimiento cognitivo (Ribeiro-Santos *et al.*, 2014). Por tanto, el proceso inflamatorio puede ser particularmente relevante para precipitar los síntomas cognitivos de la esquizofrenia. Se han evidenciado signos de respuesta inflamatoria en esquizofrenia por la presencia de niveles elevados en suero/plasma de factores proinflamatorios específicos, por ejemplo la PGE₂, la proteína C-reactiva (Dickerson *et al.*, 2007), además de numerosas citoquinas proinflamatorias. Se ha propuesto que las citoquinas juegan un papel central en las funciones complejas del sistema nervioso central, como la cognición. La sobre-expresión de las citoquinas se ha asociado con numerosos estados patológicos y en trastornos neuropsiquiátricos, específicamente, citoquinas como la IL-1, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés *tumor necrosis factor*) se han asociado a declive cognitivo y demencia (Meyer *et al.*, 2011). La evidencia sugiere que estas citoquinas proinflamatorias podrían jugar un papel central en el mantenimiento de las características biológicas a nivel molecular además de estar implicadas en la plasticidad sináptica, la neurogénesis o la neuromodulación, factores que intervienen en el aprendizaje y la memoria (Fineberg & Ellman, 2013). También se ha sugerido la implicación de la COX-2 en la función cognitiva (Muller *et al.*, 2005), inhibiendo la fuerza de la conectividad sináptica y afectando a la consolidación de la memoria. Se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos para explicar los procesos inflamatorios que subyacen al deterioro cognitivo en la esquizofrenia y los trastornos relacionados, incluyendo activación microglial, desequilibrio monoaminérgico, anormalidades cerebrales y la vía de la quinurenina (Ribeiro-Santos *et al.*, 2014). Dickerson *et al.* (2007) describe un aumento de los niveles de la proteína C-reactiva asociados a la función cognitiva pero no a otros síntomas psicopatológicos, lo que evidencia el potencial uso de los mediadores inflamatorios como marcadores del estado cognitivo (Dickerson *et al.*, 2007).

Además, se ha planteado que los procesos oxidativos y nitrosativos también están asociados a la función cognitiva en esquizofrenia y en primeros episodios. En un estudio reciente los resultados apuntan a que los niveles de proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1, por sus siglas en inglés *chemokine monocyte chemoattractant protein-1*), una citoquina asociada al sistema inmune, y los niveles de nitrito están asociados negativamente con el aprendizaje y la memoria (verbal y de trabajo) y con la función ejecutiva, respectivamente. Además, también se obtiene que los niveles de glutatión, el principal antioxidante celular, se asocian positivamente con la función ejecutiva en un grupo de PEP (Martinez-Cengotitabengoa *et al.*, 2012). En otro estudio del mismo grupo se encontró una asociación entre una capacidad antioxidante débil y el

funcionamiento cognitivo basal y a los 2 años de seguimiento en una muestra de PEP de inicio temprano (Martinez-Cengotitabengoa *et al.*, 2014).

Por otro lado, el sistema endocannabinoide (SEC) se ha descrito como un sistema de neuroprotección endógeno que modula los procesos cognitivos (Zoppi *et al.*, 2011) incluidos los procesos de aprendizaje y de memoria (Hillard *et al.*, 2012). Se activa en diversos procesos neuropatológicos para restaurar la homeostasis y reducir el daño neurodegenerativo e inflamatorio. Varios estudios realizados en enfermedades neuroinflamatorias han descrito alteraciones del SEC tanto en el sistema nervioso central como en CMSP, lo que sugiere que las concentraciones de endocannabinoides en el sistema periférico y el cerebro están en equilibrio. El SEC está compuesto por ligandos endógenos como la anandamida (AEA) y la 2-araquidonilglicerol (2AG); sus receptores cannabinoides acoplados a proteína G (CB1 y CB2); las dos principales enzimas de síntesis: N-acilfosfatidiletanolamina fosfolipasa (NAPE) y diacilglicerol lipasa (DAGL); y las enzimas responsables de su degradación o reabsorción: ácido graso amida hidrolasa (FAAH) y monoacilglicerol lipasa (MAGL).

En un reciente estudio de nuestro grupo hallamos que la expresión periférica de ciertos componentes principales del SEC se asoció con la función cognitiva en pacientes con un PEP (Bioque *et al.*, 2016). Específicamente, encontramos que la disminución de la expresión de las enzimas de síntesis de endocannabinoides NAPE y DAGL en CMSP se correlacionaron con puntuaciones más bajas en tareas de memoria de trabajo y memoria verbal, respectivamente. Además, la expresión de las enzimas de degradación FAAH y MAGL se correlacionaron con la puntuación obtenida en memoria verbal y en atención, respectivamente. Estos hallazgos sugieren que la señalización periférica del SEC, que está desregulada en el PEP (Bioque *et al.*, 2013), se asocia con una alteración de los principales dominios cognitivos generalmente afectados en personas con esquizofrenia. De acuerdo con este estudio, la determinación periférica del SEC puede ser un biomarcador útil no sólo para el diagnóstico, sino para la función cognitiva y, en consecuencia, para el funcionamiento general y el pronóstico.

Con todo lo expuesto, cabe esperar que un tratamiento con antiinflamatorios mejore la clínica psicótica y la cognición en pacientes con esquizofrenia o trastornos relacionados. Se han realizado ensayos clínicos con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como tratamiento coadyuvante a los antipsicóticos pero los resultados no son concluyentes. Un meta-análisis reciente sugiere un efecto favorable en la clínica psicótica mediante el tratamiento con AINE, como la aspirina, la N-acetilcisteína y los estrógenos cuando se aplican en conjunción con el tratamiento antipsicótico (Nitta *et al.*, 2013; Sommer *et al.*, 2014). En relación a los síntomas cognitivos parece ser que el tratamiento con celecoxib (un inhibidor de la COX-2) añadido al antipsicótico risperidona muestra beneficio en los factores cognitivos de la *Positive and Negative*

Syndrome Scale (PANSS) en individuos con esquizofrenia (Muller *et al.*, 2005). Otra molécula ensayada en este sentido ha sido la minociclina, un antibiótico que ha demostrado su posible papel inmunomodulador y que parece mejorar el funcionamiento cognitivo en fases tempranas de la esquizofrenia (Levkovitz *et al.*, 2010). La asociación hallada en los estudios entre cognición e inflamación reafirman el uso de agentes inmunomoduladores o antiinflamatorios como tratamiento procognitivo en la esquizofrenia y los trastornos relacionados (Kroken *et al.*, 2014). No obstante, se requieren nuevos ensayos clínicos que permitan extrapolar los resultados según los diferentes grupos de pacientes, evaluando las variaciones en biomarcadores inflamatorios que estos tratamientos puedan ofrecer así como sus correlatos clínicos.

Los biomarcadores inflamatorios de neurocognición podrían utilizarse como mecanismos para evaluar la severidad del deterioro cognitivo en esquizofrenia y en PEP. Permitirían desarrollar estrategias que posibiliten la adecuada estratificación de los pacientes, establecer un perfil de pronóstico clínico de forma temprana o la identificación de sujetos respondedores frente a los no respondedores ante un determinado tratamiento, otorgando a los clínicos herramientas objetivas para seleccionar un procedimiento adaptado a la persona, basado en estos marcadores. Dada la interacción entre los diversos mecanismos biológicos estudiados, los marcadores de las funciones cognitivas no deberían determinarse de forma aislada sino en combinación, desde un enfoque multidimensional. Es una tarea pendiente el descubrimiento de biomarcadores periféricos, fácilmente detectables, que tengan alto poder predictivo del estado cognitivo y de la eficacia del tratamiento.

Esta Tesis Doctoral centra su segundo estudio en investigar biomarcadores inflamatorios de neurocognición en PEP que podrían ser útiles para estratificar un subgrupo de pacientes y para el diseño de programas de tratamiento personalizados.

1.5- ESQUIZOFRENIA: UNA ENFERMEDAD COGNITIVA

Las primeras conceptualizaciones de la esquizofrenia derivadas hace casi 100 años principalmente del trabajo de Kraepelin, definían el trastorno con el término “dementia praecox”, tomando como núcleo el deterioro cognitivo que acompañaba al síndrome. Los siguientes años la atención se centró en la psicosis, los delirios y las alucinaciones como las características nucleares de la enfermedad, tal vez por el hecho de ser más fáciles de detectar y de medir. Durante décadas, los síntomas psicóticos se han utilizado para definir al trastorno y las alteraciones cognitivas han sido consideradas periféricas, lo que ha podido contribuir en gran medida a la falta de progreso en nuestra comprensión de esta enfermedad y por lo tanto ha obstaculizado

el desarrollo de tratamientos adecuados (Kahn & Keefe, 2013). Durante los últimos 15 años, ha habido un resurgimiento del interés en las alteraciones cognitivas de la esquizofrenia, impulsado por los avances en las técnicas de neuroimagen (Keshavan *et al.*, 2008), la creación de nuevos métodos de evaluación neuropsicológica y la alta prevalencia del deterioro cognitivo en esquizofrenia (Heinrichs, 2005; Keefe *et al.*, 2005; Saykin *et al.*, 1991). Se consideran una característica central del trastorno y entre otras razones, se reconocen importantes por su impacto en el funcionamiento psicosocial (Green, 1996; Green *et al.*, 2004a).

1.5.1- ALTERACIÓN COGNITIVA GLOBAL EN ESQUIZOFRENIA

Las alteraciones cognitivas son altamente prevalentes en esquizofrenia, sin embargo, no están presentes en toda la población de pacientes. Alrededor de un 80% muestra un rendimiento por debajo de la población general en muchas tareas cognitivas, entre un 20-25% rinden igual que la población sana y una pequeña proporción incluso obtienen un rendimiento superior a la media (Harvey, 2013). La evidencia indica que existe un deterioro cognitivo global en pacientes con esquizofrenia (Dickinson *et al.*, 2008) con afectación en prácticamente todas las dimensiones cognitivas en comparación a controles sanos. Alteraciones en medidas de inteligencia global y en habilidades cognitivas como la atención, la memoria verbal, la función ejecutiva, la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento (Bilder *et al.*, 2000; Nuechterlein *et al.*, 2004) son las más documentadas, generalmente con un rendimiento entre 1-1.5 desviaciones típicas por debajo de la media (Fioravanti *et al.*, 2005; Mesholam-Gately *et al.*, 2009). Se han evidenciado patrones de déficit similares en los PEP (Zanelli *et al.*, 2010). Están presentes desde la fase premórbida, antes de la aparición de los síntomas positivos propios de la enfermedad y son una característica central del trastorno (Harvey, 2009b; Heinrichs & Zakzanis, 1998). Los déficits cognitivos persisten a largo plazo (Hoff *et al.*, 2005; Rund, 1998), aunque no han sido delineados del todo: la enfermedad comienza con un deterioro premórbido definido, un deterioro antes o alrededor del inicio de los síntomas, una modesta mejora parcial con el tratamiento y una relativa estabilidad a partir de entonces, con heterogeneidad entre los pacientes (Bilder *et al.*, 2006; Kremen *et al.*, 2008).

1.5.2- ALTERACIÓN COGNITIVA EN ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO BIPOLAR

En relación a otros trastornos psicóticos, la investigación se ha centrado principalmente en la comparación entre la esquizofrenia y los trastornos psicóticos afectivos, presentando déficits más leves en pacientes con trastorno bipolar aunque cualitativamente similares a los presentados en la esquizofrenia (Aas *et al.*, 2014; Heinrichs *et al.*, 2008; Reichenberg *et al.*, 2009). La prevalencia de la alteración cognitiva en el trastorno bipolar es menor que en esquizofrenia. De los individuos con esquizofrenia, aproximadamente entre el 80%-84% presenta alteraciones cognitivas

con rendimientos una desviación típica por debajo de la población sana, mientras que en trastorno bipolar ocurre entre un 40% y un 60% aproximadamente (Reichenberg *et al.*, 2009). En tareas de funcionamiento cognitivo y medidas de inteligencia global los pacientes con trastorno bipolar muestran un rendimiento dentro de la media, sin embargo, después del inicio de la enfermedad, su ejecución se asemeja a la de aquellos con esquizofrenia (Toulopoulou *et al.*, 2006). Los pacientes con esquizofrenia también muestran mayor tamaño del efecto en el Cociente Intelectual (CI) premórbido y al inicio de la enfermedad en comparación con otras psicosis (Zanelli *et al.*, 2010). Y si en esquizofrenia se han reportado alteraciones cognitivas relativamente estables a largo plazo (Heaton *et al.*, 2001), en trastorno bipolar parecen ser más dinámicas aunque independientes de la sintomatología afectiva (Arts *et al.*, 2011). Sin embargo, algunos estudios encuentran que mayor número de episodios maníacos se asocia a mayor deterioro cognitivo, principalmente en función ejecutiva (Elshahawi *et al.*, 2011). Indiscutiblemente, se requieren nuevos trabajos que permitan discernir el curso de la función cognitiva en ambas patologías, sin embargo, diferencias como el estatus premórbido, la estabilidad de los síntomas y la heterogeneidad clínica dificultan la obtención de resultados concluyentes.

1.5.3- ALTERACIONES COGNITIVAS Y SÍNTOMAS PSICÓTICOS

En esquizofrenia, las alteraciones cognitivas son independientes de los síntomas psicóticos, del curso de la enfermedad y no son consecuencia del tratamiento farmacológico administrado. Si bien es cierto, dependiendo del grupo de síntomas estudiado puede encontrarse alguna asociación con la cognición. Parece ser que los síntomas negativos y de desorganización estarían asociados a alteraciones neurocognitivas, mientras que los síntomas positivos y afectivos no (Dominguez Mde *et al.*, 2009). Quizá esta relación es debida al solapamiento de características comunes entre los síntomas negativos y los cognitivos, como la estabilidad a lo largo del tiempo o su implicación con la funcionalidad (Harvey, 2013).

1.5.4- NEUROCOGNICIÓN Y FUNCIONAMIENTO A LARGO PLAZO EN ESQUIZOFRENIA

La asociación entre neurocognición y funcionamiento ha sido ampliamente documentada (Figura 4) (Green *et al.*, 2000; Green *et al.*, 2004a) tanto en pacientes crónicos como en PEP y sujetos de alto riesgo (Nuechterlein *et al.*, 2011). Las medidas de funcionamiento son variables en los estudios, aunque normalmente se incluyen aspectos como el desempeño de roles (en casa, en la escuela y en el trabajo), capacidad para la vida independiente y el funcionamiento social con la familia o los amigos. Las alteraciones cognitivas están estrechamente relacionadas con el funcionamiento desde las primeras etapas de la enfermedad (Green, 1996) y pueden ser predictoras importantes de un pobre funcionamiento social y laboral (Bowie *et al.*,

2008; Keefe & Fenton, 2007). La asociación entre neurocognición y funcionamiento es más sólida que entre éste y los síntomas psicóticos (Dominguez Mde *et al.*, 2009), por lo que resulta esencial centrar el foco del tratamiento en las alteraciones cognitivas.

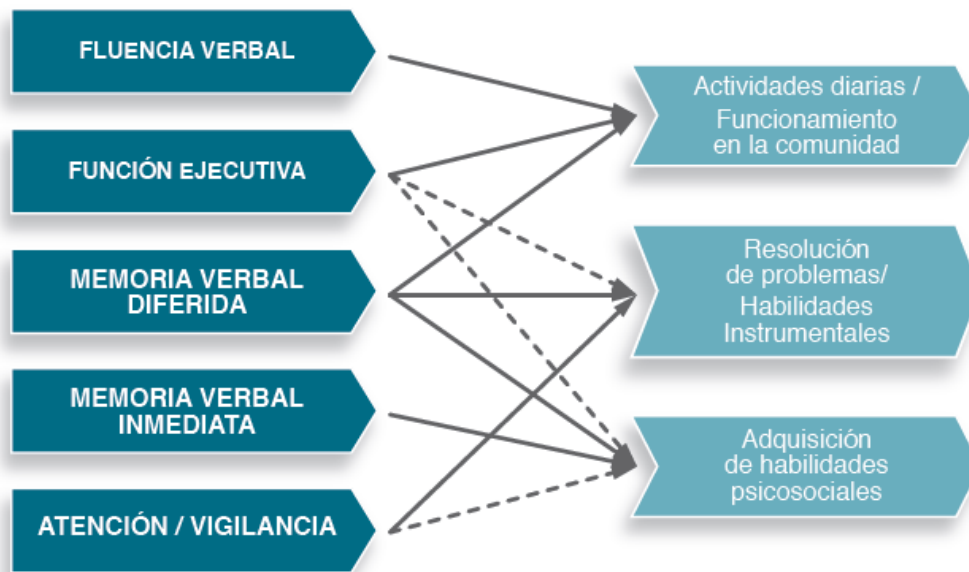


Figura 4. Dominios cognitivos y correlatos funcionales en esquizofrenia (Adaptado de Green *et al.* 2000)
 ----- 2-3 estudios ————— 4 o más estudios

1.5.5- FACTORES PREMÓRBIDOS ASOCIADOS A LA NEUROCOGNICIÓN EN PSICOSIS

Varios factores premórbidos, como un menor CI y una adaptación premórbida deficiente, se han asociado con el deterioro cognitivo en las primeras fases de psicosis. Sin embargo, no hay acuerdo sobre estos hallazgos. El ajuste premórbido se refiere al funcionamiento social, interpersonal, académico y ocupacional de un sujeto antes de la aparición de síntomas psicóticos (Addington & Addington, 2005). Por otro lado, el CI premórbido (van Winkel *et al.*, 2006), así como el CI en el inicio de la psicosis (Leeson *et al.*, 2010; Leeson *et al.*, 2009) han demostrado ser predictores del resultado funcional a largo plazo. Estos hallazgos apoyan las teorías de la reserva cognitiva (Barnett *et al.*, 2006), que proponen que los pacientes con una función intelectual premórbida superior tienen más capacidad de resistencia para hacer frente a los daños neuronales asociados con la enfermedad, una mejor estructura cerebral o una mejor funcionalidad neuronal de compensación de los déficits. De acuerdo con esta teoría, una predisposición genética y ciertos factores ambientales como el nivel educativo, actuarían como factores protectores capaces de compensar las disfunciones cerebrales. La relación entre el ajuste premórbido y el funcionamiento cognitivo ha sido examinada en varios estudios. En una muestra de PEP, Rund *et al.* (2004) encontraron que un buen ajuste premórbido en la actividad académica se asoció con

un mejor aprendizaje verbal 1 año después del episodio psicótico y una mejor memoria de trabajo 2 años más tarde. Se ha descrito una fuerte asociación entre un pobre funcionamiento académico en la infancia y peor ejecución en pruebas que evalúan memoria de trabajo (Larsen *et al.*, 2004). Un ajuste premórbido pobre también se ha relacionado con mayores tasas de recaída y peores resultados clínicos (Addington & Addington, 2005; Levy *et al.*, 2012).

1.5.6- COGNICIÓN SOCIAL Y SU RELACIÓN CON LA NEUROCOGNICIÓN EN ESQUIZOFRENIA

En los últimos 10 años ha habido un interés emergente por el estudio de la cognición social (CS), entendido como un constructo independiente de los procesos neuropsicológicos básicos no sociales. La CS se define como “aquellas operaciones mentales que subyacen a las interacciones sociales, incluyendo percibir, interpretar y generar respuestas a las intenciones, disposiciones y comportamientos de los demás” (Green *et al.*, 2008). Es un constructo compuesto por habilidades tales como la percepción de emociones o procesamiento emocional (habilidad para percibir y utilizar las emociones), la percepción social (habilidad para identificar roles sociales, normas sociales y el contexto social), la teoría de la mente (habilidad para representar los estados mentales de los demás y hacer inferencias sobre sus intenciones) y el estilo atribucional (la manera en que uno explica las causas de los acontecimientos vitales) (Couture *et al.*, 2006; Green & Leitman, 2008). Las personas con esquizofrenia tienen dificultades a nivel de las habilidades para representar y utilizar la información contextual, así como para identificar emociones faciales en los otros, reconocer emociones en contextos sociales o anticipar las secuencias sociales (Bora *et al.*, 2009; Kohler *et al.*, 2010). Estas dificultades se muestran en pacientes crónicos y parece que también son evidentes en PEP y personas de alto riesgo (Green *et al.*, 2011). En relación a la neurocognición, la literatura indica que su asociación con la CS es más bien modesta (Couture *et al.*, 2006; Ventura *et al.*, 2011), en cambio, la asociación entre la CS y el funcionamiento social y ocupacional parece evidente (Couture *et al.*, 2006). En estudios en los que se investiga la predicción de la funcionalidad, se evidencia la implicación de múltiples dominios de cognición social y neurocognición, en los que aumenta la contribución de la varianza explicada sobre el funcionamiento cuando se incluyen variables de ambas modalidades (Pinkham & Penn, 2006).

1.5.7- GENÉTICA Y COGNICIÓN EN ESQUIZOFRENIA

Varios estudios han demostrado que el bajo rendimiento cognitivo e intelectual es un factor de riesgo para la esquizofrenia y puede preceder el inicio de la psicosis hasta una década (Khandaker *et al.*, 2011). Este declive en el rendimiento cognitivo antes de la aparición de los síntomas psicóticos, sugiere que un retraso en el desarrollo cerebral puede ser una manifestación temprana del trastorno. Aunque no se conocen

las bases etiológicas del deterioro cognitivo en esquizofrenia, la literatura respalda los modelos del neurodesarrollo, en los que los factores genéticos y ambientales juegan un importante papel (Fatemi & Folsom, 2009). La hipótesis del neurodesarrollo (Murray & Lewis, 1987) sugiere que las causas de la esquizofrenia se originan por defectos genéticos junto a la ocurrencia de factores ambientales de forma temprana, como las complicaciones obstétricas o el trauma en la infancia. La heredabilidad de los déficits en la capacidad cognitiva general y en la memoria de trabajo en particular parece superponerse con la heredabilidad del riesgo a desarrollar esquizofrenia (Toulopoulou *et al.*, 2007). Así, el estudio de la función cognitiva puede facilitar la búsqueda de tratamientos preventivos para la psicosis.

La alteración neurocognitiva se ha propuesto como endofenotipo candidato en esquizofrenia puesto que cumple con los criterios básicos para seleccionarlo como tal: está presente en las personas que padecen el trastorno, no es estado-dependiente, es heredable y parece que también está presente en familiares no afectados, aunque en menor grado, cuando se compara su rendimiento en tareas cognitivas con individuos sanos (Gottesman & Shields, 1973). Sin embargo, el número de dominios afectados, las múltiples teorías sobre su base neurocognitiva y las divergencias en su evaluación, dificultan la selección de un endofenotipo cognitivo para la esquizofrenia (Harvey, 2013).

1.5.8- DETERMINANTES NEUROBIOLÓGICOS DE LA COGNICIÓN

La investigación tradicional en el estudio de los correlatos fisiológicos de la cognición en esquizofrenia se centró inicialmente en el estudio del neurotransmisor dopamina y su implicación ha sido extensamente documentada (Clark & Noudoost, 2014). A lo largo de los años se ha adoptado una visión más amplia y se ha profundizado en otros sistemas de neurotransmisión también involucrados en los procesos cognitivos, como la acetilcolina, la norepinefrina, la serotonina, el glutamato y el ácido GABAérgico (Jakab & Goldman-Rakic, 1998). Los modelos neuroquímicos recientes se centran en alteraciones del sistema glutamatérgico, particularmente el receptor del glutamato NMDA. Disfunciones en este receptor parecen estar relacionadas con alteraciones en tareas en las que está implicada la corteza prefrontal, como la función ejecutiva (Krystal *et al.*, 2005).

1.5.9- EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN COGNITIVA EN ESQUIZOFRENIA Y PEP

La evaluación de la función neuropsicológica en sus inicios se basaba en la obtención de datos a través de entrevistas o autoinformes, con una validez dudosa para la estimación de la capacidad cognitiva dada la subjetividad de los métodos y la heterogeneidad de la muestra estudiada (Ventura *et al.*, 2010). Actualmente, mediante la aplicación de una amplia variedad de tareas psicométricas y experimentales basadas en la investigación cognitiva y neuropsicológica, se ha demostrado un deterioro

cognitivo generalizado en pacientes crónicos y en PEP en comparación a sujetos sanos (Dickinson *et al.*, 2008). Estas tareas miden el rendimiento en términos de exactitud, tasas de error y en desviaciones de las normas de la población general. La transición de la entrevista y autoinforme a la medición y al rendimiento es esencial para una comprensión precisa de la cognición en esquizofrenia.

Desde hace una década, se están creando nuevas escalas para medir el deterioro cognitivo, lo cual es esperanzador para avanzar en el tratamiento de estos pacientes (Nuechterlein *et al.*, 2008). Una de las iniciativas de gran envergadura para la evaluación de los efectos del tratamiento en la cognición en esquizofrenia ha surgido del NIMH (Instituto Nacional de Salud, por sus siglas en inglés *National Institute of Mental Health*) de Estados Unidos, que ha desarrollado a través de un consenso de expertos la batería de evaluación estandarizada *Measurement And Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS) (Green *et al.*, 2004b). Esta batería evalúa los dominios que se conoce están más afectados y que son funcionalmente relevantes en esquizofrenia (aprendizaje y memoria verbal, aprendizaje y memoria visual, atención, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, resolución de problemas y cognición social) e incluye test con sólidas propiedades psicométricas. Un instrumento alternativo de aplicación abreviada es la batería “Evaluación Breve de la Cognición en Esquizofrenia” (BACS, por sus siglas en inglés *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*). Se ha desarrollado para cubrir las principales alteraciones cognitivas de la esquizofrenia, así como para ser administrada de forma fácil, breve, sensible y fiable (Segarra *et al.*, 2004).

1.5.10- TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y PSICOTERAPIA DE LA ALTERACIÓN COGNITIVA EN ESQUIZOFRENIA Y PEP

En la actualidad, se han propuesto diversas estrategias farmacológicas dirigidas a mejorar los trastornos cognitivos (Kim *et al.*, 2009), incluyendo agonistas del receptor nicotínico alfa-7, agonistas de los receptores de la dopamina D1 y de la serotonina 5-HT1A, potenciación del sistema glutamatérgico y agonistas del receptor muscarínico (Harvey, 2009). Sin embargo, no existe a día de hoy un tratamiento farmacológico efectivo dirigido a mejorar estas dificultades. Dentro de las psicoterapias, se recomienda aplicar la terapia de rehabilitación cognitiva como técnica que mejora el deterioro cognitivo (Wykes *et al.*, 2011). El tratamiento de rehabilitación cognitiva se define como una intervención focalizada en los niveles más básicos de las funciones cognitivas (atención, memoria y funciones ejecutivas), que tiene como finalidad mejorar el rendimiento de dichas funciones específicas con el objetivo último de mejorar la capacidad funcional del individuo. En estudios de neuroimagen estructural y funcional en que se han aplicado técnicas de rehabilitación cognitiva se han observado beneficios en el rendimiento cognitivo de estos pacientes (Marder, 2014; Penades *et*

al., 2013). Mejorar el funcionamiento cognitivo, permite un aumento de la autonomía personal y una mejoría del funcionamiento psicosocial de los pacientes con esquizofrenia.

El desarrollo de estrategias de intervención para mejorar la cognición en la esquizofrenia podría beneficiarse de la identificación de biomarcadores de cognición, permitiendo la creación de nuevos programas de tratamiento dirigidos a mejorar el pronóstico y funcionamiento de estos pacientes. En consecuencia, el desarrollo de nuevos medicamentos complementados con intervenciones de rehabilitación cognitiva (*McGurk et al., 2007*) se está convirtiendo cada vez más en una aproximación actual en el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia.

Esta Tesis Doctoral centra su primer estudio en examinar el patrón y magnitud del deterioro cognitivo en pacientes con un primer episodio psicótico, el perfil de deterioro a lo largo de subtipos diagnósticos y las asociaciones con el ajuste premórbido, las variables clínicas y las sociodemográficas.

2- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1- ESTUDIO 1

En base a los antecedentes citados en la Introducción, la **primera hipótesis** que guía la presente tesis es:

H₁: La variabilidad fenotípica del deterioro cognitivo en el PEP es un proceso complejo que engloba la interacción de múltiples factores (ajuste premórbido, variables clínicas y sociodemográficas).

Las hipótesis específicas que se desprenden de la **H₁** son:

H_{1.1}: Los PEP mostrarán un patrón de deterioro cognitivo de leve a moderado en comparación con los controles sanos.

H_{1.2}: El perfil de deterioro cognitivo será similar entre los tres grupos diagnósticos (esquizofrenia, psicosis afectiva, otras psicosis) en comparación a los controles.

H_{1.3}: El ajuste premórbido, las variables clínicas y/o sociodemográficas se asociarán al deterioro cognitivo en PEP.

En relación a la **H₁** y las hipótesis específicas derivadas, se establecieron los siguientes **objetivos**:

Objetivo 1: Examinar el patrón y magnitud del probable deterioro cognitivo en el PEP después de la estabilización clínica del episodio agudo.

Objetivo 2: Evaluar las diferencias neurocognitivas entre subtipos diagnósticos y el grupo control.

Objetivo 3: Examinar la contribución relativa del ajuste premórbido, de las variables clínicas y de las sociodemográficas al deterioro cognitivo en el PEP.

2.2- ESTUDIO 2

La **segunda hipótesis** que guía la presente tesis es:

H₂: El funcionamiento cognitivo y la clínica psicótica en el PEP se asociarán a los biomarcadores proinflamatorios (NFκB, iNOS, COX-2, PGE₂, NO⁻² y TBARS) y antiinflamatorios (15d-PGJ₂, PPARγ e IκBα) medidos en CMSP y plasma.

Las hipótesis específicas que se desprenden de la **H₂** son:

H_{2.1}: En los PEP, la expresión de los mediadores proinflamatorios (NFκB, iNOS, COX-2, PGE₂, NO⁻² y TBARS) y antiinflamatorios (15d-PGJ₂, PPARγ e IκBα) se asociará al funcionamiento cognitivo.

H_{2.2}: En los PEP, la expresión de los mediadores proinflamatorios (NFκB, iNOS, COX-2, PGE₂, NO⁻² y TBARS) y antiinflamatorios (15d-PGJ₂, PPARγ e IκBα) se asociará a la clínica psicótica.

En relación a la H₂ y las hipótesis específicas derivadas, se establecieron los siguientes **objetivos**:

Objetivo 5: Estudiar la función cognitiva y su asociación con marcadores biológicos inflamatorios medidos en plasma y células mononucleares de sangre periférica en una muestra de PEP y controles sanos.

Objetivo 6: Estudiar la clínica psicótica y afectiva en su asociación con marcadores biológicos inflamatorios medidos en plasma y células mononucleares de sangre periférica en una muestra de PEP y controles sanos.

3- MÉTODOS

3.1- SUJETOS: ESTUDIOS PEPs, PEPsCog y FLAMM-PEPs

La muestra del estudio proviene del proyecto coordinado “Interacción genotipo-fenotipo y ambiente. Aplicación a un modelo predictivo en primeros episodios psicóticos” (estudio PEPs). Se trata de un proyecto multicéntrico, naturalístico, longitudinal y de seguimiento a dos años diseñado para evaluar variables clínicas, neuropsicológicas, de neuroimagen, bioquímicas y genéticas en una muestra de 335 primeros episodios psicóticos reclutados en España, en comparación a 253 controles sanos de igual sexo, edad y estatus socioeconómico. El objetivo es evaluar las características clínicas, los factores pronósticos funcionales, las especificidades diagnósticas de los hallazgos y los cambios fisiopatológicos cerebrales durante los primeros 2 años posteriores a sufrir un episodio psicótico mediante el empleo de un enfoque integrativo y traslacional. Los pacientes fueron reclutados en 16 centros ubicados por todo el territorio español, catorce de los cuales son miembros del Centro de Investigaciones Biomédicas en Red en Salud Mental (CIBERSAM). Los otros dos hospitales son centros colaboradores. Este proyecto ha sido financiado por el sistema de salud público español a través del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) durante el período 2009-2011.

El estudio PEPs se compone de cuatro módulos: general, farmacogenética, neuroimagen y neurocognición. El primer trabajo de la presente tesis se centra en el módulo de neurocognición (estudio PEPsCog) e incluye datos relativos a los sujetos que completaron más un test en este módulo (291 pacientes y 249 controles). Tiene como objetivo definir perfiles neuropsicológicos en interacción con variables de funcionamiento global y genéticas en una muestra de PEP. Para el primer estudio de esta tesis se incluyeron participantes adultos que completaron siete o más de los 10 test neuropsicológicos empleados, representando más del 95% de la muestra. En la visita basal del PEPsCog se incluyeron 266 pacientes con un primer episodio psicótico (177 varones y 89 mujeres) y 225 controles sanos (142 varones y 83 mujeres), nuestra población a estudio. En la **Figura 5** se presenta la selección muestral del estudio PEPsCog.

Partiendo del estudio PEPs, seis de los centros clínicos participantes y dos nuevos grupos de investigación básica llevaron a cabo el subestudio “Alteraciones inflamatorias en esquizofrenia: búsqueda de marcadores biológicos en primeros episodios psicóticos” (estudio FLAMM-PEPs). Su objetivo principal es identificar posibles vías bioquímicas que conducen a un estado oxidativo/nitrosativo e inflamatorio en una submuestra de alrededor de 100 pacientes con un primer episodio psicótico

y 100 controles sanos apareados según criterios del estudio PEPs. El segundo trabajo de la presente tesis incluye datos relativos a pacientes y controles incluidos en la visita basal del estudio FLAMM-PEPs, en edad infantil o adulta y que cuenten con la evaluación neuropsicológica (7 o más test). Así, se incluyeron 92 pacientes con un primer episodio psicótico (62 varones y 30 mujeres) y 80 controles sanos (52 varones y 28 mujeres) (Figura 5).



Figura 5. Selección muestral de los estudios PEPs, PEPsCog y FLAMM-PEPs

3.2- CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión para los pacientes fueron: a) edad comprendida entre los 7 y los 35 años en el momento de la primera evaluación; b) presencia de sintomatología positiva/negativa/desorganizada no superior a un año; c) hablar de manera fluida el español; d) consentimiento informado para el estudio firmado por el paciente o su tutor o representante legal si es menor de edad. Los criterios de exclusión fueron: a) retraso mental según criterios DSM-IV (APA, 1994); b) antecedentes de traumatismos craneoencefálicos con pérdida de conciencia; c) presencia de enfermedades orgánicas con repercusión mental.

Los pacientes se compararon con sujetos controles sanos de igual edad, sexo y estatus socioeconómico, medido con la escala *Hollingshead-Redlich Scale* (+/- un nivel) (Hollingshead & Redlich, 1958). Los criterios de inclusión de los controles fueron: a) edad comprendida entre los 7 y los 35 años en el momento de la primera evaluación; b) ausencia de sintomatología psicótica o depresión mayor actual o pasada; e) sin antecedentes de trastorno psicótico entre los familiares de primer grado; c) hablar de manera fluida el español; d) consentimiento informado para el estudio firmado por el paciente o su tutor o representante legal si es menor de edad. Los criterios de exclusión para los controles fueron los mismos que para los pacientes.

Ni los pacientes ni los controles presentaron infecciones, fiebre ni alergias en el momento de la evaluación ni presentaban otras condiciones médicas como cáncer o enfermedades autoinmunes, trastornos cardíacos o pulmonares. Tampoco estaban recibiendo fármacos inmunosupresores o vacunas durante al menos 6 meses antes de la inclusión en el estudio ni recibían tratamiento antiinflamatorio ni analgésico los dos días previos a la extracción de la muestra sanguínea. Como se trataba de un estudio naturalístico, no había directrices para el tratamiento administrado (fármacos y/o intervenciones psicosociales).

El estudio fue aprobado por los comités éticos de los hospitales participantes. Todos los sujetos fueron incluidos en el estudio después de recibir información sobre el mismo y después de firmar el consentimiento informado, siguiendo las directrices de la Declaración de Helsinki II.

3.3- EVALUACIÓN CLÍNICA

Para la evaluación del diagnóstico, se usó la *Structured Clinical Interview for DSM-IV* (SCID-I/II) (First *et al.*, 1997; First *et al.*, 1994) en adultos y la *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children—Present and Lifetime version* (K-SADS-PL) (Kaufman *et al.*, 1997) en sujetos menores de edad, utilizando las versiones traducidas al español en ambos casos. En el primer estudio los pacientes se agruparon en tres categorías diagnósticas: 1) psicosis del espectro de la esquizofrenia (EE), que incluye esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme y trastorno esquizoafectivo; 2) psicosis del espectro afectivo (EA), que incluye trastorno bipolar Tipo I y Tipo II, y episodios maníacos o depresivos con síntomas psicóticos; y 3) otras psicosis (OP), que incluye trastorno psicótico breve, psicosis no especificada y psicosis tóxica. La duración de la psicosis no tratada se definió como el número de días transcurridos entre el inicio de los síntomas psicóticos y el primer tratamiento adecuado recibido para la psicosis.

Se evaluó la severidad de la sintomatología psicótica en los pacientes a través de la escala *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) (Kay *et al.*, 1987) validada al español por Peralta y Cuesta, 1994 (Peralta & Cuesta, 1994). Para evaluar los síntomas depresivos, se utilizó la escala *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) (Montgomery & Asberg, 1979) y para la manía la *Young Mania Rating Scale* (YMRS) (Young *et al.*, 1978). El diagnóstico y el tratamiento se determinaron en la visita de 6 meses con el objetivo de asegurar una mayor estabilidad clínica. Para evaluar la funcionalidad global se utilizó la *Global Assessment of Functional Scale* (GAF) (Endicott *et*

al., 1976) para adultos y la *Children's Global Assessment Scale* (C-GAS) (Shaffer *et al.*, 1983) para niños.

La escala *Premorbid Adjustment Scale* (PAS) (Cannon-Spoor *et al.*, 1982) se aplicó para evaluar retrospectivamente el ajuste premórbido a lo largo de la infancia (hasta los 11 años), la adolescencia temprana (de los 12 a los 15 años), la adolescencia tardía (de los 16 a los 18 años) y la edad adulta (de los 19 años en adelante). La PAS se completó con información proporcionada por el paciente, los padres o algún familiar cercano.

Los participantes se sometieron a una completa revisión de la historia médica y un examen físico, que incluía analítica general, electrocardiograma en el caso de los pacientes, medidas de peso, altura e índice de masa corporal (IMC). El consumo de tóxicos se evaluó a través de una parte de la *European Adaptation of a Multidimensional Assessment Instrument for Drug and Alcohol Dependence* (EuropAsi) (Kokkevi & Hartgers, 1995).

Se calcularon los equivalentes en clorpromazina para cada dosis de antipsicótico, siguiendo el consenso internacional (Gardner *et al.*, 2010).

Con el objetivo de caracterizar la muestra de primeros episodios y dado que los participantes forman parte del estudio PEPs, fueron evaluados mediante un protocolo clínico completo a través de diferentes escalas. Puede consultarse una descripción detallada de las escalas en un artículo previo (Bernardo *et al.*, 2013).

3.4- EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

La evaluación neuropsicológica se realizó siguiendo las recomendaciones del consenso de expertos MATRICS, en el que se evalúan los dominios cognitivos más afectados en esquizofrenia (Nuechterlein *et al.*, 2004). El tiempo total para la administración de la batería neuropsicológica fue de aproximadamente 1.5 horas, con los descansos necesarios para asegurar el mejor rendimiento posible. La evaluación se realizó en la visita de dos meses y una vez que el paciente estuviera clínicamente estable con el fin de minimizar la interferencia psicopatológica en el rendimiento cognitivo. Al incluir sujetos de un amplio rango de edad, se utilizaron test adaptados a la edad y nivel educativo y se corrigieron según datos normativos. Los test fueron administrados por neuropsicólogos expertos y se llevaron a cabo secuencialmente en el mismo orden, desde el nivel más bajo de dificultad hasta el más alto con el fin de minimizar al máximo posible el efecto de la fatiga y facilitar la cooperación. Mediante un estudio previo, se demostró de una buena a excelente fiabilidad inter-evaluadores mediante el

coeficiente de correlación intraclassa (CCI=>0.80) en los test en que la puntuación final podía depender parcialmente del juicio del neuropsicólogo evaluador: *Wechsler Adult Intelligence Scale-III* (WAIS-III) (Wechsler, 1997) y *Wechsler Intelligence Scale for Children* (WISC-IV) (Wechsler, 2003), *Subtest Vocabulario* y el test *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) (Heaton, 1993).

A continuación se detalla la batería neuropsicológica empleada, agrupando las pruebas en base a la función cognitiva para cuya evaluación se ha diseñado.

3.4.1- DOMINANCIA MANUAL

Inventario de lateralidad manual de Edinburgh (Oldfield, 1971). Ampliamente utilizado en investigación, evalúa la preferencia manual a través de 10 actividades. Los participantes deben indicar si su preferencia manual es totalmente diestra o zurda (siempre utiliza la misma mano), algo diestra o zurda (utiliza predominantemente una mano y en ocasiones la contraria) o ambidiestra (utiliza ambas manos por igual). Se registra la puntuación total.

3.4.2- COCIENTE INTELECTUAL PREMÓRBIDO

Se refiere al nivel intelectual previo a la aparición de los síntomas psicóticos. El cociente intelectual premórbido ha demostrado ser predictor del funcionamiento a largo plazo en pacientes con psicosis (van Winkel *et al.*, 2006).

Evaluación:

WAIS-III/WISC-IV, Subtest Vocabulario (Wechsler, 1997, 2003). Los sujetos deben realizar una definición oral de un listado de palabras. El CI premórbido se calcula a partir de puntuaciones estándar: (Puntuación escalar X 5) + 50.

3.4.3- ATENCIÓN SOSTENIDA

Es la capacidad para seleccionar la información relevante de nuestro entorno y mantener la atención de manera persistente durante un periodo de tiempo. El deterioro en la atención sostenida puede derivar en dificultades para seguir conversaciones sociales e incapacidad para seguir instrucciones. Las alteraciones de la atención sostenida en pacientes con esquizofrenia se relacionan con el funcionamiento a largo plazo, incluidos los déficits sociales, el funcionamiento en la comunidad y la adquisición de habilidades sociales (Green, 1996; Green *et al.*, 2000).

Evaluación:

Continuous performance Test-II (CPT-II) (Conners, 2000). Los participantes deben responder a una serie de letras en una pantalla de ordenador pulsando una tecla cuando se detectan letras que no sean la letra "X". La evaluación contiene seis bloques

que varían en el tiempo de presentación de las letras. Se incluyen como medidas de evaluación los errores de comisión, el tiempo de reacción y la puntuación *d* prime que mide la sensibilidad media de la respuesta.

3.4.4- VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO

Es el tiempo que se tarda en procesar un estímulo, desde que se percibe hasta que se responde. La literatura describe deficiencias graves en velocidad de procesamiento en personas con esquizofrenia (Dickinson *et al.*, 2007) y se ha encontrado que se correlaciona con una variedad de características clínicamente importantes en esta patología, como las actividades de la vida diaria (Evans *et al.*, 2003), la permanencia en el puesto de trabajo (Gold *et al.*, 2002) y el estilo de vida independiente.

Evaluación:

Trail Making Test, Trazo A (TMT-A) (USA-Army, 1944). Los sujetos deben conectar mediante líneas y en el orden ascendente, 25 números dispuestos al azar en una página. La puntuación total en esta prueba es el tiempo total en segundos empleado en completar la tarea.

Test Stroop (Palabra-Color) (Golden, 1978). Deben leer una serie de palabras (rojo, verde, azul) impresas repetidamente en una página y nombrar colores plasmados en tres letras arbitrarias XXX (rojo, verde, azul) tan rápido como les sea posible en 45 segundos. Se registran el número de ítems completados en ese tiempo en cada uno de los ensayos.

3.4.5- FUNCIONES EJECUTIVAS

Se refiere a la capacidad de planificar, resolver problemas y responder de manera adaptativa. Bajo este constructo, se agrupan procesos cognitivos como la organización, la inhibición de respuestas automáticas, la flexibilidad cognitiva para adaptarse a las demandas del medio y la capacidad de autoevaluación. Las personas con esquizofrenia que muestran alteración en las funciones ejecutivas tienen dificultades para adaptarse al mundo cambiante que los rodea (Bora & Murray, 2014).

Evaluación:

Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Heaton, 1993). Es una prueba de razonamiento y resolución de problemas y es sensible a dificultades de flexibilidad cognitiva y formación de conceptos. Los sujetos deben completar una compleja tarea de categorización variable y responder al *feedback* del evaluador. Se incluyen como medidas de evaluación el número de categorías completadas y el porcentaje de respuestas de nivel conceptual, los errores perseverativos y el número total de errores.

Trail Making Test, Trazo B (TMT-B) (USA-Army, 1944). Requiere flexibilidad cognitiva para los cambios en los rastros conceptuales. Los participantes han de dibujar líneas que conectan los caracteres que se alternan secuencialmente entre números y letras en orden ascendente y alfabético, respectivamente. La puntuación total en esta prueba es el tiempo total en segundos empleado en completar la tarea. Se ha tenido en cuenta la siguiente fórmula: (TMT B/TMT A) para aislar la posible parte de enlentecimiento motor.

Test Stroop, efecto de interferencia palabra-color (Golden, 1978). Los sujetos deben nombrar el color en el que están impresos los nombres de los colores sin tener en cuenta su contenido verbal. Se incluye como medida el índice de interferencia entendido como (palabra y color - palabra X color) / palabra + color.

Test de asociación de palabras oral, FAS (Loonstra et al., 2001). Test de fluidez verbal que implica la recuperación de información de la memoria semántica. Las respuestas son puntuadas de acuerdo con cuatro categorías: respuestas correctas, errores de perseveración, errores de intrusión y errores de derivación. Los sujetos deben generar tantas palabras como les sea posible que empiecen por una determinada letra (F, A y S) en tres ensayos independientes de 60 segundos. No se consideran válidas las respuestas que sean nombres propios, palabras derivadas o conjugaciones verbales. Tampoco puntúan las repeticiones ni las intrusiones. Se registran el número de palabras generadas correctamente.

Test Barcelona, Animales (Peña-Casanova, 1990). Se pide al sujeto que genere y diga en voz alta el mayor número posible de animales en un minuto de tiempo. No se consideran válidas las respuestas que sean animales fantásticos, repeticiones o intrusiones. Se registran el número de animales nombrados correctamente.

3.4.6- MEMORIA DE TRABAJO

La memoria de trabajo es la función cognitiva que permite almacenar una información de manera temporal y activa mientras se llevan a cabo tareas cognitivas más complejas como son el razonamiento, el aprendizaje, la comprensión lingüística, el pensamiento, la toma de decisiones o la planificación. La memoria de trabajo se relaciona con una amplia variedad de dominios afectados en esquizofrenia, como la atención, la planificación, la memoria (Silver et al., 2003) y la inteligencia.

Evaluación:

WAIS-III/WISC-IV, Subtest Dígitos (Wechsler, 1997, 2003). Los sujetos deben repetir una secuencia de números en el mismo orden y en orden inverso. En orden directo, se evalúa la amplitud atencional auditiva, en orden inverso la memoria operativa. Se registran el número de aciertos.

WAIS-III/WISC-IV, Subtest Letras y Números (Wechsler, 1997, 2003). Los participantes deben escuchar una combinación de números y letras y reorganizar la lista, en primer lugar los números en orden ascendente y luego las letras en orden alfabético. Se registran el número de aciertos.

3.4.7- APRENDIZAJE Y MEMORIA VERBAL

La memoria incluye todos los procesos mediante los cuales se almacena, transforma, elabora, recupera y utiliza la información que la persona obtiene en su interacción con el medio. Las habilidades implicadas en el funcionamiento de la memoria incluyen el aprendizaje de nueva información, conservar en el tiempo la información recién aprendida y reconocer el material presentado previamente. Muchos estudios apuntan a un deterioro de la memoria verbal en la esquizofrenia (Aleman *et al.*, 1999) asociado a déficits en el entorno social, incluyendo tanto el funcionamiento del mundo real (Green, 1996) y el rendimiento en pruebas de competencia social (McClure *et al.*, 2007). En general, los pacientes muestran mayores déficits de aprendizaje que de retención.

Evaluación:

Test de Aprendizaje Verbal España Complutense (TAVEC) (Benedet, 1998a) versión para adultos y versión para niños (TAVECi) (Benedet, 1998b). Los sujetos deben recordar tantas palabras como les sea posible a partir de una lista de 16 palabras leídas en voz alta por el evaluador. El procedimiento se repite cinco veces, se valora la capacidad de aprendizaje (5 ensayos), el recuerdo libre y el recuerdo guiado por categorías, tanto inmediato como demorado. Se incluye la evaluación del recuerdo tras los 5 ensayos, a corto plazo y a largo plazo.

3.4.8- COGNICIÓN SOCIAL (CS)

Se refiere a la habilidad para construir representaciones mentales de nuestras interacciones sociales, como interpretar la conducta, las intenciones y las emociones de los demás. La literatura apunta a que la CS es un constructo compuesto por habilidades tales como la teoría de la mente, la percepción social, el conocimiento social, el sesgo atribucional, y el procesamiento de emociones (Green *et al.*, 2008).

La teoría de la mente es la habilidad para inferir las intenciones o creencias de los otros. Los estudios en población con esquizofrenia muestran un peor rendimiento en este tipo de tareas en comparación con sujetos control.

La percepción social es la capacidad para identificar roles sociales, reglas sociales y contexto social. Se relaciona con el aprendizaje social, referido a la comprensión de las normas y convenciones sociales e incluye el reconocimiento de emociones faciales

y la percepción de claves sociales. En individuos con esquizofrenia se han descrito dificultades en la percepción facial del afecto.

El conocimiento social se refiere a la conciencia o conocimiento de los roles, reglas y objetivos que caracterizan las situaciones sociales y guían las interacciones sociales. El conocimiento social se superpone parcialmente con la percepción social.

El estilo atribucional es a la tendencia que posee cada individuo para explicar las causas de los sucesos que tienen lugar en su vida. Pueden ser atribuciones externas (a otras personas) o internas (a uno mismo). La investigación en esquizofrenia se ha centrado en los sesgos de atribución de hostilidad o en la tendencia de atribuir a otros intenciones hostiles.

Por último, la percepción de emociones es la habilidad para inferir información emocional e incluye identificar, facilitar, entender y manejar emociones.

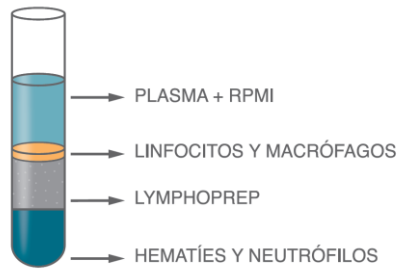
Evaluación:

Mayer–Salovey–Caruso Emotional Intelligence (Test MSCEIT) (Mayer, 2009). El modelo de Procesamiento emocional de Mayer y Salovey incluye 4 componentes: la percepción emocional, la facilitación emocional, la comprensión emocional y el manejo emocional. En nuestro estudio se incluye la evaluación de último componente mediante tareas de manejo emocional y relaciones emocionales. Se refiere a la habilidad para regular y utilizar las emociones de manera que ayuden a la consecución de las propias metas, promoviendo así el crecimiento emocional e intelectual.

3.5- RECOGIDA Y PREPARACIÓN DE MUESTRA BIOLÓGICA

Se recogieron muestras de sangre venosa (10ml) en ayunas entre las 08:00 y las 10:00 horas. Las muestras se mantuvieron a 4°C hasta la preparación aproximadamente 1h. Los tubos de sangre se centrifugaron (641g x 10min, 4°C). La muestra de plasma resultante se almacenó a -80°C. El resto de la muestra se diluyó en un medio de cultivo (Roswell Park Memorial Institute [RPMI] 1640, Invitrogen) y se utilizó un gradiente con Ficoll-Plaque (GE Healthcare) para aislar las células mononucleares por centrifugación (800g x 40min, tiempo real). La capa de CMSP se aspiró, se resuspendió en RPMI y se centrifugó (1116g x 10min, tiempo real). Se eliminó el sobrenadante y el sedimento enriquecido de células mononucleares se almacenó a -80°C (Figura 6).

Figura 6. Protocolo de recolección y análisis de muestras biológicas



El protocolo de recogida y preparación de muestras fue aprobado por el comité técnico del estudio FLAMM-PEP (disponible en www.cibersam.es).

4.1.1- DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS EN PLASMA

Prostaglandinas. Los niveles de prostaglandina en plasma (PGE_2 y 15-deoxy-PGJ₂) se midieron por inmunoensayo enzimático utilizando reactivos en forma de kit (Kit-Monoclonal para la prostaglandina E₂ [Cayman Chemical Europe] y kit de diagnóstico ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) para la 15-deoxy-prostaglandina J₂ [Marburg, Alemania]).

Nitritos. Los nitritos (NO^-_2), el producto final y estable del óxido nítrico (NO, por sus siglas en inglés *nitric oxide*), se midieron utilizando el método de Griess, en el que la muestra se incubaba en una solución ácida con sulfanilamida y N- (1-naftil) etilendiamina diclorhidrato.

Peroxidación lipídica. Se determinó mediante sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS, por sus siglas en inglés, *thiobarbituric acid reactive substances*) (Cayman Chemicals Europe) en plasma.

4.1.2- DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS EN CMSP

Las muestras de CMSP se fraccionaron en extractos citosólicos y nucleares. Las determinaciones de la actividad transcripcional de la subunidad proinflamatoria p65 NFκB y antiinflamatoria PPAR se llevaron a cabo en extractos nucleares de CMSP:

Factor nuclear kappa B (NFκB). La activación de NFκB se produce por la degradación enzimática de su proteína inhibitoria ($\text{I}\kappa\text{B}\alpha$), permitiendo el movimiento desde el citoplasma al núcleo donde se unen a secuencias κB en el ADN. La presencia de la subunidad p65 en núcleos de células se considera un índice de la actividad, medida en extractos nucleares (Cayman Chemicals).

Receptores proliferadores de peroxisomas gamma (PPAR γ). Se determinó la actividad PPAR γ en extractos nucleares de CMSP utilizando el kit ELISA (Cayman Chemical Europe), que permite la detección y cuantificación de la actividad transcripcional de PPAR γ .

Análisis Western Blot. Los niveles de proteínas de I κ B α , COX-2 y iNOS fueron cuantificados por Western blot en extractos citosólicos de CMSP.

3.6- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las características demográficas y clínicas de pacientes y controles se compararon mediante *t* de Student, chi-cuadrado y U de Mann-Whitney. Las correlaciones entre variables demográficas, clínicas y cognitivas se realizaron utilizando el coeficiente de correlación de rangos de Pearson. Todas las variables neuropsicológicas fueron transformadas en puntuaciones estándar equivalentes. Todos los test fueron de dos colas.

Estudio 1. Se calculó un Índice Cognitivo Global (ICG) para cada grupo promediando las puntuaciones en los siete dominios cognitivos. La fiabilidad se evaluó calculando el alfa de Chronbach para todas las puntuaciones de las subescalas compuestas por más de una puntuación, excepto para el ICG. Todas las puntuaciones cognitivas se calcularon para que los valores más altos indicaran un mejor desempeño. Las diferencias de grupo en el rendimiento neurocognitivo entre los pacientes y controles se examinaron utilizando un análisis de varianza univariante (ANOVA) entre sujetos con tamaños del efecto (*d* de Cohen) de las diferencias entre grupos y pruebas post-hoc de Scheffé. El análisis de covarianza (ANCOVA) se llevó a cabo incluyendo como covariables aquellos datos sociodemográficos en el que ambos grupos diferían significativamente.

Se utilizó el análisis de varianza multivariante (MANOVA) para comparar el perfil de rendimiento cognitivo entre los grupos de pacientes (EE, EA y OP), utilizando el grupo diagnóstico y el género como factor inter-grupo y los dominios cognitivos como factores intra-grupo.

Se utilizaron una serie de modelos de regresión jerárquica (utilizando el método de introducción) de la puntuación de cada dominio cognitivo para examinar la asociación del deterioro cognitivo con: 1) las características sociodemográficas (edad, sexo y nivel socioeconómico de los padres), 2) el ajuste premórbido evaluado mediante la escala PAS, y 3) las dimensiones clínicas (puntuaciones en los ítems de pobreza psicomotora, desorganización y distorsión de la realidad de la escala PANSS, y

puntuaciones en las escalas YMRS y MADRS), y las dosis diarias de antipsicóticos, entradas en ese orden. Para los análisis de regresión, sólo se introdujeron variables que correlacionaron con las puntuaciones de los dominios cognitivos con una $p \leq 0,05$ en el análisis bivariado, así como el género en el caso de que se encontraran diferencias en los dominios cognitivos entre varones y mujeres. El principal resultado de interés fue la proporción incremental de la varianza explicada por cada modelo de la serie jerárquica.

Estudio 2. Para reducir el número de variables cognitivas e inflamatorias y minimizar posibles asociaciones al azar, se realizó un análisis de componentes principales (ACP) con las variables neuropsicológicas. Los resultados del ACP muestran la agrupación en cuatro dominios cognitivos: memoria verbal, atención sostenida, función ejecutiva y memoria de trabajo.

Se utilizó un análisis MANOVA para comparar el perfil de rendimiento cognitivo y de expresión inflamatoria entre el grupo de pacientes y controles, ajustando por aquellas variables que diferían entre grupos.

Para evaluar la asociación entre la cognición y la inflamación en pacientes y controles se llevó a cabo un análisis de correlación y corrección para múltiples comparaciones utilizando el método de Holm-Sidak. El análisis de regresión jerárquica (utilizando el método de introducción) se realizó en el grupo de PEP para cada uno de los dominios cognitivos que obtuvieron correlación estadística con alguna variable inflamatoria después de la corrección para múltiples comparaciones. En el primer paso se incluyeron los posibles factores de confusión (sexo, edad, IMC, consumo de tabaco y cannabis y las dosis de antipsicótico en equivalentes de clorpromazina) y en el segundo, la variable inflamatoria. El principal resultado de interés fue la proporción de la varianza explicada por cada biomarcador inflamatorio.

Para evaluar la asociación entre las características clínicas y los marcadores inflamatorios en el grupo de PEP, se realizó una correlación parcial controlando por posibles factores de confusión.

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el paquete estadístico IBM SPSS Statistics para Windows (IBM-Corp., 2011).

4- RESULTADOS

4.1- ESTUDIO 1

Premorbid adjustment and clinical correlates of cognitive impairment in first-episode psychosis. The PEPsCog Study

Manuel J. Cuesta, Ana M. Sánchez-Torres, **Bibiana Cabrera**, Miquel Bioque, Jessica Merchán-Naranjo, Iluminada Corripio, Ana González-Pinto, Antonio Lobo, Igor Bombín, Elena de la Serna, Julio Sanjuan, Mara Parellada, Jerónimo Saiz-Ruiz, Miquel Bernardo, PEPs Group.

Schizophrenia Research 2015; 164 (1-3): 65–73

OBJETIVOS

- ⇒ Examinar el patrón y magnitud del probable deterioro cognitivo en el PEP después de la estabilización clínica del episodio agudo.
- ⇒ Evaluar las diferencias neurocognitivas entre subtipos diagnósticos y el grupo control.
- ⇒ Examinar la contribución relativa del ajuste premórbido, de las variables clínicas y de las sociodemográficas al deterioro cognitivo en el PEP.

4.1.1- ANTECEDENTES

El perfil cognitivo de los pacientes con esquizofrenia ha sido ampliamente detallado en investigación, identificando un deterioro cognitivo global (Dickinson *et al.*, 2008) y dificultades específicas en atención, memoria y aprendizaje, funciones ejecutivas, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento (Flashman & Green, 2004; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Reichenberg & Harvey, 2007). En cuanto a otros trastornos psicóticos, la investigación se ha centrado principalmente en la comparación entre la esquizofrenia y los trastornos psicóticos afectivos, describiendo déficits más leves en los pacientes bipolares, aunque cualitativamente similares a los pacientes con esquizofrenia (Aas *et al.*, 2014; Reichenberg *et al.*, 2009; Schretlen *et al.*, 2007). Los pacientes con esquizofrenia también muestran mayores tamaños del efecto en el CI premórbido y el CI en el momento del inicio de la enfermedad, en comparación con otras psicosis (Zanelli *et al.*, 2010).

Varios factores premórbidos, tales como un menor CI y una adaptación deficiente, se han asociado con el deterioro cognitivo en las primeras fases de la psicosis. Sin embargo, no hay acuerdo sobre estos hallazgos. Por otro lado, el CI premórbido (van Winkel *et al.*, 2006), así como el CI en el inicio de la psicosis (Leeson *et al.*, 2010; Leeson *et al.*, 2009) han demostrado ser predictores del resultado funcional a largo plazo. Estos hallazgos apoyan las teorías de la reserva cognitiva (Barnett *et al.*, 2006), que proponen que los pacientes con una función intelectual premórbida superior tienen más capacidad de resistencia para hacer frente a los daños neuronales asociados con la enfermedad, una mejor estructura cerebral o una mejor funcionalidad neuronal de compensación de los déficits.

El ajuste premórbido se refiere al funcionamiento social, interpersonal, académico y profesional del sujeto antes de la aparición de los síntomas psicóticos. Un ajuste premórbido pobre se ha relacionado con mayores tasas de recaída y peores resultados clínicos (Addington & Addington, 2005). Se asume que los trastornos del neurodesarrollo son la base de un pobre ajuste premórbido, lo que representa uno de los indicadores clave sobre el pronóstico de la esquizofrenia (McGlashan, 2008).

4.1.2- RESULTADOS

En línea con estos antecedentes, nuestra primera hipótesis es:

H₁: La variabilidad fenotípica del deterioro cognitivo en PEP es un proceso complejo que engloba la interacción de múltiples factores (ajuste premórbido, variables clínicas y sociodemográficas).

Para abordar esta hipótesis, se realizó el primer estudio “Ajuste premórbido y correlatos clínicos del deterioro cognitivo en primeros episodios psicóticos”, guiado por hipótesis específicas.

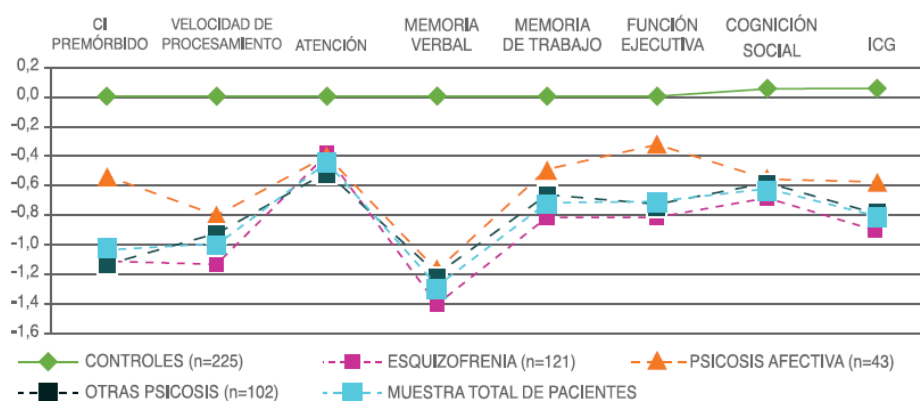
H_{1.1}: Los PEP mostrarán un patrón de deterioro cognitivo de leve a moderado en comparación con los controles sanos.

En este estudio, encontramos en todo el grupo de pacientes un deterioro cognitivo global de ligero a moderado en comparación con los controles. La memoria verbal, la velocidad de procesamiento y el CI premórbido fueron los dominios con más discapacidad (alrededor de 1- 1,5 desviaciones estándar por debajo del grupo control), mientras que la atención fue el menos deteriorado (menos de 0,5 desviaciones estándar por debajo de los controles).

H_{1.2}: El perfil de deterioro cognitivo será similar entre los tres grupos diagnósticos (esquizofrenia, psicosis afectiva, otras psicosis) en comparación a los controles.

El perfil de deterioro cognitivo de las tres categorías diagnósticas reveló patrones de discapacidad similares en comparación con los controles, con diferencias limitadas entre ellas. Sólo el grupo del espectro afectivo no se diferenció del grupo control en el dominio de atención. Además, mostró un CI premórbido superior y mejor rendimiento en función ejecutiva que el grupo de esquizofrenia y otras psicosis, y menor deterioro cognitivo global que en esquizofrenia. Los grupos de esquizofrenia y otras psicosis no difirieron en ninguno de los dominios ni pruebas individuales (**Figura 7**).

Figura 7. Perfil de alteraciones cognitivas de la muestra total de pacientes y según diagnóstico, en comparación a los controles.



H_{1.3}: El ajuste premórbido, las variables clínicas y/o sociodemográficas se asociarán al deterioro cognitivo en PEP.

Un buen ajuste premórbido se asoció estrechamente con mejor rendimiento en todos los dominios cognitivos y en la cognición global, excepto en el dominio de atención. En el grupo de pacientes, el ajuste premórbido en la etapa adolescente junto con la edad, el nivel socioeconómico de los padres, el género y las dosis de antipsicóticos fueron los factores que mejor explicaron el rendimiento cognitivo, mientras que el ajuste premórbido general y en la adolescencia, la edad y el nivel socioeconómico de los padres se relacionaron con la ejecución en las tareas cognitivas en el grupo de controles.

4.2- ESTUDIO 2

Cognition and psychopathology in first-episode psychosis: are they related to inflammation?

Bibiana Cabrera, Miquel Bioque, Rafael Penadés, Ana González-Pinto, Mara Parellada, Julio Bobes, Antonio Lobo, Borja García-Bueno, Juan Carlos Leza, Miquel Bernardo.

Psychological Medicine 2016; 46 (10): 2133-44

OBJETIVOS

- ⇒ Estudiar la función cognitiva y su asociación con marcadores biológicos inflamatorios medidos en plasma y células mononucleares de sangre periférica en una muestra de PEP y controles sanos.
- ⇒ Estudiar la clínica psicótica y afectiva en su asociación con marcadores biológicos inflamatorios medidos en plasma y células mononucleares de sangre periférica en una muestra de PEP y controles sanos.

4.2.1- ANTECEDENTES

La literatura actual, tanto en investigación básica como en la clínica, sugiere que la búsqueda de marcadores diagnósticos y de respuesta terapéutica, objetivos y fácilmente replicables, puede ayudar a efectuar un diagnóstico precoz y mejorar el pronóstico. El término "biomarcador" se refiere a una amplia subcategoría de muestras médicas - datos analíticos o de imagen – que son precisos y medibles (Strimbu & Tavel, 2010), y cuantifican el estado de la enfermedad o la respuesta al tratamiento y son útiles como indicadores de gravedad. En psiquiatría, los biomarcadores pueden mejorar la precisión diagnóstica cuando se añaden a los instrumentos clínicos y pueden ayudar a la transición a una medicina más precisa, proporcionando herramientas para seleccionar un método de tratamiento personalizado.

La evidencia apoya que la demora en el tratamiento del PEP se asocia con peores resultados clínicos y cognitivos (Chang *et al.*, 2013a), estando estos últimos estrechamente relacionados con el funcionamiento en las etapas más tempranas de la enfermedad (Green, 1996). El tratamiento mediante técnicas de rehabilitación cognitiva resulta beneficioso en la mejora del rendimiento cognitivo en personas con esquizofrenia, sin embargo, no hay ningún tratamiento farmacológico eficaz dirigido a mejorar estas dificultades. El desarrollo de estrategias terapéuticas para mejorar la cognición en la esquizofrenia podría beneficiarse de la identificación de biomarcadores del estado cognitivo, útiles en la creación de nuevos programas de tratamiento para mejorar el pronóstico y el funcionamiento de estos pacientes.

La evidencia creciente sugiere que los trastornos mentales graves están asociados con procesos inflamatorios (Felger & Lotrich, 2013), principalmente en la esquizofrenia y trastornos relacionados (Leza *et al.*, 2015; Zajkowska & Mondelli, 2014). Numerosos estudios han informado de una activación de la respuesta inflamatoria en los sistemas periférico y central en la esquizofrenia, con un aumento de las citoquinas implicadas en la regulación de la respuesta inflamatoria (Miller *et al.*, 2011). Se ha objetivado una asociación entre marcadores inflamatorios con la función cognitiva en los trastornos mentales graves (Gimeno *et al.*, 2009) y en la esquizofrenia especialmente (Penades *et al.*, 2015), lo que sugiere que la presencia de inflamación está asociada con un peor rendimiento cognitivo (Ribeiro-Santos *et al.*, 2014).

4.2.2- RESULTADOS

En línea con estos antecedentes, nuestra segunda hipótesis es:

H₂: El funcionamiento cognitivo y la clínica psicótica en PEP se asociarán a los biomarcadores proinflamatorios (NFκB, iNOS, COX-2, PGE₂, NO⁻² y TBARS) y antiinflamatorios (15d-PGJ₂, PPARγ e IκBα) medidos en CMSP y plasma.

Para abordar esta hipótesis, se realizó el segundo estudio “Cognición y Psicopatología: ¿están relacionadas con la inflamación?”, guiado por hipótesis específicas.

H_{2.1}: En los PEP, la expresión de los mediadores proinflamatorios (NFκB, iNOS, COX-2, PGE₂, NO⁻² y TBARS) y antiinflamatorios (15d-PGJ₂, PPARγ e IκBα) se asociará al funcionamiento cognitivo.

Nuestros resultados muestran que los biomarcadores antiinflamatorios se asociaron con el funcionamiento cognitivo en PEP, identificando fenotipos cognitivos diferenciales a partir de perfiles de expresión inflamatoria. Los PEP mostraron niveles más altos de todos los mediadores proinflamatorios en comparación con los controles, con diferencias significativas entre los grupos en la PGE₂, TBARS, iNOS y COX-2. Además, los pacientes mostraron una menor expresión de todos los marcadores antiinflamatorios, con diferencias significativas en la expresión de 15d-PGJ₂ y IκBα entre los grupos. El más importante hallazgo de este estudio es que en el grupo de PEP, después de controlar los posibles efectos de los factores de confusión, los niveles de 15d-PGJ₂ se asociaron a la atención sostenida y la expresión de la COX-2 a la función ejecutiva.

H_{2.2}: En los PEP, la expresión de los mediadores proinflamatorios (NFκB, iNOS, COX-2, PGE₂, NO⁻² y TBARS) y antiinflamatorios (15d-PGJ₂, PPARγ e IκBα) se asociará a la clínica psicótica.

Se halló una correlación significativa entre el IκBα y los subtest de la PANSS así como con la puntuación total de la PANSS después de controlar los posibles factores de confusión. No se encontraron asociaciones entre cualquiera de las otras mediciones biológicas y psicopatológicas.

5- ARTÍCULOS



Premorbid adjustment and clinical correlates of cognitive impairment in first-episode psychosis. The PEPsCog Study

Manuel J. Cuesta, Ana M. Sánchez-Torres, **Bibiana Cabrera**, Miquel Bioque, Jessica Merchán-Naranjo, Iluminada Corripio, Ana González-Pinto, Antonio Lobo, Igor Bombín, Elena de la Serna, Julio Sanjuan, Mara Parellada, Jerónimo Saiz-Ruiz, Miquel Bernardo, PEPs Group.

Schizophrenia Research 2015; 164 (1-3): 65–73



Cognition and psychopathology in first-episode psychosis: are they related to inflammation?

Bibiana Cabrera, Miquel Bioque, Rafael Penadés, Ana González-Pinto, Mara Parellada, Julio Bobes, Antonio Lobo, Borja García-Bueno, Juan Carlos Leza, Miquel Bernardo.

Psychological Medicine 2016; 46 (10): 2133-44



Premorbid adjustment and clinical correlates of cognitive impairment in first-episode psychosis. The PEPsCog Study



Manuel J. Cuesta ^{a,b,*}, Ana M. Sánchez-Torres ^{a,b}, Bibiana Cabrera ^{c,e}, Miquel Bioque ^{c,e}, Jessica Merchán-Naranjo ^{e,f}, Iluminada Corripio ^{e,g}, Ana González-Pinto ^{e,h}, Antonio Lobo ^{e,i}, Igor Bombín ^{e,j}, Elena de la Serna ^{e,k}, Julio Sanjuan ^{e,l}, Mara Parellada ^{e,f}, Jerónimo Saiz-Ruiz ^{e,m}, Miquel Bernardo ^{c,d,e}, PEPs Group ^{n,o,p,q,r,s,t,u,v,w,x,1}

^a Department of Psychiatry, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain

^b IdiSNA, Navarra Institute for Health Research, Pamplona, Spain

^c Barcelona Clinic Schizophrenia Unit, Neuroscience Institute, Hospital Clinic of Barcelona, Spain

^d Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, University of Barcelona. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

^e Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Spain

^f Child and Adolescent Psychiatry Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, School of Medicine, Universidad Complutense, IISGM, CIBERSAM, Madrid, Spain

^g Department of Psychiatry, Institut d'Investigació Biomèdica-Sant Pau (IIB-SANT PAU), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

^h Department of Psychiatry, Hospital Universitario de Álava, University of the Basque Country, Vitoria, Spain

ⁱ Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón). University of Zaragoza, Spain

^j Reintegra Foundation, Oviedo, Spain

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

^l Clínic Hospital (INCLIVA), Valencia, Spain

^m Psychiatry Department, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRyCIS), Hospital Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid, Spain

ⁿ Psychiatry Department, Bellvitge University Hospital-IDIBELL, Barcelona, Spain

^o Department of Clinical Sciences, School of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain

^p Psychiatry Department, University of Oviedo, Spain

^q Department of Neurosciences, University of the Basque Country (UPV/EHU), Biscay, Spain

^r BioCruces Health Research Institute, Biscay, Spain

^s Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense, Madrid, Spain

^t Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Spain

^u FIDMAG Hermanas Hospitalarias Research Foundation, Barcelona, Spain

^v Teaching Unit of Psychiatry, La Fe University and Polytechnic Hospital, University of Valencia, CIBERSAM, ISNPR, Valencia, Spain

^w Servicio de Psiquiatría. INAD. Parc de Salut Mar. Barcelona, Spain

^x Bipolar Disorders Unit, Hospital Clínic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 24 November 2014

Received in revised form 25 February 2015

Accepted 25 February 2015

Available online 26 March 2015

Keywords:

Schizophrenia spectrum disorders

First episode psychosis

Premorbid adjustment

Cognition

ABSTRACT

Background: The extent to which socio-demographic, clinical, and premorbid adjustment variables contribute to cognitive deficits in first-episode schizophrenia spectrum disorders remains to be ascertained.

Aims: To examine the pattern and magnitude of cognitive impairment in first-episode psychosis patients, the profile of impairment across psychosis subtypes and the associations with premorbid adjustment.

Methods: 226 first-episode psychosis patients and 225 healthy controls were assessed in the PEPsCog study, as part of the PEPs study.

Results: Patients showed slight to moderate cognitive impairment, verbal memory being the domain most impaired compared to controls. Broad affective spectrum patients had better premorbid IQ and outperformed the schizophrenia and other psychosis groups in executive function, and had better global cognitive function than the schizophrenia group. Adolescent premorbid adjustment together with age, gender, parental socio-economic status, and mean daily antipsychotic doses were the factors that best explained patients' cognitive performance. General and adolescent premorbid adjustment, age and parental socio-economic status were the best predictors of cognitive performance in controls.

Conclusions: Poorer premorbid adjustment together with socio-demographic factors and higher daily antipsychotic doses were related to a generalized cognitive impairment and to a lower premorbid intellectual reserve, suggesting that neurodevelopmental impairment was present before illness onset.

© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

* Corresponding author at: Department of Psychiatry, Complejo Hospitalario de Navarra, Irunlarrea 4, 31008 Pamplona, Spain. Tel.: +34 848 422488; fax: +34 848 429924.
E-mail address: mcuestaz@cfnavarra.es (M.J. Cuesta).

¹ Information about PEPs Group is available in Appendix A.

1. Introduction

Cognitive deficits are considered core features of schizophrenia spectrum disorders and, among other reasons, they are considered important for their impact on functional outcome (Green et al., 2004). FEP represents an excellent opportunity for research, because confounding factors such as hospitalization, long-term treatments and chronicity are minimized (Goldberg et al., 2010).

The cognitive profile of schizophrenia patients has been widely detailed in research, presenting a generalized cognitive impairment and specific deficits in attention, memory and learning, executive functions, working memory and processing speed (Heinrichs and Zakzanis, 1998; Flashman and Green, 2004; Reichenberg and Harvey, 2007). Regarding other psychotic disorders, research has focused primarily on the comparison between schizophrenia and psychotic affective disorders, reporting milder deficits in bipolar patients although qualitatively similar to patients with schizophrenia (Schretlen et al., 2007; Reichenberg et al., 2009; Aas et al., 2014). Schizophrenic patients also show greater effect sizes in premorbid and current intelligence quotient (IQ) at illness onset when compared to other psychosis (Zanelli et al., 2010).

Several premorbid factors, such as a lower IQ and poorer adjustment, have been associated with cognitive impairment in the early phases of psychosis. However, there is no agreement on these findings. Otherwise, premorbid IQ (van Winkel et al., 2006) as well as IQ at psychosis onset (Leeson et al., 2009; Leeson et al., 2010) have been shown to be predictors of functional outcome in the long term. These findings support the cognitive reserve theories (Barnett et al., 2006), which propose that patients with higher premorbid intellectual function have more resilience to cope with the neural damage associated with the illness, better brain structure or neural functionality compensating for the deficits.

Premorbid adjustment refers to a subject's social, interpersonal, academic and occupational functioning prior to the onset of psychotic symptoms (Addington and Addington, 2005). Poor premorbid adjustment has been related to higher rates of relapse and poorer clinical outcome (Addington and Addington, 2005; Levy et al., 2012). Neurodevelopmental disturbances are assumed to underlie poor premorbid adjustment, which represents one of the key prognostic indicators of schizophrenia (McGlashan, 2008). The relationship between premorbid adjustment and cognitive functioning has been examined in several studies. In a sample of FEP, Rund et al. (2007) found that a good premorbid level of academic functioning was associated with better verbal learning outcomes 1 year after the episode and better working memory outcomes 2 years later. A strong association has been found between poor childhood academic functioning and poor outcomes on working memory tests (Larsen et al., 2004).

The "Phenotype-genotype and environmental interaction. Application of a predictive model in first psychotic episodes" or PEPs study is a multicentre, longitudinal, naturalistic, follow-up study designed to evaluate clinical, neuropsychological, neuroimaging, biochemical and genetic variables in a sample of 335 first-episode psychosis (FEP) patients in Spain, matched with healthy controls by age, sex and socio-economic status. Patients were recruited from sixteen centers located across Spain from April 2009 to April 2011. The aim of this project was to assess clinical characteristics, functional prognostic factors, diagnostic specificity of findings, and pathophysiological changes in the brain during the first 2 years after a first psychotic episode (Bernardo et al., 2013).

The aims of the present study were to examine: 1) the pattern and magnitude of cognitive impairment in FEP patients after clinical stabilization of the acute episode; 2) the differences between psychosis subtypes and healthy control groups; 3) the relationship between premorbid adjustment abnormalities with cognitive impairment; and 4) the relative contribution of premorbid adjustment abnormalities to cognitive impairment taking account of the main socio-demographic and clinical variables.

2. Methods

The PEPs study was composed of four modules: general, pharmacogenetics, neuroimaging and neurocognition. In the current article, we focus on the neurocognition module (hereon referred to as the PEPsCog study), so the data presented concern the participants who were included in this module.

2.1. Participants

The patients included in the PEPs study met the following inclusion criteria: age between 7 and 35 years old, presence of psychotic symptoms of less than 12 months' duration, being fluent in Spanish and provision of written informed consent. The exclusion criteria were: mental retardation according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (APA, 1994) criteria (including both an IQ below 70 and impaired functioning), history of head trauma with loss of consciousness and organic disease with mental repercussions. The healthy control subjects were matched with the patients according to their age ($\pm 10\%$) and the socio-economic status (SES) of their parents ± 1 level (see below). Controls also had to be fluent in Spanish and give a written informed consent. The exclusion criteria for controls were the same as for the patients, plus the presence of a present or past psychotic disorder or major depression. The study was approved by the research ethics committees of all participating clinical centers.

In the PEPs study, the patients were assessed on five occasions: at recruitment (baseline), and then at two months, six months, one year and two years. Controls were only assessed at baseline and two years. The patients' cognitive assessments were performed at the two-month visit to ensure their clinical stability. The current report is based on premorbid, clinical and cognitive data gathered at baseline and two months.

Initially, 335 FEP patients and 253 controls were included in the PEPs study. The PEPsCog study included the participants who completed more than one neuropsychological test ($n = 547$; 515 adults and 32 under 16 years old participants). For the purposes of the present study, we only included the adult participants who completed seven or more of the ten neuropsychological tests of the study, which represented more than 95% of the sample. The final sample for the PEPsCog study consisted of 491 subjects: 266 patients and 225 controls.

2.2. Procedures

2.2.1. Clinical assessments

Demographic and premorbid data were collected for all participants, including age, gender, years of education, current occupation and living arrangements. Parental socio-economic status (SES) was assessed with the Hollingshead-Redlich Index of Social Position (Hollingshead and Redlich, 1958).

Psychopathological assessment was carried out with the Positive and Negative Symptom Scale (PANSS; Kay et al., 1987; Peralta and Cuesta, 1994), the Young Mania Rating Scale (YMRS; Young et al., 1978) and the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS; Lobo et al., 2002; Montgomery and Asberg, 1979).

Pharmacological treatment was also recollected at each visit. Antipsychotic daily doses were converted to chlorpromazine equivalents (Gardner et al., 2010).

Diagnoses were determined with the SCID-I and II (First et al., 1997a, 1997b) according to the DSM-IV criteria. Then the patients were grouped into three diagnostic categories: 1) broad schizophrenia spectrum (BS) patients, which included schizophrenia, schizophreniform and schizoaffective disorders; 2) broad affective spectrum (BA) patients, which included bipolar disorder I and II, and manic and depressive episodes with psychotic symptoms; and 3) other psychoses

Table 1
Neuropsychological tests used in the PEPsCog.

Cognitive domain	Type of test	Description of test and measures used for domain summary scores
Laterality	Edinburgh Handedness Inventory Oldfield (1971)	Indicate your preferences in the use of hands in a range of activities. Measure: total score
Premorbid IQ	Wechsler Adult Intelligence Scale-III, Vocabulary Test Wechsler (1999)	Give oral definitions for words. Measure: direct score and standardized score. Estimated premorbid IQ is calculated from the standardized score: $(SS \times 5) + 50$
Attention	Continuous Performance Test-II CPT; Conners (2000)	Respond to a series of letters on a computer screen by pressing a key when you detect letters other than the letter "X". The assessment contains six blocks that vary in the rate of submission of the letters. Measure: mean response sensitivity (D-prime).
Processing speed	Trail Making Test (Form A) Reitan and Wolfson (1993)	Connect, by making pencil lines, 25 encircled numbers randomly arranged on a page in proper order. Measure: time to complete this (form A)
	Stroop Test, word-color Golden (1978)	Read the words and the colors of a series of XXXX as quickly as possible in 45 s. Measure: number of items completed
Executive function	Wisconsin Card Sorting Test, WCST-128; Heaton et al. (1993)	Complete a complex task of categorization set shifting, and respond to feedback from the computer. Measure: number of completed categories and percentage of conceptual responses, total errors and perseverative errors.
	Trail Making Test (Form B) Reitan and Wolfson (1993)	Draw lines connecting characters that are sequentially alternating between numbers and letters. Measure: time to complete this (form B), B/A ratio (time to complete form B divided by time to complete form A).
	Stroop Test, word-color interference effect Golden (1978)	Name the color in which the color names are printed and disregard their verbal content. Measure: Interference Index $(WC - WxC / W + C)$
	Controlled Oral Word Association Test, FAS-Test Loonstra et al. (2001)	Generate as many words as possible beginning with F, A and S in three separate trials of 60 s. Measure: the sum of all correct responses
Working memory	Test Barcelona, Animal Words Peña-Casanova (1990)	Produce as many animal names as possible in a one-minute interval. Measure: number of correct responses
	Wechsler Adult Intelligence Scale-III, Digit Span Test Wechsler (1999)	Repeat a number sequence in the same and reverse order as presented. Measure: total number of series correctly repeated forward, backwards and the sum of both.
Verbal memory	Wechsler Adult Intelligence Scale-III, Letter-Number Sequencing Wechsler (1999)	Listen to a combination of numbers and letters read aloud by the tester and reorganize the sequence listing first the numbers in ascending order and then the letters in alphabetical order. Measure: number of correct sequences.
	California Verbal Learning Test, Spanish version (TAVEC)Benedet and Alexandre (1998)	Recall as many words as possible from a list of 16 words read aloud by the tester. The procedure is repeated five times, and recall is tested immediately and after a delay. Measure: total number of words recalled after the five trials, immediately and delayed.
Social cognition	Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test MSCEIT; Mayer et al. (2009)	Rate the helpfulness of certain moods and assess the effectiveness of strategies to manage emotions. Measure: understanding emotions, managing emotions and total emotional intelligence scores.

(OPs), which included brief psychotic disorders, psychoses not otherwise specified and toxic psychoses.

The Premorbid Adjustment Scale (PAS; Cannon-Spoor et al., 1982) was applied to assess retrospectively premorbid adjustment across childhood (up to 11 years), early adolescence (12 to 15 years), late adolescence (16 to 18 years), and adulthood (19 years and above). Each item is rated on a 0 to 6 point scale, with 0 indicating normal adjustment and 6 indicating severe impairment. The PAS was completed based on information of the patients and parents or close relatives.

The Global Assessment of Functioning (GAF; American Psychiatric Association, 1994) Scale was used to assess the severity of symptoms and the level of functioning, on a scale from 1 to 100.

2.2.2. Cognitive assessments

Cognitive functioning was assessed using a comprehensive battery of 10 standardized neuropsychological tests, validated in the Spanish population. It was designed to encompass 6 of the 7 cognitive dimensions proposed in the MATRICS battery (Green and Nuechterlein, 2004; Nuechterlein and Green, 2006). Premorbid IQ and handedness were also assessed. Table 1 shows the neuropsychological tests that were administered and the measures selected for computing each domain score.

The tests were administered by experienced psychologists in two sessions of 1–1.5 h, and were conducted sequentially in the same order from the lowest to the highest level of difficulty in order to reduce as much as possible the effect of fatigue and to facilitate cooperation. A good to excellent inter-rater reliability among psychologists was indicated by intraclass correlation coefficients >0.80 in two of the tests of the battery: the WAIS Vocabulary subtest and WCST, in which the final score may partially depend on the judgment of the psychologist administering and correcting the test.

2.2.3. Data analysis

The distribution of the parametric variables (demographic, clinical and neuropsychological measures) was evaluated using measures of skewness and kurtosis. As skewness could not be totally corrected by transforming the data, we decided to use the original data.

All neuropsychological variables were then transformed into standard equivalents (z-scores). The scores for cognitive domains were calculated by averaging the z-scores of the relevant measures, listed in the previous subsection, and then standardized against the healthy control group. Lastly, an overall cognitive performance (Global Cognitive Index, GCI) score for each group was calculated by averaging scores on the seven cognitive domains. Reliability was assessed by calculating Chronbach's alpha for all subscale scores composed of more than one score, except for the GCI. All cognitive scores were calculated such that higher values indicated better performance.

Missing data of the neurocognitive domains were analyzed with the Missing Values Analysis Module of the SPSS program (IBM Corp., 2011).

Demographic and clinical characteristics in patients and healthy controls were compared with t-tests and chi-square tests. Correlations between demographic, clinical and cognitive variables were tested using Pearson's rank correlation coefficients. All tests were two-tailed.

Group differences in neuropsychological test performance between the patients and healthy controls were explored using between-subject univariate ANOVA with effect sizes (Cohen's *d*) of group differences and Scheffe post-hoc tests. Analysis of covariance (ANCOVAs) was conducted including as covariates those socio-demographic variables in which both groups differed significantly.

Multivariate analysis of variance (MANOVA) was used to compare the profile of cognitive performance among the patient groups (BS, BA, OP), using diagnostic groups and gender as the between-group factor and the cognitive domains as the within-group factors.

A series of hierarchical regression models (using the enter method) of the score of each cognitive domain were then used to examine the association of cognitive impairment with 1) demographic characteristics (age, gender and parental SES), 2) premorbid adjustment, and 3) clinical dimensions (PANSS psychomotor poverty, disorganization and reality distortion, MAD and YMRS scores), and daily antipsychotic doses (AP), entered in that order. For the regression analyses, we only entered variables that were correlated with the cognitive domain scores with a $p \leq 0.05$ in the bivariate analyses, as well as gender if differences in the cognitive domains were found between males and females. As years of education are included in the PAS, we considered it an indicator of premorbid adjustment so we did not include it in the regression analyses. The outcome of primary interest was the incremental proportion of variance explained by each model in the hierarchical series.

All analyses were conducted using IBM SPSS Statistics for Windows (IBM Corp., 2011).

3. Results

3.1. Socio-demographic and clinical characteristics

Socio-demographic and clinical characteristics are summarized in Table 2. The patients had fewer years of education, poorer psychosocial functioning as assessed by the GAF and lower parental SES than controls.

3.2. Neuropsychological results

Supplementary Table 1 shows the data concerning the missing values in the neurocognitive domains. Missing values were below the 10% for each cognitive domain. Little's MCAR test (Little, 1998) was applied to analyze whether the missing data were missing completely at random. The result was not significant ($\chi^2 = 106.691$, $DF = 87$, $Sig. =$

0.075), suggesting that the missing data were completely at random and no further computations should be performed. Therefore, the whole sample of patients and controls with 7 or more tests was included in the subsequent analyses.

3.2.1. Differences between patients and controls

Years of education and parental SES differed between the patients and the controls so they were included as covariates in the ANCOVAs. The patients underperformed the controls across all measures explored, except for the Trail Making Test B:A ratio (Table 3).

The Cronbach's alpha coefficients for the composite scores of the neuropsychological tests were as follows for the patients and the controls, respectively: 0.697 and 0.705 for the processing speed score, 0.730 and 0.644 for the verbal memory score, 0.846 and 0.862 for the working memory score, 0.757 and 0.704 for the executive function score and 0.933 and 0.873 for the social cognition score. All the scores indicated moderate to high reliability. No significant differences were found between the patients and the healthy controls in the alpha coefficients of cognitive functions with the Feldt test, except in verbal memory ($W = 0.758$, $p = 0.016$) and social cognition ($W = 0.527$, $p = 0.001$) scores.

3.2.2. Neuropsychological performance of the different diagnostic groups

Comparisons across the different diagnostic groups (BS, BA and OP) in clinical, premorbid and cognitive variables are shown in the Supplementary Table 2.

Table 3 shows the results of the ANOVAs between the groups' scores on the tests, and also their composite scores for each neurocognitive domain compared to the control group. The controls showed better performance than the BS and OP groups in every test and cognitive domain, except for the Trail Making Test B:A ratio. The controls and the BA groups did not differ in CPT, Digit Span forward, the WCST measures or total score of the MSCEIT. Among the patients' groups, the BA group had better premorbid IQ and executive function scores than the

Table 2
Demographic and clinical characteristics of the sample.

	Adults 16 or over (n = 491)		t or χ^2 (p)
	Patients (n = 266)	Healthy controls (n = 225)	
Age (years)	24.22 (5.56)	25.08 (5.92)	−1.66 (0.097)
Gender (male/female)	177/89	142/83	0.63 (0.427)
Years of education	12.57 (3.45)	14.61 (3.21)	−6.61 (<0.001)
GAF (baseline)	63.49 (14.28)	92.83 (5.56)	−30.38 (<0.001)
Handedness (% right/left/mixed)	87.6/8.6/3.8	86.5/9.4/4	0.12 (0.942)
Marital status			
Single	229 (86.1)	187 (83.1)	−1.11 (0.775)
Married	20 (7.5)	20 (8.9)	
Divorced	4 (1.5)	3 (1.3)	
Cohabitation >6 months	13 (4.9)	15 (6.7)	
Parental socio-economic status (H–R Scale)			
High	53 (19.9)	52 (21.8)	19.69 (0.001)
Medium–high	27 (10.2)	46 (19.2)	
Medium	67 (25.2)	71 (29.7)	
Medium–low	84 (31.6)	58 (24.3)	
Low	31 (11.7)	9 (3.8)	
Unknown	4 (1.5)	2 (0.8)	
	Patients' sample (N = 266)		
Clinical ratings	Baseline	2 months	
PANSS			
Positive syndrome	18.15 (7.96)	11.45 (5.05)	
Negative syndrome	18.48 (8.02)	16.42 (6.63)	
General psychopathology	37.23 (12.46)	29.40 (9.85)	
Total	73.86 (23.94)	57.27 (19.22)	
MADS	12.37 (9.76)	10.07 (7.9)	
YMRS	8.65 (10.11)	2.63 (4.52)	
AP treatment (chlorpromazine equivalents)	547.82 (457.35)	431.23 (350.38)	

GAF: Global Assessment of Functioning Scale; H–R: Hollingshead–Redlich Scale; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; MADS: Montgomery–Asberg Depression Scale; YMRS: Young Rating Mania Scale; AP: daily doses of antipsychotic treatment. Bold values indicate significance at $p < 0.05$.

Table 3

Raw scores (means and standard deviations) and ANCOVA results comparing the neuropsychological test scores in patients and controls and ANOVA results comparing the three diagnostic groups and controls.

	Patients (n = 266)	Controls (n = 225)	Cohens <i>d</i> ^c	ANCOVA ^a F (p)	ANOVA F (p) ^b	d.f.	
Premorbid IQ	92.46 (15.21)	106.7 (13.86)	−0.98	74.26 (<0.001)	42.69 (p < 0.001)	3, 489	C > Sch, AffPsy, OP AffPsy > Sch, OP
Processing speed					47.52 (p < 0.001)	3, 481	C > Sch, AffPsy, OP
TMT-A	41.06 (19.19)	28.1 (10.61)	−0.87	56.78 (<0.001)	28.05 (p < 0.001)	3, 491	C > Sch, AffPsy, OP
Stroop-word	96.01 (20.53)	110.5 (17.77)	−0.76	48.86 (<0.001)	23.28 (p < 0.001)	3, 482	C > Sch, AffPsy, OP
Stroop-color	62.83 (14.34)	77.38 (14.2)	−1.02	88.18 (<0.001)	40.43 (p < 0.001)	3, 481	C > Sch, AffPsy, OP
CPT-II detectability/attention	0.66 (0.52)	0.93 (0.58)	−0.49	14.38 (<0.001)	8.53 (p < 0.001)	3, 447	C > Sch, OP
Verbal memory					59.65 (p < 0.001)	3, 480	C > Sch, AffPsy, OP
TAVEC-total recall	46.37 (11.47)	59.66 (9.25)	−1.28	140.26 (<0.001)	58.64 (p < 0.001)	3, 483	C > Sch, AffPsy, OP
TAVEC-short-term recall	9.59 (3.55)	13.09 (2.64)	−1.13	102.18 (<0.001)	46.07 (p < 0.001)	3, 485	C > Sch, AffPsy, OP
TAVEC-long-term recall	10.03 (3.46)	13.58 (2.48)	−1.20	113.04 (<0.001)	51.88 (p < 0.001)	3, 484	C > Sch, AffPsy, OP
Working memory					33.57 (p < 0.001)	3, 490	C > Sch, AffPsy, OP
Digit span forward	8.54 (1.83)	9.6 (2.18)	−0.53	14.22 (<0.001)	12.24 (p < 0.001)	3, 491	C > Sch, OP
Digit span backward	5.63 (1.97)	7.29 (2.08)	−0.82	47.98 (<0.001)	26.82 (p < 0.001)	3, 491	C > Sch, AffPsy, OP
Digit span total score	14.15 (3.19)	16.89 (3.72)	−0.79	40.86 (<0.001)	25.55 (p < 0.001)	3, 491	C > Sch, AffPsy, OP
Letter and number sequencing	8.81 (2.81)	11.31 (2.63)	−0.92	59.41 (<0.001)	34.22 (p < 0.001)	3, 490	C > Sch, AffPsy, OP
Executive function					41.91 (p < 0.001)	3, 445	C > Sch, AffPsy, OP AffPsy > Sch, OP
FAS	28.09 (9.33)	38.71 (10.24)	−1.09	91.25 (<0.001)	46.87 (p < 0.001)	3, 477	C > Sch, AffPsy, OP
Semantic (“animals”)	16.86 (4.69)	22.7 (5.79)	−1.12	103.44 (<0.001)	52 (p < 0.001)	3, 481	C > Sch, AffPsy, OP
TMT-B	93.24 (45.33)	58.70 (22.98)	−1.01	69.31 (<0.001)	34.29 (p < 0.001)	3, 489	C > Sch, AffPsy, OP
TMT B:A	2.45 (1.06)	2.23 (0.79)	−0.24	3.59 (0.059)	4.04 (p = 0.007)	3, 489	C > AffPsy
WCST-categories	4.73 (1.81)	5.63 (1.1)	−0.62	23.47 (<0.001)	16.66 (p < 0.001)	3, 464	C, AffPsy > Sch, OP
WCST-total errors (%)	31.47 (16.64)	19.54 (11.78)	−0.84	47.91 (<0.001)	27.46 (p < 0.001)	3, 464	C > Sch, OP AffPsy > Sch
WCST-perseverative errors (%)	16.89 (11.51)	10.57 (7.01)	−0.68	29.47 (<0.001)	17.96 (p < 0.001)	3, 465	C > Sch, OP AffPsy > Sch
WCST-conceptual level responses (%)	58.57 (22.74)	73.43 (15.93)	−0.77	38.20 (<0.001)	21.72 (p < 0.001)	3, 462	C > Sch, OP
Stroop-interference	2.18 (8.88)	6.19 (8.44)	−0.46	15.53 (<0.001)	10.63 (p < 0.001)	3, 481	C > Sch, OP
Social cognition					25.74 (p < 0.001)	3, 453	C > Sch, AffPsy, OP
MSCEIT-understand	94.71 (13.21)	105.48 (15.28)	−0.76	48.37 (<0.001)	21.76 (p < 0.001)	3, 453	C > Sch, AffPsy, OP
MSCEIT-managing	91.82 (11.28)	99.33 (10.36)	−0.69	39.16 (<0.001)	19.25 (p < 0.001)	3, 453	C > Sch, AffPsy, OP
MSCEIT-total	92.67 (12.44)	99.76 (16.73)	−0.49	18.64 (<0.001)	10.05 (p < 0.001)	3, 467	C > Sch, OP
Global Cognitive Index					95.04 (p < 0.001)	3, 385	C > Sch, OP, AffPsy AffPsy > Sch

C: control; Sch: schizophrenia/schizophreniform/schizoaffective; AffPsy: affective psychoses; OP: other psychoses.

TMT: Trail Making Test; CPT: Continuous Performance Test; TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; MSCEIT: Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test. Bold values indicate significance at $p < 0.05$.

^a Years of education and parental socio-economic status as covariates.

^b ANOVAs of the three diagnostic groups and healthy controls.

^c Effect sizes are calculated such that negative values indicate poorer performance in patients.

BS and OP groups. In addition, the BA group performed better than the BS group in the total and perseverative errors of the WCST and the Global Cognitive Index.

Fig. 1 highlights the pattern in cognitive impairment domains for each of the diagnostic groups compared to the control group, as well as the total patient sample.

MANOVA revealed the main effects of diagnosis ($F = 12.76$, $p < 0.001$, Wilks' $\Lambda = 0.53$) and gender ($F = 3.75$, $p = 0.001$, Wilks' $\Lambda = 0.93$) on neurocognitive measures, but the interaction between

these two factors was not significant ($F = 1.29$, $p = 0.171$, Wilks' $\Lambda = 0.93$). The same results were obtained when controlling for years of education and parental SES.

3.2.3. Associations of demographic, clinical and premorbid adjustment variables with neuropsychological performance

Supplementary Table 3 lists all the Pearson's correlation coefficients for the demographic variables, clinical assessments, premorbid adjustment and cognitive domains, both for the patients and the controls.

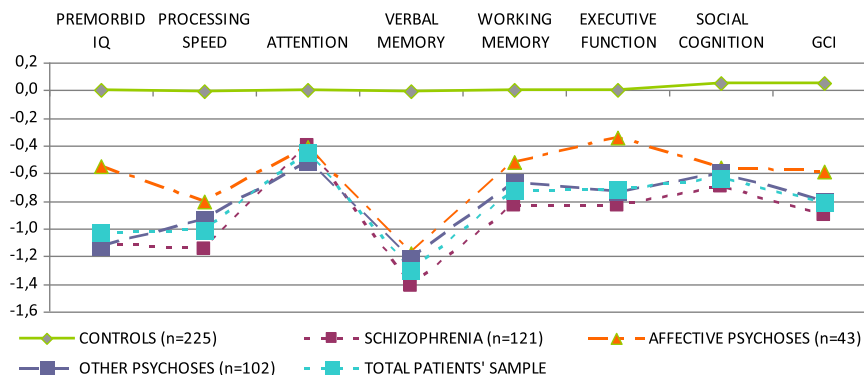


Fig. 1. Patterns of cognitive impairment for each of the diagnostic groups and the total patient sample, compared to controls.

The results of the hierarchical linear regression analyses are shown in Table 4. In the patients' group, the model which best explained the estimated variance in premorbid IQ (19.4%) was composed of age, gender, parental SES and premorbid adjustment in late adolescence. Higher parental SES made a significant contribution to the variance in all the cognitive domains, except for verbal memory, executive function and social cognition. Being male was associated with a better performance on IQ and working memory tests, while being older was associated with better scores on premorbid IQ, attention and social cognition. Regarding clinical scales, the only significant association found was a positive correlation between the scores on the PANSS reality distortion and in the verbal memory domain. In addition, higher doses of antipsychotics were related to poorer performance in processing speed, verbal memory, working memory and executive function domains, as well as a lower GCI score. Poorer premorbid adjustment scores in adolescence had an effect on premorbid IQ and the GCI. The model which explained the most estimated variance involved GCI (32%) and was composed of parental SES, premorbid adjustment in early adolescence and higher doses of antipsychotics. Additionally, we performed the Pearson correlations to analyze the association between antipsychotic doses and patients' clinical severity. Total antipsychotic doses at the 2 months visit showed significant correlations with GAF scores ($r = -0.33$, $p < 0.001$), and the PANSS positive ($r = 0.17$, $p = 0.005$), negative ($r = 0.33$, $p < 0.001$) and general scores ($r = 0.19$, $p = 0.002$).

In the control group, higher parental SES was associated with higher premorbid IQ, verbal memory, working memory and the GCI scores, and being older with better attention and GCI. Regarding premorbid adjustment, an association was found between better general premorbid adjustment and higher premorbid IQ, processing speed, verbal memory and executive function scores, while late adolescent premorbid

adjustment was positively associated with working memory performance. No significant associations were observed between the demographic and premorbid adjustment variables and the social cognition domain.

4. Discussion

Four main findings can be highlighted from our results.

First, a slight to moderate cognitive impairment was found in the entire patient group compared to controls. Verbal memory, processing speed and premorbid IQ were the most impaired domains (around 1–1.5 standard deviations poorer performance than the control group), while attention was the least impaired (less than 0.5 standard deviations poorer than in the controls).

Second, the cognitive impairment profile of the three diagnostic groups revealed similar patterns of impairment compared to the controls, with limited differences among them. Only the broad spectrum affective group did not differ from the controls in the attention domain. Moreover, they outperformed the schizophrenia and other psychosis groups in executive function, showed higher premorbid IQ than both groups and also less global cognitive impairment than the schizophrenia group. The schizophrenia and other psychosis groups did not differ in cognitive functions or in individual tests.

Third, good premorbid adjustment was strongly related to better cognitive performance in all domains and global cognition, except in the attention domain. Low premorbid IQ was also associated with poor premorbid adjustment, except in the adult stage. In the control group, the general scale of the PAS showed the highest associations with premorbid IQ, verbal memory and global cognition. Regarding specific PAS periods, the adjustment during late adolescence was related to verbal memory and global cognitive functioning.

Fourth, hierarchical multiple regression analyses showed that the adolescent premorbid adjustment together with age, parental SES, gender and antipsychotic doses were the factors that best explained cognitive performance in patients, while the general and adolescent premorbid adjustment, age and parental SES were related to cognitive performance in the controls.

The FEP patients as a whole group showed the greatest cognitive impairment in verbal memory compared to the controls, and also showed slight to moderate impairment in processing speed, attention, working memory, executive function and social cognition. Poor performance in memory function in FEPs is a relatively common finding in other studies (Bilder et al., 2000; Joyce et al., 2005; Meshulam-Gately et al., 2009; O'Connor et al., 2012) and it has been proposed that poor verbal memory may be used as an endophenotypic trait (Owens et al., 2011); as a marker of conversion to psychosis in individuals at high risk (Seidman et al., 2010; O'Connor et al., 2012); and even that it may be an indicator of prefrontal–hippocampal neurodevelopmental abnormalities (Lencz et al., 2006). The magnitude and type of impairments found in this study are generally in agreement with other studies in FEP (Bilder et al., 2000; Heydebrand et al., 2004; Galderisi et al., 2009), the exception being that we found a different pattern regarding attention, the broad spectrum affective group not differing from the controls in this domain. However, this result must be interpreted with caution, because we relied on only the CPT detectability score to assess attention.

The differences found among psychosis subtypes reinforce findings previously reported (Seidman et al., 2002; Zanelli et al., 2010), and are in agreement with population studies (Koenen et al., 2009) reporting higher premorbid IQ in patients with affective psychosis than those with schizophrenia (Gilvarry et al., 2000; Touloupoulou et al., 2006) and with authors proposing that low premorbid IQ should be considered a diagnostic indicator of schizophrenia in the DSM-V (Keefe and Fenton, 2007); a risk factor for developing other neuropsychiatric disorders, such as depression and generalized anxiety disorders (Zammit et al., 2004; Martin et al., 2007; Koenen et al., 2009); and a marker of cognitive reserve (Stern, 2002; Barnett et al., 2006).

Table 4
Hierarchical regression models of cognitive performance and socio-demographic characteristics, premorbid adjustment, clinical dimensions and daily antipsychotic doses.

		Variables in the model	β	t	R ² adjusted	p
Estimated premorbid IQ	Patients	Age	0.23	3.74	0.194	<0.001
		Gender	0.18	3		0.003
	Controls	Parental SES	-0.20	-3.31		0.001
		PAS late adolescence	-0.21	-1.96		0.052
		PAS general	-0.21	-3.10	0.086	0.002
Processing speed	Patients	Parental SES	-0.24	-3.81	0.206	<0.001
		AP	-0.29	-4.5		<0.001
	Controls	PAS general	-0.15	-2.13	0.016	0.034
		AP	-0.15	-2.11	0.025	0.036
Attention	Patients	Age	0.14	2.21	0.025	0.036
		Parental SES	-0.15	-2.21		0.029
Verbal memory	Patients	Age	0.19	2.74	0.031	0.007
		PANSS reality distortion	0.19	2	0.166	0.047
	Controls	AP	-0.26	-3.82		<0.001
		Parental SES	-0.16	-2.37	0.062	0.019
		PAS general	-0.15	-2.17		0.032
Working memory	Patients	Parental SES	-0.24	-3.94	0.159	<0.001
		Gender	0.21	3.45		0.001
	Controls	AP	-0.14	-2.33		0.021
		Parental SES	-0.14	-2.02	0.082	0.044
Executive functions	Patients	PAS late adolescence	-0.30	-3.36		0.001
		AP	-0.19	-2.76	0.116	0.006
		PAS general	-0.20	-2.59	0.032	0.010
Social cognition	Patients	Age	0.24	3.32	0.091	0.001
		Parental SES	-0.23	-3.53	0.320	0.001
GCI	Patients	PAS early adolescence	-0.37	-2.58		0.011
		AP	-0.26	-3.76		<0.001
		Age	0.19	2.55	0.141	0.012
	Controls	Parental SES	-0.21	-2.84		0.005

SES: socio-economic status; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; AP: daily doses of antipsychotic treatment; GCI: Global Cognitive Index.

Cognitive impairment has been related to either poor psychosocial premorbid adjustment (Silverstein et al., 2002) or to poor premorbid academic functioning (Larsen et al., 2004; Allen et al., 2005; Norman et al., 2005; Chang et al., 2013). Several studies have presented evidence of neuroregressive processes such as excessive pruning or inflammation in late adolescence which may underlie the cognitive deficits seen in FEP (Howes et al., 2012; Meyer, 2013). Adolescence has been described as a high-challenge period in life, in which social and cognitive deficits come to light in subjects at risk of psychosis (Lucas et al., 2008). Thus, the different contributions of premorbid adjustment to cognitive impairment in patients and controls may be due to the neurodevelopmental disturbances associated with psychoses. Poorer premorbid adjustment was associated with a generalized cognitive impairment at illness onset and with a low premorbid intellectual reserve, suggesting that neurodevelopmental impairment was present before illness onset.

Certain associations were found between cognitive performance and clinical symptoms; mainly psychomotor poverty was related to verbal memory and global cognitive functioning, while disorganization symptoms were associated with these domains and also with premorbid IQ, working memory and attention. Weaker associations were found of reality distortion with verbal memory and global cognition, on the one hand, and manic symptoms with premorbid IQ, verbal memory, and social and global cognition, on the other. An association of cognition with negative and disorganization dimensions is a common finding in literature (Cuesta and Peralta, 1995; Mohamed et al., 1999), but the results of the hierarchical regression analyses suggest relative independence of clinical and cognitive domains (Liddle, 1996; Cornblatt et al., 1997; Nieuwenstein et al., 2001; Crespo-Facorro et al., 2009; Davidson et al., 2009).

Other variables not usually considered in the FEP studies, such as parental SES, age, gender and treatment, were associated with cognitive impairment in the patients and the controls. Higher levels of SES in the general population are linked to economic resources and environmental enrichment, which leads to better brain development (Jefferson et al., 2011). Likewise, higher SES at adolescence has been found to mediate between low cognitive functioning and risk for schizophrenia, suggesting that in enriched environments, cognitive impairment may reflect neurodevelopmental problems, while in low socio-economic background it may be related to decreased opportunities (Goldberg et al., 2011). Other FEP studies have not found any significant association between parental SES and cognition (Bilder et al., 2000; Galderisi et al., 2009).

We also found better performance in working memory and a higher premorbid IQ in male patients. Research on gender differences in psychosis in recent years has found a poorer course of illness and greater functional impairment in males (Hafner and an der Heiden, 1997), but conclusions relating to cognition are controversial. Previous research concluded that female status predicted higher cognitive functioning in schizophrenia patients (Lewine, 2004) but also that males performed better than female patients in verbal and visual memory and visuospatial processing (Lewine et al., 1996). Bilder et al. (1992) reported higher premorbid IQ among males in a mixed sample of FEP and chronic schizophrenia patients. Other FEP studies have identified few differences between males and females (Hoff et al., 1998), similar to those found in the general population (Albus et al., 1997; Ayesa-Arriola et al., 2014).

Age was related to higher premorbid IQ and better social cognition in patients, and to better global cognition in controls. In our FEP sample, recruitment age was close to the onset of psychosis, so brain maturation may be more consolidated in older patients.

Higher daily doses of antipsychotics were also associated with poorer performance on processing speed, verbal memory, working memory, and executive function tests as well as global cognitive impairment and lower premorbid IQ. As our patients were clinically stable, these results may indicate that the patients with more severe symptoms had greater cognitive impairment and received more antipsychotic

treatments (Bilder et al., 2000). Indeed, a positive association between clinical symptoms severity and higher antipsychotic doses was found. However, in the regression analyses daily doses of antipsychotics remained as an explanatory variable in 4 out of the 8 cognitive domains assessed, while only disorganization and reality distortion scores explained a small amount of the attention and verbal memory variance. Although our study was not a clinical trial, our results suggest that antipsychotic treatment was related to a worse performance in the aforementioned cognitive domains. Recent research has shown that cognitive improvement reported in drug clinical trials may be due to practice or placebo effects rather than a real effect of treatment on cognition (Goldberg et al., 2010).

Summarizing, our findings add evidence to the association of premorbid adjustment and cognition, considering other factors that have also demonstrated to be related to cognitive functioning such as age, gender, education, parental SES and treatment. Specifically, adolescence adjustment showed the strongest relationship with cognitive performance, reinforcing the idea that adolescence may be a critical period in the onset of psychosis.

4.1. Strengths and limitations

The PEPsCog study has several strengths. First, the sample recruited can be considered representative of Spanish psychiatric admissions for acute psychosis. Second, the sample is large enough to ensure the generalizability of the results. Moreover, we had extensive data on a large sample of healthy controls, matched with the patients by socio-demographic characteristics, an element that has been missing in other studies (Townsend et al., 2001; Heydebrand et al., 2004; Rund et al., 2004). Third, we included a large group of patients with “other psychoses”, which represents a pool of patients that are often excluded from the first-episode psychosis studies (Addington et al., 2003; Heydebrand et al., 2004; Rund et al., 2004; Galderisi et al., 2009). And fourth, the broad neuropsychological battery used in the assessments enabled us to obtain a comprehensive cognitive profile of patients and controls.

The findings from this study must, however, be viewed within the context of its limitations. First, even though there are studies reporting high FEP diagnosis stability for schizophrenia and bipolar disorders at 24 months or more in research settings (Schwartz et al., 2000; Schimmelmann et al., 2005), diagnoses of other psychoses have been observed to be highly unstable over time (Amini et al., 2005; Whitty et al., 2005; Komuravelli et al., 2011). On the other hand, we will be able to confirm the diagnosis because our patients are being reassessed longitudinally in 2 years as part of the ongoing PEPs study.

Longitudinal assessments may also help clarify the relationships between cognitive impairment, antipsychotic doses and clinical symptoms.

In addition, while premorbid adjustment is a strong predictor of cognitive impairment and illness course (Ruggero et al., 2010), caution is warranted in attributing causalities since premorbid adjustment is a final common pathway for the interplay between genetic and environmental agents that may be ethiopathogenetically related to psychosis or only act as risk factors for developing psychosis or general impairment in functioning.

Role of the funding source

This study is part of a coordinated-multicenter Project, funded by the Ministerio de Economía y Competitividad (PI08/0208; 08/1/1026; 11/02831; PI08/1161). Instituto de Salud Carlos III- Fondo Europeo de Desarrollo Regional. Unión Europea. Una manera de hacer Europa.

Contributors

The PEPsCog study is part of a broader project, the PEPs study. Miguel Bernardo is the coordinator of the PEPs study. Manuel J. Cuesta is the coordinator of the cognition's module (PEPsCog). Both of them designed the cognition's module. Ana M. Sánchez-Torres,

Bibiana Cabrera and Miquel Bioque participated in the development of the cognitive protocols, the recruitment of the sample and the participant's assessment. Iluminada Corripio, Ana González-Pinto, Antonio Lobo, Julio Sanjuan, Mara Parellada, and Jerónimo Saiz-Ruiz are the principal investigators of their research centers. Mara Parellada, Jerónimo Saiz-Ruiz and Miguel Bernardo also are coordinators of other modules of the PEPs study. Jessica Merchán-Naranjo, Igor Bombín and Elena de la Serna participated in the recruitment and assessment of the sample. Ana M. Sánchez-Torres managed the literature searches and data analyses. Manuel J. Cuesta wrote the first draft of the manuscript. All the authors, including the PEPs group authors listed in Appendix A, contributed to the final draft of the manuscript.

Conflict of interest

MJ Cuesta has received research funding from the Spanish Ministry of Science and Innovation (Carlos III Health Institute), the Government of Navarre and the "Plan Nacional sobre Drogas" from the Spanish Ministry of Health.

M Bioque has been a consultant for, received grant/research support and honoraria from, and been on the speakers/advisory board of Ferrer, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, and Pfizer.

I Corripio has received research grants and served as consultant, advisor or speaker for the companies Otsuka and Ferrer.

A Gonzalez-Pinto has received grants and served as consultant, advisor or CME speaker for the following entities: Almirall, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Eli Lilly, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Jazz, Johnson & Johnson, Lundbeck, Merck, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, Shering-Plough, Solvay, the Spanish Ministry of Science and Innovation (CIBERSAM), the Ministry of Science (Carlos III Institute), the Basque Government, the Stanley Medical Research Institute, and Wyeth.

M Parellada has received research grants and served as consultant, advisor or speaker for the companies: Janssen-Cilag and Otsuka and has received research funding from Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Health (now Spanish Ministry of Economy and Competitiveness), CIBERSAM, Fundación Alicia Koplowitz, Fundación Mutua Madrileña and has served as a consultant for the EMA.

J Saiz-Ruiz has been a speaker for and on the advisory boards of Lilly, GlaxoSmithKline, Lundbeck, Janssen, Servier and Pfizer; and has received grant/honoraria from Lilly and Astra-Zeneca.

M Bernardo has been a consultant for, received grant/research support and honoraria from, and been on the speakers/advisory board of ABBio, Adamed, Almirall, AMGEN, Eli Lilly, Ferrer, Forum Pharmaceuticals, Gedeon, Hersill, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Roche, Servier and has obtained research funding from the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), the Government of Catalonia, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), NARSAD and the 7th Framework Program of the European Union.

A Albacete, A Alonso-Solís, A Calvo, A Zabala Rabadán, AM Sánchez-Torres, B Cabrera, C Torrent, E de la Serna, EM Grasa, F Contreras, G Mezquida, I Bombín, J Merchán-Naranjo, J Sanjuán, J Usall, L Moreno-Izco, R Cortizo, R Rodríguez-Jimenez, S Al-Halabi, S Barbeito, S Ruiz de Azua and S Sarró declare no conflict of interests.

Acknowledgments

We thank to the following institutions: the Health Department of the Government of Navarra (11/101 and 87/2014); Centro de Investigación Biomédica en Red de salud Mental, CIBERSAM, the Government of Catalonia, Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (2014SGR441); University of the Basque Country UPV/EHU, CIBERSAM G16 and GIU12/7; Biocruces Health Research Institute, the Basque Government GV201111080; GV201111140. This work was developed (in part) at the Centro Esther Koplowitz (Barcelona).

Appendix A

The authors of the PEPs group who participated in this manuscript are: Gisela Mezquida^c, Rafael Penadés^c, Ana Calvo^{e,f}, Celso Arango^{e,f}, Anna Alonso-Solís^g, Eva M. Grasa^g, Sonia Ruiz de Azua^h, Sara Barbeito^h, Leticia Gutiérrez-Galveⁱ, Fe Barconesⁱ, Eduardo J. Aguilar^{e,l}, Daniel Bergé^w, Romina Cortizo^w, Carla Torrent^x, Eduard Vieta^x, Immaculada Baeza^k, Josefina Castro-Fornieles^k, Fernando Contreras^{e,n,o}, Àuria Albacete^{n,o}, Susana Al-Halabi^e, Julio Bobes^{e,p}, Arantzazu Zabala^{e,q,r}, Roberto Rodríguez-Jimenez^{e,s}, Judith Usall^{e,t}, Salvador Sarró^{e,u}, Ángela Ibáñez^{e,m}, Lucía Moreno-Izco^{a,b}, Vicent Balanzá-Martínez^{e,v}.

Appendix B. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2015.02.022>.

References

- Aas, M., Dazzan, P., Mondelli, V., Melle, I., Murray, R.M., Pariante, C.M., 2014. A systematic review of cognitive function in first-episode psychosis, including a discussion on childhood trauma, stress, and inflammation. *Front. Psychol.* 4, 182.
- Addington, J., Addington, D., 2005. Patterns of premorbid functioning in first episode psychosis: relationship to 2-year outcome. *Acta Psychiatr. Scand.* 112 (1), 40–46.
- Addington, J., van Mastrigt, S., Addington, D., 2003. Patterns of premorbid functioning in first-episode psychosis: initial presentation. *Schizophr. Res.* 62 (1–2), 23–30.
- Albus, M., Hubmann, W., Mohr, F., Scherer, J., Sobizack, N., Franz, U., Hecht, S., Borrmann, M., Wahlheim, C., 1997. Are there gender differences in neuropsychological performance in patients with first-episode schizophrenia? *Schizophr. Res.* 28 (1), 39–50.
- Allen, D.N., Frantom, L.V., Strauss, G.P., van Kammen, D.P., 2005. Differential patterns of premorbid academic and social deterioration in patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 75 (2–3), 389–397.
- American Psychiatric Association (APA), 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*. American Psychiatric Association, Washington.
- Amini, H., Alagband-rad, J., Omid, A., Sharifi, V., Davari-Ashtiani, R., Momeni, F., Aminipour, Z., 2005. Diagnostic stability in patients with first-episode psychosis. *Australas. Psychiatry* 13 (4), 388–392.
- Ayasa-Arriola, R., Rodríguez-Sánchez, J.M., Gomez-Ruiz, E., Roiz-Santiañez, R., Reeves, L.L., Crespo-Facorro, B., 2014. No sex differences in neuropsychological performance in first-episode psychotic patients. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 48, 149–154.
- Barnett, J.H., Salmond, C.H., Jones, P.B., Sahakian, B.J., 2006. Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychol. Med.* 36 (8), 1053–1064.
- Benedet, M.J., Alejandre, M.A., 1998. *Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense*. TEA Ediciones, Madrid.
- Bernardo, M., Bioque, M., Parellada, M., Saiz Ruiz, J., Cuesta, M.J., Llerena, A., Sanjuan, J., Castro-Fornieles, J., Arango, C., Cabrera, B., 2013. Assessing clinical and functional outcomes in a gene-environment interaction study in first episode of psychosis (PEPs). *Rev. Psiquiatr. Salud Ment.* 6 (1), 4–16.
- Bilder, R.M., Lipschutz-Broch, L., Reiter, G., Geisler, S.H., Mayerhoff, D.I., Lieberman, J.A., 1992. Intellectual deficits in first-episode schizophrenia: evidence for progressive deterioration. *Schizophr. Bull.* 18 (3), 437–448.
- Bilder, R.M., Goldman, R.S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J.A., Pappadopoulos, E., Willson, D.F., Alvir, J.M., Woerner, M.G., Geisler, S., Kane, J.M., Lieberman, J.A., 2000. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am. J. Psychiatry* 157 (4), 549–559.
- Cannon-Spoor, H.E., Potkin, S.G., Wyatt, R.J., 1982. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 8 (3), 470–484.
- Chang, W.C., Yee Man Tang, J., Lai Ming Hui, C., Hoi Yan Wong, G., Kit Wa Chan, S., Ho Ming Lee, E., Yu Hai Chen, E., 2013. The relationship of early premorbid adjustment with negative symptoms and cognitive functions in first-episode schizophrenia: a prospective three-year follow-up study. *Psychiatry Res.* 209 (3), 353–360.
- Conners, C.K., 2000. *Continuous Performance Test-II*. MHS, Toronto.
- Cornblatt, B., Obuchowski, M., Schnur, D.B., O'Brien, J.D., 1997. Attention and clinical symptoms in schizophrenia. *Psychiatr. Q.* 68 (4), 343–359.
- Crespo-Facorro, B., Rodríguez-Sánchez, J.M., Perez-Iglesias, R., Mata, I., Ayasa, R., Ramirez-Bonilla, M., Martínez-García, O., Vazquez-Barquero, J.L., 2009. Neurocognitive effectiveness of haloperidol, risperidone, and olanzapine in first-episode psychosis: a randomized, controlled 1-year follow-up comparison. *J. Clin. Psychiatry* 70 (5), 717–729.
- Cuesta, M.J., Peralta, V., 1995. Cognitive disorders in the positive, negative, and disorganization syndromes of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 58 (3), 227–235.
- Davidson, M., Galderisi, S., Weiser, M., Werbeloff, N., Fleischacker, W.W., Keefe, R.S., Boter, H., Keet, I.P., Prelipceanu, D., Rybakowski, J.K., Libiger, J., Hummer, M., Dollfus, S., Lopez-Ibor, J.J., Hranov, L.G., Gaebel, W., Peuskens, J., Lindfors, N., Riecher-Rössler, A., Kahn, R.S., 2009. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *Am. J. Psychiatry* 166 (6), 675–682.
- First, M., Gibbon, M., Spitzer, R.L., 1997a. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-II)*. American Psychiatric Press, Washington, DC.
- First, M., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B.W., 1997b. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I)*. American Psychiatric Press, Washington, DC.
- Flashman, L.A., Green, M.F., 2004. Review of cognition and brain structure in schizophrenia: profiles, longitudinal course, and effects of treatment. *Psychiatr. Clin. N. Am.* 27 (1), 1–18 (vii).
- Galderisi, S., Davidson, M., Kahn, R.S., Mucci, A., Boter, H., Gheorghie, M.D., Rybakowski, J.K., Libiger, J., Dollfus, S., Lopez-Ibor, J.J., Peuskens, J., Hranov, L.G., Fleischacker, W.W., 2009. Correlates of cognitive impairment in first episode schizophrenia: the EUFEST study. *Schizophr. Res.* 115 (2–3), 104–114.
- Gardner, D.M., Murphy, A.L., O'Donnell, H., Centorrino, F., Baldessarini, R.J., 2010. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am. J. Psychiatry* 167 (6), 686–693.
- Gilvarry, C., Takei, N., Russell, A., Rushe, T., Hemsley, D., Murray, R.M., 2000. Premorbid IQ in patients with functional psychosis and their first-degree relatives. *Schizophr. Res.* 41 (3), 417–429.
- Goldberg, T.E., Keefe, R.S., Goldman, R.S., Robinson, D.G., Harvey, P.D., 2010. Circumstances under which practice does not make perfect: a review of the practice effect literature in schizophrenia and its relevance to clinical treatment studies. *Neuropsychopharmacology* 35 (5), 1053–1062.
- Goldberg, S., Fruchter, E., Davidson, M., Reichenberg, A., Yoffe, R., Weiser, M., 2011. The relationship between risk of hospitalization for schizophrenia, SES, and cognitive functioning. *Schizophr. Bull.* 37 (4), 664–670.
- Golden, C.J., 1978. *Stroop Color and Word Test. A Manual for Clinical and Experimental Uses*. Stoelting Co., Wood Dale, Illinois.

- Green, M.F., Nuechterlein, K.H., 2004. The MATRICS initiative: developing a consensus cognitive battery for clinical trials. *Schizophr. Res.* 72 (1), 1–3.
- Green, M.F., Nuechterlein, K.H., Gold, J.M., Barch, D.M., Cohen, J., Essock, S., Fenton, W.S., Frese, F., Goldberg, T.E., Heaton, R.K., Keefe, R.S., Kern, R.S., Kraemer, H., Stover, E., Weinberger, D.R., Zalcman, S., Marder, S.R., 2004. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICS conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol. Psychiatry* 56 (5), 301–307.
- Hafner, H., an der Heiden, W., 1997. Epidemiology of schizophrenia. *Can. J. Psychiatry* 42 (2), 139–151.
- Heaton, R., Chelune, G., Talley, J., Kay, G., Curtiss, G., 1993. *Wisconsin Card Sorting Test*. Psychological Assessment Resources, Odessa, FL.
- Heinrichs, R., Zakzanis, K., 1998. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 12, 426–445.
- Heydebrand, G., Weiser, M., Rabinowitz, J., Hoff, A.L., DeLisi, L.E., Csernansky, J.G., 2004. Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 68 (1), 1–9.
- Hoff, A.L., Wieneke, M., Faustman, W.O., Horon, R., Sakuma, M., Blankfeld, H., Espinoza, S., DeLisi, L.E., 1998. Sex differences in neuropsychological functioning of first-episode and chronically ill schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry* 155 (10), 1437–1439.
- Hollingshead, A.B., Redlich, F.C., 1958. *Class and Mental Illness*. Wiley, New York.
- Howes, O.D., Fusar-Poli, P., Bloomfield, M., Selvaraj, S., McGuire, P., 2012. From the prodrome to chronic schizophrenia: the neurobiology underlying psychotic symptoms and cognitive impairments. *Curr. Pharm. Des.* 18 (4), 459–465.
- IBM Corp., 2011. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. IBM Corp., Armonk, NY.
- Jefferson, A.L., Gibbons, L.E., Rentz, D.M., Carvalho, J.O., Manly, J., Bennett, D.A., Jones, R.N., 2011. A life course model of cognitive activities, socioeconomic status, education, reading ability, and cognition. *J. Am. Geriatr. Soc.* 59 (8), 1403–1411.
- Joyce, E.M., Hutton, S.B., Mutsatsa, S.H., Barnes, T.R., 2005. Cognitive heterogeneity in first-episode schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 187, 516–522.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13 (2), 261–276.
- Keefe, R.S., Fenton, W.S., 2007. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophr. Bull.* 33 (4), 912–920.
- Koenen, K.C., Moffitt, T.E., Roberts, A.L., Martin, L.T., Kubzansky, L., Harrington, H., Poulton, R., Caspi, A., 2009. Childhood IQ and adult mental disorders: a test of the cognitive reserve hypothesis. *Am. J. Psychiatry* 166 (1), 50–57.
- Komuravelli, A., Poole, R., Higgs, R., 2011. Stability of the diagnosis of first-episode drug-induced psychosis. *Psychiatrist* 35, 224–227.
- Larsen, T.K., Friis, S., Haahr, U., Johannessen, J.O., Melle, I., Opjordsmoen, S., Rund, B.R., Simonsen, E., Vaglum, P.V., McGlashan, T.H., 2004. Premorbid adjustment in first-episode non-affective psychosis: distinct patterns of pre-onset course. *Br. J. Psychiatry* 185, 108–115.
- Leeson, V.C., Barnes, T.R., Hutton, S.B., Ron, M.A., Joyce, E.M., 2009. IQ as a predictor of functional outcome in schizophrenia: a longitudinal, four-year study of first-episode psychosis. *Schizophr. Res.* 107 (1), 55–60.
- Leeson, V.C., Barnes, T.R., Harrison, M., Matheson, E., Harrison, I., Mutsatsa, S.H., Ron, M.A., Joyce, E.M., 2010. The relationship between IQ, memory, executive function, and processing speed in recent-onset psychosis: 1-year stability and clinical outcome. *Schizophr. Bull.* 36 (2), 400–409.
- Lencz, T., Smith, C.W., McLaughlin, D., Auther, A., Nakayama, E., Hovey, L., Cornblatt, B.A., 2006. Generalized and specific neurocognitive deficits in prodromal schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 59 (9), 863–871.
- Levy, E., Pawliuk, N., Joobar, R., Abadi, S., Malla, A., 2012. Medication-adherent first-episode psychosis patients also relapse: why? *Can. J. Psychiatry* 57 (2), 78–84.
- Lewine, R., 2004. At issue: sex and gender in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 30 (4), 755–762.
- Lewine, R.R., Walker, E.F., Shurett, R., Caudle, J., Haden, C., 1996. Sex differences in neuropsychological functioning among schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry* 153 (9), 1178–1184.
- Liddle, P.F., 1996. Syndromes in schizophrenia and their neuropsychological and neuroanatomical correlates. In: Pantelis, C., Nelson, H.E., Barnes, T.R.E. (Eds.), *Schizophrenia: A Neuropsychological Perspective*. John Wiley, Chichester, pp. 299–316.
- Little, R.J.A., 1998. A test of missing completely at random for multivariate data with missing values. *J. Am. Stat. Assoc.* 83, 1198–1202.
- Lobo, A., Chamorro, L., Luque, A., Dal-Re, R., Badia, X., Baro, E., 2002. Validation of the Spanish versions of the Montgomery–Asberg depression and Hamilton anxiety rating scales. *Med. Clin. (Barc.)* 118 (13), 493–499.
- Loonstra, A.S., Tarlow, A.R., Sellers, A.H., 2001. COWAT metanorms across age, education, and gender. *Appl. Neuropsychol.* 8 (3), 161–166.
- Lucas, S., Redoblado-Hodge, M.A., Shores, A., Brennan, J., Harris, A., 2008. Predictors of outcome three years after diagnosis of first episode psychosis. *Psychiatry Res.* 161 (1), 11–18.
- Martin, L.T., Kubzansky, L.D., LeWinn, K.Z., Lipsitt, L.P., Satz, P., Buka, S.L., 2007. Childhood cognitive performance and risk of generalized anxiety disorder. *Int. J. Epidemiol.* 36 (4), 769–775.
- Mayer, J.D., Salovey, P., Caruso, D.R., 2009. *Mayer–Salovey–Caruso Emotional Intelligence Test (Spanish version)*. TEA Ediciones, Madrid.
- McGlashan, T.H., 2008. Premorbid adjustment, onset types, and prognostic scaling: still informative? *Schizophr. Bull.* 34 (5), 801–805.
- Mesholam-Gately, R.I., Giuliano, A.J., Goff, K.P., Faraone, S.V., Seidman, L.J., 2009. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 23 (3), 315–336.
- Meyer, U., 2013. Developmental neuroinflammation and schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 42, 20–34.
- Mohamed, S., Paulsen, J.S., O’Leary, D., Arndt, S., Andreasen, N., 1999. Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 56 (8), 749–754.
- Montgomery, S.A., Asberg, M., 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry* 134, 382–389.
- Nieuwenstein, M.R., Aleman, A., de Haan, E.H.F., 2001. Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. *J. Psychiatr. Res.* 35 (2), 119–125.
- Norman, R.M., Malla, A.K., Manchanda, R., Townsend, L., 2005. Premorbid adjustment in first episode schizophrenia and schizoaffective disorders: a comparison of social and academic domains. *Acta Psychiatr. Scand.* 112 (1), 30–39.
- Nuechterlein, K.H., Green, M.F., 2006. *MCCB: Matrices Consensus Cognitive Battery*. Matrices Assessment, Los Angeles.
- O’Connor, J.A., Wiffen, B.D., Reichenberg, A., Aas, M., Falcone, M.A., Russo, M., Sood, P.G., Taylor, H., David, A.S., 2012. Is deterioration of IQ a feature of first episode psychosis and how can we measure it? *Schizophr. Res.* 137 (1–3), 104–109.
- Oldfield, R.C., 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9 (1), 97–113.
- Owens, S.F., Picchioni, M.M., Rijdsdijk, F.V., Stahl, D., Vassos, E., Rodger, A.K., Collier, D.A., Murray, R.M., Touloupoulou, T., 2011. Genetic overlap between episodic memory deficits and schizophrenia: results from the Maudsley Twin Study. *Psychol. Med.* 41 (3), 521–532.
- Peña-Casanova, J., 1990. *Test Barcelona*. Masson, Barcelona.
- Peralta, V., Cuesta, M.J., 1994. Psychometric properties of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 53 (1), 31–40.
- Reichenberg, A., Harvey, P.D., 2007. Neuropsychological impairments in schizophrenia: integration of performance-based and brain imaging findings. *Psychol. Bull.* 133 (5), 833–858.
- Reichenberg, A., Harvey, P.D., Bowie, C.R., Mojtabai, R., Rabinowitz, J., Heaton, R.K., Bromet, E., 2009. Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. *Schizophr. Bull.* 35 (5), 1022–1029.
- Reitan, R., Wolfson, D., 1993. *The Halstead–Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and Clinical Interpretation*. Neuropsychology Press, Tucson, AZ.
- Ruggero, C.J., Carlson, G.A., Kotov, R., Bromet, E.J., 2010. Ten-year diagnostic consistency of bipolar disorder in a first-admission sample. *Bipolar Disord.* 12 (1), 21–31.
- Rund, B.R., Melle, I., Friis, S., Larsen, T.K., Midboe, L.J., Opjordsmoen, S., Simonsen, E., Vaglum, P., McGlashan, T., 2004. Neurocognitive dysfunction in first-episode psychosis: correlates with symptoms, premorbid adjustment, and duration of untreated psychosis. *Am. J. Psychiatry* 161 (3), 466–472.
- Rund, B.R., Melle, I., Friis, S., Johannessen, J.O., Larsen, T.K., Midboe, L.J., Opjordsmoen, S., Simonsen, E., Vaglum, P., McGlashan, T., 2007. The course of neurocognitive functioning in first-episode psychosis and its relation to premorbid adjustment, duration of untreated psychosis, and relapse. *Schizophr. Res.* 91 (1–3), 132–140.
- Schimmelmann, B.G., Conus, P., Edwards, J., McGorry, P.D., Lambert, M., 2005. Diagnostic stability 18 months after treatment initiation for first-episode psychosis. *J. Clin. Psychiatry* 66 (10), 1239–1246.
- Schretlen, D.J., Cascella, N.G., Meyer, S.M., Kingery, L.R., Testa, S.M., Munro, C.A., Pulver, A.E., Rivkin, P., Rao, V.A., Diaz-Asper, C.M., Dickerson, F.B., Yolken, R.H., Pearlson, G.D., 2007. Neuropsychological functioning in bipolar disorder and schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 62 (2), 179–186.
- Schwartz, J.E., Fennig, S., Tanenberg-Karant, M., Carlson, G., Craig, T., Galambos, N., Lavelle, J., Bromet, E.J., 2000. Congruence of diagnoses 2 years after a first-admission diagnosis of psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 57 (6), 593–600.
- Seidman, L.J., Kremen, W.S., Koren, D., Faraone, S.V., Goldstein, J.M., Tsuang, M.T., 2002. A comparative profile analysis of neuropsychological functioning in patients with schizophrenia and bipolar psychoses. *Schizophr. Res.* 53 (1–2), 31–44.
- Seidman, L.J., Giuliano, A.J., Meyer, E.C., Addington, J., Cadenhead, K.S., Cannon, T.D., McGlashan, T.H., Perkins, D.O., Tsuang, M.T., Walker, E.F., Woods, S.W., Bearden, C.E., Christensen, B.K., Hawkins, K., Heaton, R., Keefe, R.S., Heinssen, R., Cornblatt, B.A., 2010. Neuropsychology of the prodrome to psychosis in the NAPLS consortium: relationship to family history and conversion to psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 67 (6), 578–588.
- Silverstein, M.L., Mavroleftos, G., Close, D., 2002. Premorbid adjustment and neuropsychological performance in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 28 (1), 157–165.
- Stern, Y., 2002. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 8 (3), 448–460.
- Touloupoulou, T., Quraishi, S., McDonald, C., Murray, R.M., 2006. The Maudsley Family Study: premorbid and current general intellectual function levels in familial bipolar I disorder and schizophrenia. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 28 (2), 243–259.
- Townsend, L.A., Malla, A.K., Norman, R.M., 2001. Cognitive functioning in stabilized first-episode psychosis patients. *Psychiatry Res.* 104 (2), 119–131.
- van Winkel, R., Myin-Germeys, I., Delespaul, P., Peuskens, J., De Hert, M., van Os, J., 2006. Premorbid IQ as a predictor for the course of IQ in first onset patients with schizophrenia: a 10-year follow-up study. *Schizophr. Res.* 88 (1–3), 47–54.
- Wechsler, D., 1999. *Wechsler Adult Intelligence Scale III*. TEA ediciones, Madrid.
- Whitty, P., Clarke, M., McTigue, O., Browne, S., Kamali, M., Larkin, C., O’Callaghan, E., 2005. Diagnostic stability four years after a first episode of psychosis. *Psychiatr. Serv.* 56 (9), 1084–1088.
- Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A., 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br. J. Psychiatry* 133, 429–435.
- Zammit, S., Allebeck, P., David, A.S., Dalman, C., Hemmingsson, T., Lundberg, I., Lewis, G., 2004. A longitudinal study of premorbid IQ Score and risk of developing schizophrenia, bipolar disorder, severe depression, and other nonaffective psychoses. *Arch. Gen. Psychiatry* 61 (4), 354–360.
- Zanelli, J., Reichenberg, A., Morgan, K., Fearon, P., Kravariti, E., Dazzan, P., Morgan, C., Zanelli, C., Demjaha, A., Jones, P.B., Doody, G.A., Kapur, S., Murray, R.M., 2010. Specific and generalized neuropsychological deficits: a comparison of patients with various first-episode psychosis presentations. *Am. J. Psychiatry* 167 (1), 78–85.

Cognition and psychopathology in first-episode psychosis: are they related to inflammation?

B. Cabrera^{1,2}, M. Bioque^{1,2}, R. Penadés^{1,2,3}, A. González-Pinto^{2,4}, M. Parellada^{2,5}, J. Bobes^{2,6},
A. Lobo^{2,7}, B. García-Bueno^{2,8}, J. C. Leza^{2,8} and M. Bernardo^{1,2,3*}

¹Barcelona Clinic Schizophrenia Unit, Neuroscience Institute, Hospital Clinic of Barcelona, Spain

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Spain

³Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona, Spain

⁴Hospital Universitario de Álava (sede Santiago), BIOARABA, Universidad del País Vasco, Vitoria, Spain

⁵Child and Adolescent Psychiatry Department, IIS Gregorio Marañón, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

⁶Psychiatry Department, University of Oviedo, Spain

⁷Universidad de Zaragoza, Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, Zaragoza, Spain

⁸Department of Pharmacology, School of Medicine, Complutense University, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (I+12), Madrid, Spain

Background. Cognitive deficits are present from the onset of psychosis and are considered a core feature of the disorder. Increasing evidence suggests that cognitive function is associated with inflammatory processes. This study evaluated the association between cognition and inflammatory biomarkers in first-episode psychosis (FEP), in order to identify cognitive phenotypes from inflammatory expression profiles.

Method. A case-control study of 92 FEP patients and 80 matched controls was used. Neurocognitive assessment, including verbal ability, sustained attention, verbal memory, working memory and executive function, was performed. The expression of pro- and anti-inflammatory mediators of the main intracellular inflammatory pathway was measured in peripheral blood mononuclear cells and plasma.

Results. FEP patients performed worse in all cognitive domains compared to controls and had higher expression of pro-inflammatory mediators and lower expression of anti-inflammatory mediators. In the FEP group, cognition and psychopathology were associated with inflammation. Hierarchical regression analysis showed that association between the anti-inflammatory prostaglandin 15d-PGJ₂ and sustained attention on one hand, and COX-2 expression and executive function on the other, were statistically significant.

Conclusions. Our study provides evidence for an association between anti-inflammatory biomarkers and cognition in FEP. The identification of a subgroup of patients based on these measures could be useful to guide treatment programmes by providing tools to select a personalized treatment approach, but longitudinal studies are needed before. In the future, establishment of biomarkers linked to cognition would be useful to monitor the course of cognitive impairment, but substantially more data will be required. Determination of IκBα, the inhibitory protein of the pro-inflammatory transcription factor NFκB, could be useful in early phases to assess clinical severity.

Received 23 October 2015; Revised 3 March 2016; Accepted 3 March 2016; First published online 8 April 2016

Key words: Biomarkers, cognition, first-episode psychosis (FEP), inflammation, prostaglandin, schizophrenia.

Introduction

Schizophrenia is a complex and multifactorial disorder characterized by a wide phenotypic variation and with evolutionary patterns ranging from a devastating chronic disease to multistage forms. Typically, the onset of the disorder is in late adolescence or early adulthood and includes positive, negative, affective

and cognitive symptoms (Van Os & Kapur, 2009; Ferreras & Rozman, 2012).

The traditional concept of schizophrenia has been reformulated in the last decade, considered not only as a mental disease but as a heterogeneous disorder with multisystemic impact in addition to its psychiatric expression (Kirkpatrick, 2009). The current literature, both in basic and clinical research, suggests that the search of diagnostic and therapeutic response markers, objective and easily replicable, may lead to an earlier diagnosis, improving the prognosis. The term 'biomarker' refers to a broad subcategory of medical signs – analytical or image data – which can be accurately and reproducibly measured (Strimbu & Tavel, 2010),

* Address for correspondence: Dr M. Bernardo, Barcelona Clínica Schizophrenia Unit, Neuroscience Institute, Hospital Clínic de Barcelona, Spain.
(Email: bernardo@clinic.ub.es)

quantify the state of the disease or response to treatment and are useful as indicators of severity. In psychiatry, biomarkers may improve diagnostic accuracy when added to clinical instruments and may help the transition to a more precise medicine by providing tools to select a personalized treatment approach; however, few of these biomarkers have led to tests with clinical utility due to the clinical heterogeneity of the samples and the variability in research designs (Kapur *et al.* 2012). First-episode psychosis (FEP) patients are an exceptional group in which to study the risk factors and markers associated with the development of schizophrenia and related disorders. Furthermore, the FEP samples allow clinicians to minimize the potential impact of confounds, such as illness duration or prolonged antipsychotic treatment (Kapur *et al.* 2012; Bernardo *et al.* 2013; Bernardo & Bioque, 2014).

Disturbances in cognition are present from the onset of psychosis and are a core feature of the disorder (Heinrichs & Zakzanis, 1998; Harvey, 2009). They are closely related to functioning from the earliest stages of the disease (Green, 1996) and may be important predictors of poor functional outcome (Green *et al.* 2004a; Keefe & Fenton, 2007). The literature reports multiple cognitive and heterogeneous deficits in FEP patients compared to controls (Lewandowski *et al.* 2014), particularly in attention, verbal memory, executive function, working memory and processing speed (Bilder *et al.* 2000; Nuechterlein *et al.* 2004; Cuesta *et al.* 2015). These deficits have been observed even before the onset of the characteristic positive symptoms of the illness, both in children at risk (Cornblatt & Erlenmeyer-Kimling, 1985) and in adolescents who later develop schizophrenia (Davidson *et al.* 1999). The evidence supports that delayed treatment for FEP is associated with poorer cognitive and clinical outcomes (Chang *et al.* 2013). Patients with schizophrenia have benefited in cognitive performance through cognitive rehabilitation techniques; however, there is no effective pharmacological treatment aimed at improving these difficulties. The development of therapeutic strategies to improve cognition in schizophrenia could benefit from the identification of biomarkers determining whether a specific treatment produces the desired cognitive effects. In this sense, the identification of biomarkers for cognition state could be useful in the creation of new treatment programmes to improve prognosis and functioning of these patients.

Increasing evidence suggests that severe mental disorders are associated with inflammatory processes (Felger & Lotrich, 2013), mainly in schizophrenia and related disorders (Zajkowska & Mondelli, 2014; Leza *et al.* 2015). Numerous studies have reported an activation of the inflammatory response in peripheral and

central systems in schizophrenia, with an increase of cytokines involved in the regulation of inflammatory response (Miller *et al.* 2011). One of the main pro-inflammatory pathways is that triggered by activation of the nuclear factor κ B (NF κ B), which activates specific DNA sequences that codify the pro-inflammatory enzymes, inducible nitric oxide synthase (iNOS) and isoform 2 of the enzyme cyclooxygenase-2 (COX-2). This overactivation can produce cell damage by lipid peroxidation of cell membranes. Endogenous counterbalancing mechanisms take place when an inflammatory or immune stimulus appears, as the activation of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR γ) by prostaglandin 15-deoxy-PGJ₂ (15d-PGJ₂), a COX-derived product. Garcia-Bueno *et al.* (2013) found a dysregulation of the pro-/anti-inflammatory pathways in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) in FEP patients. At the 1-year follow-up study (Garcia-Bueno *et al.* 2014) they suggested a more severe pro-/anti-inflammatory deregulation than in earlier pathological stages in FEP. A notable finding was that the anti-inflammatory mediator 15d-PGJ₂ might be used as a soluble plasmatic biomarker for FEP and could be a potential protective factor for FEP, whereas COX-2 and NO⁻², the soluble, stable metabolites of nitric oxide, seemed to be reliable potential risk factors.

Recent studies link inflammatory markers with cognitive function in severe mental disorders (Gimeno *et al.* 2009) and schizophrenia (Penades *et al.* 2015), suggesting that the presence of inflammation is associated with worse cognitive performance (Ribeiro-Santos *et al.* 2014). It has been suggested that cytokines play a central role in complex functions of the central nervous system such as cognition (Meyer *et al.* 2011). It has been shown that chemokine monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) levels are negatively associated with learning and memory (verbal and working), nitrite levels were negatively associated with executive function, and glutathione levels were positively associated with executive function in a FEP group (Martinez-Cengotitabengoa *et al.* 2012). In a recent study, an association between a weak antioxidant capacity and cognitive functioning was found at baseline and at 2 years follow-up in a sample of early-onset FEP (Martinez-Cengotitabengoa *et al.* 2014).

The present study investigated the association between cognition and inflammatory biomarkers in a FEP sample in order to identify differential cognitive phenotypes from inflammatory expression profiles, which could be useful in stratifying a subgroup of patients. We studied the main pro-inflammatory pathway triggered by the activation of NF κ B, which is crucial in the counterbalancing mechanisms between inflammatory and anti-inflammatory pathways. The identification of a specific subgroup of patients could

be useful in the creation of new treatment programmes by providing tools to select a personalized treatment approach.

Method

Subjects

The population of the study came from a multicentre, naturalistic and longitudinal project designed to evaluate clinical, neuropsychological, neuroimaging, biochemical and genetic variables in FEP (the PEPs Project; Bernardo *et al.* 2013).

From the cohort of Flamm-PEPs, a multicentre project developed at the Spanish National Network for Mental Health Research (Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental), our study included 92 patients with a FEP and 80 matched controls recruited in five clinical centres. The inclusion criteria for patients were (a) age between 7 and 35 years; (b) presence of positive/negative/disorganized symptoms not exceeding 1 year's duration prior to inclusion; (c) fluency in Spanish language; (d) signed informed consent. Exclusion criteria for patients were (a) the presence of organic diseases with mental repercussions; (b) history of head trauma with loss of consciousness; (c) mental retardation according to DSM-IV (APA, 1994) criteria. The patients were matched with controls by age ($\pm 10\%$), gender and parental socioeconomic status, measured with the Hollingshead–Redlich Scale (± 1 level) (Hollingshead & Redlich, 1958). Inclusion criteria for controls were (a) age between 7 and 35 years; (b) absence of psychotic symptoms, or current or past major depression; (c) no history of psychotic disorder among first-degree relatives; (d) fluency in Spanish language; (e) signed informed consent. Exclusion criteria for controls were the same as for patients.

None of the subjects, FEP or controls, was receiving immunosuppressive drugs or vaccinations for at least 6 months prior to inclusion in the study or anti-inflammatory analgesics the 2 days prior to drawing of blood sample, nor had they ongoing infections, fever, allergies, or other serious medical conditions.

The study was approved by the ethics committees of all the participating hospitals and all subjects participated after providing a written, informed consent.

Clinical assessment

The Structured Clinical Interview (SCID-I-II; First *et al.* 1994, 1997) was used in adults to establish the diagnosis according to DSM-IV criteria, and the Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime Version (K-SADS-PL; Kaufman *et al.* 1997) for the under-age population. The severity of psychotic symptoms was evaluated by the Positive and Negative

Syndrome Scale (PANSS; Kay *et al.* 1987; Peralta & Cuesta, 1994). The Global Assessment of Functioning Scale (GAF; Endicott *et al.* 1976) and the Children's Global Assessment Scale (C-GAS; Shaffer *et al.* 1983) were used to assess the severity of symptoms and the level of functioning. To assess depressive symptoms we used the Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (MADRS; Montgomery & Asberg, 1979) and the Young Mania Rating Scale (YMRS; Young *et al.* 1978) for mania symptoms. To determine the duration of untreated psychosis, the number of days elapsed between the onset of psychotic symptoms and the first treatment for psychosis was registered. We collected data on drug misuse habits by adapting the European Adaptation of a Multidimensional Assessment Instrument for Drug and Alcohol Dependence scale (Kokkevi & Hartgers, 1995). Following international consensus (Gardner *et al.* 2010), the potency equivalents to chlorpromazine of every anti-psychotic dosage were calculated. The diagnosis and treatment were determined at 6-month visits to ensure greater reliability. The complete clinical protocol used in the PEPs project has been published elsewhere (Bernardo *et al.* 2013).

Neuropsychological assessment

Neuropsychological assessment was performed according to the National Institute of Mental Health MATRICS consensus (Green *et al.* 2004b; Carter *et al.* 2008). It was conducted at the 2-month visit to ensure clinical stability (Cuesta *et al.* 2015). As included subjects had a wide age range, adapted tests by age and educational level were used, corrected with normative data. Seven scales grouped into four cognitive domains in addition to verbal ability using the Vocabulary subtest of the WISC-IV (Wechsler, 2003) for child and WAIS-III (Wechsler, 1997) for adults were performed. Sustained attention was assessed by the Continuous Performance Test (CPT-II; Conners, 2004) corrected by age and educational level. Working memory was evaluated using the Digit and Letters and Numbers subtest of WAIS-III for adults and WISC-IV for children. To assess verbal memory, the Verbal Learning Test Spain Complutense for adults (TAVEC; Benedet, 1998a) and children (TAVECi; Benedet, 1998b) were used, and the Wisconsin Card Sorting Test (WCST; Heaton, 1993) to assess executive function, corrected by age and educational level. Lower scores in these tests are regarded as an indication of poor cognitive performance except in attention, in which higher scores indicated lower cognitive performance.

Biological sample

Venous blood samples (10 ml) were collected between 08:00 and 10:00 hours after overnight fast. Samples

were maintained at 4 °C until preparation after approximately 1 h. The sample collection and protocol for extracting cells (PBMCs) were as published previously (Garcia-Bueno *et al.* 2013, 2014).

Briefly, prostaglandin levels in plasma (PGE₂ and 15d-PGJ₂) were measured by enzyme immunoassay. Nitrites (NO₂⁻), the final and stable product of nitric oxide (NO), were measured using the Griess method. Lipid peroxidation was determined by thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) assay (Cayman Chemicals, Estonia) in plasma. Determination of pro-inflammatory p65 NFκB subunit and anti-inflammatory PPARγ respective transcriptional activities were carried out in nuclear extracts from PBMC. NFκB activity occurs after proteasomal degradation of its inhibitory protein (IκBα), allowing movement from cytoplasm to the nucleus where they bind to consensus κB sequences in DNA. PPARγ transcription factor activity was determined using ELISA-based kits (Cayman Chemicals, Estonia). Protein levels of IκBα, COX-2 and iNOS were quantified by Western blot in cytosolic extracts from PBMCs.

Since this was a naturalistic study, there were no guidelines for the treatment administered (drugs and/or psychosocial interventions).

Statistical analysis

Differences in sociodemographic and clinical characteristics between patients and controls were assessed using two-tailed χ^2 tests on categorical data and *t* test for continuous variables. A two-tailed non-parametric Mann–Whitney *U* test was performed when continuous variables did not meet the assumption of normality in the Kolmogorov–Smirnov test.

All neuropsychological variables were transformed into standard equivalents, *T* scores (mean = 50, standard deviation = 10) except verbal ability, showing IQ scores (mean = 100, standard deviation = 15). Principal component analysis was performed with all neuropsychological variables and they were grouped into four cognitive domains (verbal memory, sustained attention, executive function, working memory; see Supplementary material). To test neurocognitive performance and inflammatory expression differences between patients and control groups, MANCOVA was performed, controlling for years of education and tobacco use in neurocognition and controlling for tobacco use and body mass index (BMI) in biological markers.

Correlation and correction for multiple comparisons using the Holm–Sidak method was performed to assess the association between cognition and inflammation in FEP patients and controls. Hierarchical regression analysis was performed in the FEP group

for each of the inflammatory variables that obtained statistical correlation after multiple comparisons with cognitive domains.

A partial correlation controlling for plausible confounding factors was used to calculate the association between clinical characteristics and inflammatory markers in the FEP group.

All statistical analyses were performed using SPSS Statistics v. 20 for Windows (IBM Corp., USA).

Results

Demographic and clinical characteristics

Baseline demographic and clinical data of patients and controls are shown in Table 1.

We did not find any differences between patient and control groups in demographic and clinical data except in percentage of tobacco smokers, higher in FEP group, and in educational background, lower in FEP group.

Neurocognitive differences between FEP group and controls

Patients showed worse cognitive performance in all cognitive domains studied compared to controls (see Table 2).

No differences between FEP adults (≥ 18 years) and FEP young children (9–17 years) were found in cognitive performance, either in patients who were under treatment or in patients who were not.

Pro-/anti-inflammatory comparisons between FEP group and controls

In nuclear extracts from PBMCs, the expression of the inflammatory transcription factor NFκB was increased in the FEP group, but did not reach statistical significance, while its inhibitory protein IκBα was significantly decreased compared to controls. The expression of the two main enzymatic sources of inflammatory and oxido-nitrosative (I&ON) soluble mediators, iNOS and COX-2, was higher in the FEP group than in controls, with significant differences between groups. The main pro-inflammatory product of COX-2, PGE₂, and the index of oxido-nitrosative stress cellular damage, TBARS, appeared significantly increased. The mean plasma levels of the oxido-nitrosative stress markers NO₂⁻ were increased in FEP patients, but they did not reach statistical significance.

By contrast, the plasma levels of the COX-2-derived, anti-inflammatory prostaglandin 15d-PGJ₂, and the transcriptional activity of PPARγ were lower in FEP patients than in controls, with significant differences in 15d-PGJ₂ levels (see Table 3).

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics

Characteristic	Patients (N=92)	Controls (N=80)	p values
Age, years	23.93 ± 5.87	25.31 ± 6.87	0.158
Adults (age range 18–35), n (%)	77 (83.7)	71 (88.8)	0.384
Children (age range 9–17), n (%)	15 (16.3)	9 (11.2)	
Gender, n (%)			
Male	62 (67.4)	52 (65.0)	0.749
Female	30 (32.6)	28 (35.0)	
Years of education	12.85 ± 3.58	14.85 ± 3.94	0.001
Socioeconomic status, n (%)			
High	19 (20.6)	12 (15.0)	0.263
Medium-high	12 (13.0)	17 (21.2)	
Medium	29 (31.5)	30 (37.5)	
Medium-low	25 (27.2)	19 (23.8)	
Low	7 (7.6)	2 (2.5)	
Duration of untreated psychosis, days	91.37 ± 95.31	–	
Diagnosis, n (%)			
Affective psychosis	19 (20.7)	–	–
Non-affective psychosis	73 (79.3)	–	–
PANSS			
Total	51.51 ± 19.55	–	–
Positive	10.63 ± 5.83	–	–
Negative	14.29 ± 5.86	–	–
General	26.59 ± 10.39	–	–
Young Mania Rating Scale	1.77 ± 3.89	–	–
MADRS	6.25 ± 5.89	–	–
Overall functioning score (GAF/C-GAS)	68.04 ± 14.03	–	–
Baseline antipsychotic medication, n (%)			
Risperidone	30 (32.6)	–	–
Aripiprazole	11 (11.9)	–	–
Olanzapine	10 (10.9)	–	–
Paliperidone	8 (8.7)	–	–
Quetiapine	6 (6.5)	–	–
Clozapine	5 (5.4)	–	–
Ziprasidone	2 (2.2)	–	–
None	20 (21.7)	–	–
Lithium use, n (%)	10 (10.9)	–	–
Chlorpromazine equivalent treatment	280.93 ± 255.39	–	–
Body mass index	24.86 ± 4.19	23.44 ± 3.18	0.053
Cannabis use, n (%)	17 (18.48)	12 (15.19)	0.684
Tobacco use, n (%)	54 (58.69)	19 (23.75)	<0.001

MADRS, Montgomery–Asberg Depression Rating Scale; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; GAF/C-GAS, Global Assessment of Functioning Scale/Children’s Global Assessment Scale.

No differences were found between FEP adults (≥ 18 years) and FEP young children (9–17 years) in pro-/anti-inflammatory biomarkers, even when comparing patients who were under or without treatment.

Cognitive markers and inflammation

In the FEP group, verbal ability obtained a statistically significant correlation with plasma levels of the anti-inflammatory mediator 15d-PGJ₂ ($r = 0.222$, $p = 0.042$) and

pro-inflammatory mediators iNOS ($r = 0.263$, $p = 0.028$) and PGE₂ ($r = -0.273$, $p = 0.011$). Higher scores in verbal ability were correlated with higher levels of 15d-PGJ₂ and iNOS and lower levels of PGE₂, but did not pass the correction for multiple comparisons with the Holm–Sidak method. Sustained attention was negatively associated with plasma levels of 15d-PGJ₂ ($r = -0.373$, $p = 0.001$) and NO⁻₂ ($r = -0.300$, $p = 0.048$). Considering that sustained attention has been encoded conversely, the results show an association between lower plasma

Table 2. MANCOVA results comparing the neuropsychological domain scores between patients and controls

Neuropsychological tests	Cognitive domain	Patients (N=92)	Controls (N=80)	F	df	p value
Vocabulary WAIS/WISC-IV	Verbal ability	95.43 ± 15.701	109.19 ± 12.23	19.53	1	<0.001
TAVEC/TAVECi Short-term	Verbal memory	108.52 ± 33.10	143.66 ± 22.04	41.32	1	<0.001
TAVEC/TAVECi Long-term						
TAVEC (total)						
CPT-II commissions	Sustained attention	133.93 ± 14.83	120.47 ± 14.88	29.86	1	<0.001
CPT-II (d')						
CPT-II (hit reaction time)						
Digits	Working memory	79.51 ± 15.95	95.95 ± 15.13	26.05	1	<0.001
Letter and number						
WAIS/WISC-IV						
WCST perseverations	Executive function	81.45 ± 26.73	96.34 ± 20.34	20.30	1	<0.001
WCST errors						

WAIS, Wechsler Adult Intelligence Scale; WISC-IV, Wechsler Intelligence Scale for Children – IV; TAVEC, Verbal Learning Test Spain Complutense for adults; TAVECi, Verbal Learning Test Spain Complutense for children; CPT-II, Continuous Performance Test – II; WCST, Wisconsin Card Sorting Test.

Years of education and tobacco use as covariates. Lower scores in these tests are regarded as indication of poor cognitive performance except in attention, in which higher scores indicated lower cognitive performance.

Table 3. MANCOVA results comparing the inflammatory biomarkers scores between patients and controls

	Patients (N=92)	Controls (N=80)	F	df	p value
15d-PGJ ₂ ^a (pg/ml plasma)	583.05 ± 149.38	645.91 ± 158.28	6,76	1	0.010
PPAR _γ ^a (arbitrary units)	1.37 ± 0.81	1.60 ± 0.96	2,16	1	0.143
IκBα ^a (% from control)	85.70 ± 42.18	103.70 ± 44.78	12,32	1	0.001
NFκB ^b (arbitrary units)	7.82 ± 7.08	5.82 ± 2.49	2,73	1	0.100
iNOS ^b (% from control)	127.64 ± 46.34	94.62 ± 28.74	27,19	1	<0.001
COX-2 ^b (% from control)	126.87 ± 48.17	106.72 ± 58.23	5,45	1	0.021
PGE ₂ ^b (pg/ml plasma)	474.77 ± 503.56	309.72 ± 239.47	4,69	1	0.032
NO ₂ ^{-b} (pg/ml plasma)	14.06 ± 4.26	13.10 ± 3.52	1,54	1	0.216
TBARS ^b (μM plasma)	3.40 ± 3.50	2.21 ± 2.38	6,24	1	0.013

Tobacco and body mass index used as covariates.

^a Anti-inflammatory biomarker.

^b Pro-inflammatory biomarker.

levels of the anti-inflammatory mediator 15d-PGJ₂ and poor cognitive performance and between higher plasma levels of NO₂⁻ and better performance in this cognitive domain. After correction for multiple comparisons with the Holm–Sidak approach, the association between sustained attention and 15d-PGJ₂ remained statistically significant. Regarding executive function, the results showed a positive association with COX-2 ($r=0.361$, $p=0.003$), that is, better performance in this cognitive domain was linked with higher protein expression of COX-2. This association remained statistically significant after correction for multiple comparisons. A positive association between working memory and the protein expression of the pro-inflammatory agent

iNOS ($r=0.265$, $p=0.029$) was found, but did not pass the Holm–Sidak approach for multiple comparisons. Verbal memory was not associated with any of the inflammatory biomarkers.

No correlation between any cognitive function and inflammatory expression levels was found in the control group.

A hierarchical multiple regression analysis was performed within the FEP group to assess the ability of two inflammatory mediator (15d-PGJ₂ and COX-2) to predict performance on cognition (sustained attention and executive function) after controlling for potential confounders (age, gender, total antipsychotic chlorpromazine equivalent dose, BMI, tobacco and cannabis

Table 4. Hierarchical regression models of cognitive and biological markers

Cognitive domain	Variables in the model	β	t	R^2	p	
Model 1: Sustained attention	Age	-0.143	-1.285	0.190	0.203	
	Gender	-0.252	-2.355			0.021
	Body mass index	-0.107	-0.965			0.338
	Tobacco use	-0.160	-1.444			0.153
	Cannabis use	-0.087	0.805			0.423
	Chlorpromazine equivalent antipsychotic treatment	0.147	1.333			0.18
Model 2: Sustained attention	Age	-0.101	-0.943	0.278	0.349	
	Gender	-0.178	-1.697			0.094
	Body mass index	-0.086	-0.810			0.420
	Tobacco use	-0.151	-1.434			0.156
	Cannabis use	0.070	0.676			0.501
	Chlorpromazine equivalent antipsychotic treatment	0.186	1.758			0.083
Model 1: Executive function	Age	-0.104	-0.766	0.046	0.447	
	Gender	0.054	0.416			0.679
	Body mass index	-0.069	-0.510			0.612
	Tobacco use	0.082	0.606			0.547
	Cannabis use	-0.154	-1.168			0.248
	Chlorpromazine equivalent antipsychotic treatment	-0.027	-0.198			0.844
Model 2: Executive function	Age	-0.089	-0.693	0.163	0.491	
	Gender	0.007	0.058			0.954
	Body mass index	-0.017	-0.135			0.893
	Tobacco use	0.072	0.569			0.571
	Cannabis use	-0.157	-1.265			0.211
	Chlorpromazine equivalent antipsychotic treatment	-0.007	-0.059			0.953
	COX-2	0.350	2.824		0.007	

use). It was conducted for those inflammatory biomarkers that were correlated with cognitive domains, after correction for multiple comparisons. Preliminary analyses were conducted to ensure no violation of the assumptions of normality, linearity, multicollinearity and homoscedasticity. Including in the first step confounding variables, the model explained 19% of the variance in sustained attention and was statistically significant ($p=0.015$). After entry 15d-PGJ₂ at second step the total variance explained by the model as a whole was 28% ($F_{7,72}=3.95$, $p=0.001$). 15d-PGJ₂ plasma levels explained an additional 9% of the variance in sustained attention, after controlling for confounders (change for $R^2=0.09$, change for $F_{1,72}=8.703$, $p=0.004$). In the final model, only 15d-PGJ₂ levels were statistically significant ($\beta=-0.312$, $p=0.004$) (see Table 4). Regarding the association between COX-2 and executive function, including in the first step confounding variables, the model explained 5% of the variance in executive function but was not statistically significant ($p=0.829$). After entry of COX-2 at second step the total variance explained by the model as a whole was 16% ($F_{7,57}=1.589$, $p=0.157$). COX-2 expression explained an additional 12% of the variance in executive function, after controlling for confounders (change for R^2

$=0.117$, change for $F_{1,57}=7.976$, $p=0.007$). In the final model, only COX-2 expression was statistically significant ($\beta=0.350$, $p=0.007$) (see Table 4). The hierarchical regression analysis between verbal ability, working memory and verbal memory was not performed because they were not correlated with any of the inflammatory biomarkers after correction for multiple comparisons.

Clinical status and inflammation

A partial correlation was used to assess the association between inflammatory biomarkers and psychopathology. As shown in Table 5, there was significant correlation between I κ B α and all PANSS subtests and total PANSS score after controlling for possible confounding factors. No associations were found between any of the other biological measurements and psychopathology (see Table 5).

Discussion

Our results show that pro-/anti-inflammatory biomarkers were associated with cognitive functioning in FEP, identifying differential cognitive phenotypes from inflammatory expression profiles. The FEP

Table 5. Partial correlation between inflammatory expression and psychopathology

Pro-/anti-inflammatory biomarkers	PANSS positive	PANSS negative	PANSS general	PANSS total
15d-PGJ ₂	-0.132	-0.175	-0.179	-0.193
PPAR γ	-0.153	0.024	-0.083	-0.080
I κ B α	0.452**	0.331*	0.370*	0.444**
PGE ₂	-0.173	-0.013	-0.102	-0.113
NF κ B	0.212	-0.242	-0.036	-0.041
TBARS	0.177	0.240	0.136	0.205
NO ⁻ ₂	0.043	0.023	-0.016	0.010
iNOS	0.140	-0.019	0.103	0.090
COX-2	0.180	0.050	-0.008	0.067

PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale.

Values are partial correlation coefficients adjusted for age, gender, total antipsychotic chlorpromazine equivalent dose, body mass index, and tobacco and cannabis use.

** $p \leq 0.001$, * $p < 0.05$.

group performed worse in all cognitive domains assessed in comparison to control subjects matched for age, gender and socio-economic level. The FEP patients also showed significant higher levels of all the pro-inflammatory mediators compared to controls, with significant differences between groups in PGE₂, TBARS, iNOS and COX-2. Furthermore, patients showed lower expression of all anti-inflammatory markers, with significant differences in 15d-PGJ₂ and I κ B α expression between groups. The most important finding of this study is that in the FEP group, after controlling for the possible effects of confounding factors, 15d-PGJ₂ levels predicted sustained attention and COX-2 expression predicted executive function.

It has been previously demonstrated that FEP patients perform worse in cognitive tasks (Mohamed *et al.* 1999) compared to controls, and exhibit an altered anti-inflammatory activity that influences progressive inflammatory processes (Martinez-Gras *et al.* 2011; Meyer *et al.* 2011; Garcia-Bueno *et al.* 2013), which agrees with our results. Recent studies link cognitive function with inflammatory markers in schizophrenia, suggesting that the presence of inflammation is associated with worse cognitive performance (Ribeiro-Santos *et al.* 2014). Our finding of an inflammatory expression levels in relation with cognitive function among the patients, but not among normal controls, may have several aetiologies. Comparatively, the association of inflammatory expression levels with cognitive impairment in schizophrenia needs to be viewed in the context of higher expression of pro-inflammatory levels and lower expression of anti-inflammatory ones compared to controls. FEP patients appear to reflect an imbalance between pro- and anti-inflammatory markers. Consequently, this dysregulation may reflect cognitive impairment. This speculative mechanism needs to be explored in future

longitudinal investigations about how pro-/anti-inflammatory dysregulation might cause cognitive impairment in schizophrenia.

We found a positive association between executive function and COX-2 protein expression levels. A study by Muller *et al.* (2005) found a positive effect of the celecoxib add-on therapy on the total PANSS score and a positive effect with a tendency to significance on two cognitive factors (conceptual and abstract thinking). These results suggest that COX-2 expression (and its pro- and anti-inflammatory derived products) probably influences different aspects of cognition, specifically those related to prefrontal cortex. Martinez-Cengotitabengoa *et al.* (2012) reported a negative association between executive functioning and oxidative stress markers (nitrite levels). We did not find such association, instead we found a relation between sustained attention and the NO⁻₂ expression, and between working memory and verbal ability and iNOS levels. The differences among the studies may be due to methodological differences or to the patients' clinical status. They included small samples ($N=28$) and antipsychotic-naive patients, whereas we included a large sample of patients ($N=92$) with antipsychotic treatment, which has been shown to modulate inflammatory markers.

After controlling for the known confounding variables, no associations between cognitive domains and inflammation mediators were found in our study except in sustained attention and executive function. In studies by Dickerson *et al.* (2007) and Zhang *et al.* (2013) no association was found between attention and inflammation that may be due to the heterogeneity of patient sample or study methodology. Dickerson *et al.* included schizophrenia patients with a mean duration of illness of 19.1 years whereas our sample

included FEP patients with presence of symptoms not exceeding 1 year. Neither of these studies evaluated the executive function nor took into account other factors that may be affecting cognitive performance or the measured biological parameters, such as tobacco or alcohol consumption.

Our study provides evidence for an association between anti-inflammatory biomarkers and cognition in FEP. The identification of a subgroup of patients based on these measures could be useful to guide treatment programmes by providing tools to select a personalized treatment approach, but longitudinal studies are needed before. In the future, establishment of biomarkers linked to cognition would be useful to monitor the course of cognitive impairment and therapeutic response, but substantially more data will be required. Some studies show that sustained attention deficit remains stable during FEP (Becker *et al.* 2010) and over the course of the disease (Erlenmeyer-Kimling *et al.* 2000; Liu *et al.* 2002), and the Garcia-Bueno *et al.* (2014) 1-year longitudinal study suggests the expression of 15d-PGJ₂ and COX-2 as a trait markers for psychosis. The association we found between 15d-PGJ₂ levels and sustained attention and between executive function and COX-2 expression suggests that these biomarkers may also be useful as biomarkers of cognitive status, but substantially more data is required. Longitudinal studies examining the association between cognitive phenotypes and inflammatory mediators are necessary to elucidate if these biomarkers would be state or trait markers for cognition. Previous studies suggested 15d-PGJ₂ plasma levels as a potential protection factor for FEP (Garcia-Bueno *et al.* 2014). According to our data, better performance on tasks of sustained attention are associated with higher levels of anti-inflammatory expression (15d-PGJ₂), which might suggest that this is also a protective factor for cognition. 15d-PGJ₂ lower levels in FEP patients might have a detrimental effect on sustained attention, so pharmacological treatment directed towards an increase in 15d-PGJ₂/PPAR γ signalling would be beneficial for enhancement of cognitive impairment. Animal models suggest that prostaglandins play a neuroprotective role by increasing neuronal glucose metabolism, restoring brain ATP levels and preventing the impairment in glutamate uptake mechanisms induced by exposure to stress (Garcia-Bueno *et al.* 2007).

In relation to psychopathology, our results showed an association between the expression of the anti-inflammatory subunit I κ B α and clinical status. Contrary to what was expected, elevated levels of I κ B α were associated with severity of psychiatric symptoms as measured by PANSS rating. A meta-analysis by Miller *et al.* (2011) suggests that cytokine alterations

in schizophrenia may vary with clinical status. Some cytokines appear to be state-related markers, as they were increased during acute exacerbations and normalized with antipsychotic treatment, whereas others may be trait markers. In the Flamm-PEPs study, the results show potential risk (COX-2)/protective (15d-PGJ₂) factors common both to baseline and follow-up visits (Garcia-Bueno *et al.* 2014). However, I κ B α lost its validity in the 1-year follow-up visit, which in accord with this study suggests that this biomarker could be useful in early phases of the disease for assessing clinical severity.

There are some potential limitations in the study that should be considered. There is evidence in the literature of a potential anti-inflammatory effect of antipsychotics (Miller *et al.* 2011; MacDowell *et al.* 2013), mainly atypical antipsychotics, and 78% of the patients included in our study were under atypical antipsychotic treatment. To remove this potential limitation hierarchical regression analysis controlling for equivalent doses of chlorpromazine (Gardner *et al.* 2010) was performed. To control the possible effects of tobacco and cannabis on cognition (Moss *et al.* 2009; DeRosse *et al.* 2010) they were also included as covariates. Other limitation of the study is that other external factors that could explain the relationship between cognitive deficits and inflammatory markers, such as leading a sedentary lifestyle (Singh *et al.* 2012; Stubbs *et al.* 2015) have not been taken into account, since these data have not been recorded in our study. Due to the cross-sectional rather than longitudinal design of the study, we cannot support a causative or longitudinally evolving process as the underlying mechanism for this association between cognition and anti-inflammatory expression. Longitudinal studies to confirm the prognostic value of inflammatory mediation in cognitive function and studies to replicate our findings including confounding factors discussed above are needed.

The strength of this study is that it includes patients with FEP over a wide range of ages, which represents an excellent group in which to study the risk and protective factors associated with the development of the disease, allowing control of confounding variables such as chronicity or medical treatment (Bernardo *et al.* 2013). Studies such as the PEPs, with a homogeneous representative sample of real life and with a complete and extensive neuropsychological and clinical assessment, allow us to move into clinical benefits. Another key feature of this study is that it includes multiple cognitive domains and biological markers and we evaluated their association controlling for potential confounding factors, allowing us to establish multiple associations between these factors.

In conclusion, our study provides evidence for an association between anti-inflammatory biomarkers and

cognition in FEP. The identification of a subgroup of patients based on these measures could be useful to guide treatment programmes by providing tools to select a personalized treatment approach, but longitudinal studies are needed before. In the future, the establishment of biomarkers linked to cognition would be useful to monitor the course of cognitive impairment and therapeutic response, but substantially more data is necessary. Better performance on tasks of sustained attention are associated with higher levels of anti-inflammatory prostaglandin (15d-PG₂), which might suggest that this biomarker would be a protective factor for cognition. Our data can generate knowledge about the physiology associated with cognition and provide a better understanding of the neuropsychological correlates associated with inflammatory phenotypes.

Supplementary material

For supplementary material accompanying this paper visit <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291716000659>.

Acknowledgements

This work was supported by: Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) 2009–2011: PEPs study PI 080208; Centro de investigación Biomédica en Red en Salud Mental (CIBERSAM) Intramural Projects 2010: Flamm-PEPs study; Instituto de Salud Carlos III; Fondo Europeo de Desarrollo Regional, Unión Europea, 'Un manera de hacer Europa' and Government of Catalonia, Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (2014SGR441). This work was developed (in part) at the Centro Esther Koplowitz (Barcelona).

The authors thank Ferran Torres (Platform for Medical Statistics, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer -IDIBAPS-, Hospital Clínic, Barcelona) and Cristina V. Oliveira (Barcelona Clínic Schizophrenia Unit, Hospital Clínic, Barcelona) for their methodological support.

All authors are from Flamm-PEPs, a Spanish multi-centric, collaborative, and translational group inside Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM) aimed to study inflammatory pathways in psychosis both as possible biomarkers and as possible new therapeutic targets incorporated in the PEPs study, a research project in first-episode psychosis.

Declaration of Interest

None.

References

- APA (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edn (DSM-IV). American Psychiatric Association: Arlington, VA.
- Becker HE, Nieman DH, Wiltink S, Dingemans PM, van de Fliert JR, Velthorst E, de Haan L, van Amelsvoort TA, Linszen DH (2010). Neurocognitive functioning before and after the first psychotic episode: does psychosis result in cognitive deterioration? *Psychological Medicine* **40**, 1599–1606.
- Benedet MJ (1998a). *Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC)*. Tea Ediciones: Madrid.
- Benedet MJ (1998b). *Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense infantil (TAVECi)*. Tea Ediciones: Madrid.
- Bernardo M, Bioque M (2014). What have we learned from research into first-episode psychosis? *Revista de Psiquiatría y Salud Mental* **7**, 61–63.
- Bernardo M, Bioque M, Parellada M, Saiz Ruiz J, Cuesta MJ, Llerena A, Sanjuan J, Castro-Fornieles J, Arango C, Cabrera B, PEPs Group (2013). Assessing clinical and functional outcomes in a gene-environment interaction study in first episode of psychosis (PEPs). *Revista de Psiquiatría y Salud Mental* **6**, 4–16.
- Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, Pappadopulos E, Willson DF, Alvir JM, Woerner MG, Geisler S, Kane JM, Lieberman JA (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *American Journal of Psychiatry* **157**, 549–559.
- Carter CS, Barch DM, Buchanan RW, Bullmore E, Krystal JH, Cohen J, Geyer M, Green M, Nuechterlein KH, Robbins T, Silverstein S, Smith EE, Strauss M, Wykes T, Heinsen R (2008). Identifying cognitive mechanisms targeted for treatment development in schizophrenia: an overview of the first meeting of the cognitive neuroscience treatment research to improve cognition in schizophrenia initiative. *Biological Psychiatry* **64**, 4–10.
- Chang WC, Hui CL, Tang JY, Wong GH, Chan SK, Lee EH, Chen EY (2013). Impacts of duration of untreated psychosis on cognition and negative symptoms in first-episode schizophrenia: a 3-year prospective follow-up study. *Psychological Medicine* **43**, 1883–1893.
- Conners CK (2004). *Continuous Performance Test II*. Multi-Health Systems: North Tonawanda, NY.
- Cornblatt BA, Erlenmeyer-Kimling L (1985). Global attentional deviance as a marker of risk for schizophrenia: specificity and predictive validity. *Journal of Abnormal Psychology* **94**, 470–486.
- Cuesta MJ, Sanchez-Torres AM, Cabrera B, Bioque M, Merchan-Naranjo J, Corripio I, Gonzalez-Pinto A, Lobo A, Bombin I, de la Serna E, Sanjuan J, Parellada M, Saiz-Ruiz J, Bernardo M, PEPs Group (2015). Premorbid adjustment and clinical correlates of cognitive impairment in first-episode psychosis. The PEPsCog study. *Schizophrenia Research* **164**, 65–73.
- Davidson M, Reichenberg A, Rabinowitz J, Weiser M, Kaplan Z, Mark M (1999). Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *American Journal of Psychiatry* **156**, 1328–1335.

- DeRosse P, Kaplan A, Burdick KE, Lencz T, Malhotra AK (2010). Cannabis use disorders in schizophrenia: effects on cognition and symptoms. *Schizophrenia Research* **120**, 95–100.
- Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Boronow J, Yolken R (2007). C-reactive protein is associated with the severity of cognitive impairment but not of psychiatric symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research* **93**, 261–265.
- Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J (1976). The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Archives of General Psychiatry* **33**, 766–771.
- Erlenmeyer-Kimling L, Rock D, Roberts SA, Janal M, Kestenbaum C, Cornblatt B, Adamo UH, Gottesman II (2000). Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York high-risk project. *American Journal of Psychiatry* **157**, 1416–1422.
- Farreras P, Rozman C (2012). Esquizofrenia y trastornos relacionados. In *Medicina Interna*, pp. 1465–1467. Elsevier: Madrid.
- Felger JC, Lotrich FE (2013). Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience* **246**, 199–229.
- First M, Gibbon M, Spitzer R, Williams J (1997). *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders*. American Psychiatric Publishing: Washington, DC.
- First M, Spitzer R, Gibbon M, Williams J (1994). *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders*. American Psychiatric Press: Washington, D.C.
- García-Bueno B, Bioque M, MacDowell KS, Barcones MF, Martínez-Cengotitabengoa M, Pina-Camacho L, Rodríguez-Jiménez R, Saiz PA, Castro C, Lafuente A, Santabarbara J, González-Pinto A, Parellada M, Rubio G, García-Portilla MP, Mico JA, Bernardo M, Leza JC (2013). Pro/anti-inflammatory dysregulation in patients with first episode of psychosis: toward an integrative inflammatory hypothesis of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* **40**, 376–387.
- García-Bueno B, Bioque M, MacDowell KS, Santabarbara J, Martínez-Cengotitabengoa M, Moreno C, Saiz PA, Berrocoso E, Gasso P, Fe Barcones M, González-Pinto A, Parellada M, Bobes J, Mico JA, Bernardo M, Leza JC (2014). Pro-/antiinflammatory dysregulation in early psychosis: results from a 1-year follow-up study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. Published online: 31 October 2014. doi:10.1093/ijnp/pyu037.
- García-Bueno B, Caso JR, Pérez-Nievas BG, Lorenzo P, Leza JC (2007). Effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists on brain glucose and glutamate transporters after stress in rats. *Neuropsychopharmacology* **32**, 1251–1260.
- Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ (2010). International consensus study of antipsychotic dosing. *American Journal of Psychiatry* **167**, 686–693.
- Gimeno D, Kivimaki M, Brunner EJ, Elovainio M, De Vogli R, Steptoe A, Kumari M, Lowe GD, Rumley A, Marmot MG, Ferrie JE (2009). Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychological Medicine* **39**, 413–423.
- Green MF (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry* **153**, 321–330.
- Green MF, Kern RS, Heaton RK (2004a). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophrenia Research* **72**, 41–51.
- Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM, Barch DM, Cohen J, Essock S, Fenton WS, Frese F, Goldberg TE, Heaton RK, Keefe RS, Kern RS, Kraemer H, Stover E, Weinberger DR, Zalcman S, Marder SR (2004b). Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICS conference to select cognitive domains and test criteria. *Biological Psychiatry* **56**, 301–307.
- Harvey PD (2009). When does cognitive decline occur in the period prior to the first episode of schizophrenia? *Psychiatry (Edgmont)* **6**, 12–14.
- Heaton R (1993). *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Psychological Assessment Resources: Odessa, Florida.
- Heinrichs RW, Zakzanis KK (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* **12**, 426–445.
- Hollingshead AB, Redlich FC (1958). Social class and mental illness: a community study. 1958. *American Journal of Public Health* **97**, 1756–1757.
- Kapur S, Phillips AG, Insel TR (2012). Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Molecular Psychiatry* **17**, 1174–1179.
- Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, Williamson D, Ryan N (1997). Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* **36**, 980–988.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* **13**, 261–276.
- Keefe RS, Fenton WS (2007). How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophrenia Bulletin* **33**, 912–920.
- Kirkpatrick B (2009). Schizophrenia as a systemic disease. *Schizophrenia Bulletin* **35**, 381–382.
- Kokkevi A, Hartgers C (1995). EuroASI: European adaptation of a multidimensional assessment instrument for drug and alcohol dependence. *European Addiction Research* **1**, 208–210.
- Lewandowski KE, Sperry SH, Cohen BM, Ongur D (2014). Cognitive variability in psychotic disorders: a cross-diagnostic cluster analysis. *Psychological Medicine* **44**, 3239–3248.
- Leza JC, García-Bueno B, Bioque M, Arango C, Parellada M, Do K, O'Donnell P, Bernardo M (2015). Inflammation in schizophrenia: a question of balance. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* **55**, 612–626.
- Liu SK, Chiu CH, Chang CJ, Hwang TJ, Hwu HG, Chen WJ (2002). Deficits in sustained attention in schizophrenia and affective disorders: stable versus state-dependent markers. *American Journal of Psychiatry* **159**, 975–982.

- MacDowell KS, Garcia-Bueno B, Madrigal JL, Parellada M, Arango C, Mico JA, Leza JC** (2013). Risperidone normalizes increased inflammatory parameters and restores anti-inflammatory pathways in a model of neuroinflammation. *International Journal of Neuropsychopharmacology* **16**, 121–135.
- Martinez-Cengotitabengoa M, MacDowell KS, Leza JC, Mico JA, Fernandez M, Echevarria E, Sanjuan J, Elorza J, Gonzalez-Pinto A** (2012). Cognitive impairment is related to oxidative stress and chemokine levels in first psychotic episodes. *Schizophrenia Research* **137**, 66–72.
- Martinez-Cengotitabengoa M, Mico JA, Arango C, Castro-Fornieles J, Graell M, Paya B, Leza JC, Zorrilla I, Parellada M, Lopez MP, Baeza I, Moreno C, Rapado-Castro M, Gonzalez-Pinto A** (2014). Basal low antioxidant capacity correlates with cognitive deficits in early onset psychosis. A 2-year follow-up study. *Schizophrenia Research* **156**, 23–29.
- Martinez-Gras I, Perez-Nievas BG, Garcia-Bueno B, Madrigal JL, Andres-Esteban E, Rodriguez-Jimenez R, Hoenicke J, Palomo T, Rubio G, Leza JC** (2011). The anti-inflammatory prostaglandin 15d-PGJ2 and its nuclear receptor PPARgamma are decreased in schizophrenia. *Schizophrenia Research* **128**, 15–22.
- Meyer U, Schwarz MJ, Muller N** (2011). Inflammatory processes in schizophrenia: a promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond. *Pharmacology and Therapeutics* **132**, 96–110.
- Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B** (2011). Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biological Psychiatry* **70**, 663–671.
- Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, Arndt S, Andreasen N** (1999). Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Archives of General Psychiatry* **56**, 749–754.
- Montgomery SA, Asberg M** (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry* **134**, 382–389.
- Moss TG, Sacco KA, Allen TM, Weinberger AH, Vessicchio JC, George TP** (2009). Prefrontal cognitive dysfunction is associated with tobacco dependence treatment failure in smokers with schizophrenia. *Drug and Alcohol Dependence* **104**, 94–99.
- Muller N, Riedel M, Schwarz MJ, Engel RR** (2005). Clinical effects of COX-2 inhibitors on cognition in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* **255**, 149–151.
- Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK** (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research* **72**, 29–39.
- Penades R, Garcia-Rizo C, Bioque M, Gonzalez-Rodriguez A, Cabrera B, Mezquida G, Bernardo M** (2015). The search for new biomarkers for cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition* **2**, 172–178.
- Peralta V, Cuesta MJ** (1994). Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Research* **53**, 31–40.
- Ribeiro-Santos A, Lucio Teixeira A, Salgado JV** (2014). Evidence for an immune role on cognition in schizophrenia: a systematic review. *Current Neuropharmacology* **12**, 273–280.
- Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, Aluwahlia S** (1983). A children's global assessment scale (CGAS). *Archives of General Psychiatry* **40**, 1228–1231.
- Singh RB, Gupta S, Dherange P, De Meester F, Wilczynska A, Alam SE, Pella D, Wilson DW** (2012). Metabolic syndrome: a brain disease. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* **90**, 1171–1183.
- Strimbu K, Tavel JA** (2010). What are biomarkers? *Current Opinion in HIV and AIDS* **5**, 463–466.
- Stubbs B, Gardner-Sood P, Smith S, Ismail K, Greenwood K, Farmer R, Gaughran F** (2015). Sedentary behaviour is associated with elevated C-reactive protein levels in people with psychosis. *Schizophrenia Research* **168**, 461–464.
- Van Os J, Kapur S** (2009). Schizophrenia. *Lancet* **374**, 635–645.
- Wechsler D** (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale – III (WAIS-III)*. Psychological Corporation: San Antonio, TX.
- Wechsler D** (2003). *Wechsler Intelligence Scale for Children – IV (WISC-IV)*. The Psychological Corporation: San Antonio, TX.
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA** (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *British Journal of Psychiatry* **133**, 429–435.
- Zajkowska Z, Mondelli V** (2014). First-episode psychosis: an inflammatory state? *Neuroimmunomodulation* **21**, 102–108.
- Zhang XY, Chen da C, Xiu MH, Tang W, Zhang F, Liu L, Chen Y, Liu J, Yao JK, Kosten TA, Kosten TR** (2013). Plasma total antioxidant status and cognitive impairments in schizophrenia. *Schizophrenia Research* **139**, 66–72.

6- DISCUSIÓN

El grupo PEP mostró un deterioro cognitivo global de ligero a moderado en comparación con los controles. La memoria verbal, la velocidad de procesamiento y el CI premórbido fueron los dominios con más discapacidad (alrededor de 1-1,5 desviaciones estándar por debajo del grupo control), mientras que la atención fue el menos deteriorado (menos de 0,5 desviaciones estándar por debajo de los controles). Un bajo rendimiento en memoria en PEP es un hallazgo relativamente frecuente en los estudios publicados (Bilder *et al.*, 2000; Joyce *et al.*, 2005; Mesholam-Gately *et al.*, 2009; O'Connor *et al.*, 2012) y se ha propuesto que una memoria verbal deficiente podría utilizarse como un rasgo endofenotípico (Owens *et al.*, 2011); como un marcador de conversión a la psicosis en individuos de alto riesgo (O'Connor *et al.*, 2012; Seidman *et al.*, 2010); e incluso como indicador de anomalías en el desarrollo neurológico prefrontal-hipocampal (Lencz *et al.*, 2006). La magnitud y el tipo de deterioro cognitivo encontrado en nuestro trabajo están globalmente de acuerdo con otros estudios en PEP (Bilder *et al.*, 2000; Galderisi *et al.*, 2009; Heydebrand *et al.*, 2004), con la excepción de que se encontró un patrón diferente en relación con la atención en el grupo del espectro afectivo, sin hallar diferencias con los controles en este dominio. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela dado que en nuestro análisis se ha incluido como medida sólo la puntuación detectabilidad de la prueba CPT-II.

El perfil cognitivo de los tres grupos diagnósticos reveló patrones similares de deterioro en comparación con los controles, con pocas diferencias entre las tres categorías. Sólo el grupo del espectro afectivo no difiere de los controles en el dominio de atención. Además, mostraron mayor CI premórbido y mejor rendimiento en función ejecutiva que el grupo de esquizofrenia y otras psicosis, y menor deterioro cognitivo global que el grupo de esquizofrenia. Estas diferencias refuerzan los hallazgos de trabajos anteriores (Seidman *et al.*, 2002; Zanelli *et al.*, 2010) y están de acuerdo con estudios poblacionales (Koenen *et al.*, 2009), donde se describe un mayor CI premórbido en pacientes con psicosis afectiva en comparación a aquellos con esquizofrenia (Gilvarry *et al.*, 2000; Touloupoulou *et al.*, 2006). Diversos autores proponen que un bajo CI premórbido debería considerarse un indicador diagnóstico de esquizofrenia (Keefe & Fenton, 2007); un factor de riesgo para el desarrollo de otros trastornos neuropsiquiátricos, tales como la depresión y los trastornos de ansiedad generalizada (Koenen *et al.*, 2009; Martin *et al.*, 2007; Zammit *et al.*, 2004); y un marcador de reserva cognitiva (Barnett *et al.*, 2006; Stern, 2002).

El déficit cognitivo se ha relacionado a un pobre ajuste psicosocial premórbido (Silverstein *et al.*, 2002) o/y a un pobre funcionamiento académico premórbido en esquizofrenia y PEP (Allen *et al.*, 2005; Chang *et al.*, 2013; Larsen *et al.*, 2004; Norman

et al., 2005). Varios estudios han mostrado que procesos neuronales como la poda o la inflamación excesiva a finales de la adolescencia pueden ser la base del deterioro cognitivo observado en los PEP (Howes *et al.*, 2012; Meyer, 2013). La adolescencia ha sido descrita como un período de alto riesgo en la vida, en el que los déficits sociales y cognitivos se presentan en sujetos con riesgo de psicosis (Lucas *et al.*, 2008). Por lo tanto, la diferente contribución del ajuste premórbido al deterioro cognitivo en pacientes y controles puede ser debido a las alteraciones del desarrollo neurológico asociado a la psicosis. En nuestro estudio, un bajo ajuste premórbido se asoció a un deterioro cognitivo generalizado al inicio de la enfermedad y a una reserva intelectual premórbida baja, lo que sugiere que las alteraciones del neurodesarrollo estaban presentes antes del inicio de la enfermedad.

En relación a los síntomas clínicos, encontramos ciertas asociaciones con el rendimiento cognitivo. Específicamente, la pobreza psicomotora se relacionó con la memoria verbal y la función cognitiva global, mientras que los síntomas de desorganización se asociaron con estos dominios y también con el CI premórbido, la memoria de trabajo y la atención. Una asociación entre la cognición y las dimensiones negativas y de desorganización es un hallazgo frecuente en la literatura (Cuesta & Peralta, 1995; Mohamed *et al.*, 1999), pero los resultados del análisis de regresión jerárquica sugieren una relativa independencia entre los dominios cognitivos y los clínicos (Cornblatt *et al.*, 1997; Crespo-Facorro *et al.*, 2009; Davidson *et al.*, 2009; Nieuwenstein *et al.*, 2001).

Algunas variables que no suelen ser consideradas en los estudios de PEP, tales como el nivel socioeconómico de los padres, la edad, el género y el tratamiento anti-psicótico, estuvieron asociadas al deterioro cognitivo en nuestra población de estudio:

Niveles socioeconómicos más altos en la población general están vinculados a los recursos económicos y a un entorno enriquecido, que conduce a un mejor desarrollo cerebral (Jefferson *et al.*, 2011). Del mismo modo, se ha encontrado que un estatus socioeconómico más alto en la adolescencia media entre un bajo funcionamiento cognitivo y el riesgo a padecer esquizofrenia, lo que sugiere que en ambientes enriquecidos, el deterioro cognitivo puede reflejar problemas del neurodesarrollo, mientras que un bajo nivel socioeconómico puede estar relacionado con la disminución de oportunidades (Goldberg *et al.*, 2011). Otros estudios en PEP no han encontrado ninguna asociación significativa entre el estatus socioeconómico de los padres y la cognición (Bilder *et al.*, 2000; Galderisi *et al.*, 2009).

Nuestros resultados muestran que la edad se relaciona con un mayor CI premórbido y mejor cognición social en los pacientes y una mejor cognición global en los controles. La edad de reclutamiento estaba cercana a la aparición de la psicosis, por lo

que una maduración cerebral más consolidada en pacientes de mayor edad puede estar explicando estas diferencias.

Nuestro estudio aporta datos sobre un mejor rendimiento en memoria de trabajo y un mayor CI premórbido entre los pacientes varones en comparación a las mujeres. La investigación sobre las diferencias de género en la psicosis en los últimos años describe una peor evolución de la enfermedad y un mayor deterioro funcional en los hombres (Hafner & an der Heiden, 1997), pero las conclusiones relacionadas con la cognición son controvertidas. Estudios previos en pacientes con esquizofrenia concluyen que ser mujer predice un funcionamiento cognitivo superior en comparación a los varones (Lewine, 2004), pero también que los pacientes masculinos realizan mejor que las femeninas tareas de memoria verbal y visual y de procesamiento visoespacial (Lewine *et al.*, 1996). Bilder *et al.* (1992) (Bilder *et al.*, 1992) reportaron un mayor CI premórbido entre los hombres en una muestra mixta de PEP y pacientes con esquizofrenia crónica. Otros estudios con PEP han identificado pocas diferencias entre hombres y mujeres (Hoff *et al.*, 1998), similares a las encontradas en la población general (Albus *et al.*, 1997; Ayesa-Arriola *et al.*, 2014).

Las dosis diarias más altas de tratamiento antipsicótico también se asociaron con un peor rendimiento en velocidad de procesamiento, memoria verbal, memoria de trabajo y función ejecutiva así como a un deterioro cognitivo global. Como nuestros pacientes se encontraban clínicamente estables, estos resultados podrían indicar que los pacientes con síntomas más graves tienen mayores alteraciones cognitivas y han recibido más tratamiento antipsicótico (Bilder *et al.*, 2000). En efecto, se encontró una asociación positiva entre la gravedad de los síntomas clínicos y las dosis más altas de antipsicóticos. Sin embargo, en el análisis de regresión las dosis diarias de antipsicótico permanecen como una variable explicativa en 4 de los 8 dominios cognitivos evaluados, mientras que sólo las puntuaciones en desorganización y distorsión de la realidad explican una pequeña parte de la varianza en atención y en memoria verbal. Aunque nuestro estudio no es un ensayo clínico, los resultados sugieren que el tratamiento antipsicótico se relaciona con un peor rendimiento en estos dominios cognitivos. La investigación reciente ha demostrado que la mejora en el rendimiento cognitivo reportada en ensayos clínicos con medicamentos puede ser debida a los efectos de la práctica o al efecto placebo en lugar de un verdadera consecuencia del tratamiento sobre la cognición (Goldberg *et al.*, 2010).

En resumen, los hallazgos de nuestro primer estudio aportan evidencia de la asociación entre el ajuste premórbido y la cognición, considerando otros factores que también han demostrado estar relacionados con el funcionamiento cognitivo, como la edad, el sexo, la educación, el nivel socio-económico parental y el tratamiento antipsicótico. Específicamente, el ajuste premórbido en la adolescencia mostró la

asociación más consistente con el rendimiento cognitivo, reforzando la idea de que la adolescencia es un periodo crítico en el inicio de la psicosis.

Este primer estudio pretende determinar el fenotipo cognitivo en una muestra de PEP a partir de aspectos específicos de la expresión cognitiva y su asociación con variables sociodemográficas y clínicas. La búsqueda de marcadores biológicos asociados a la disfunción cognitiva en PEP podría ayudar al desarrollo de estrategias que permitan la adecuada estratificación de los pacientes, predecir el curso del deterioro cognitivo y la respuesta al tratamiento. Sin embargo, la heterogeneidad del fenotipo cognitivo en esquizofrenia y PEP y su difícil caracterización dificultan el descubrimiento de los factores biológicos que están implicados en el deterioro cognitivo. El segundo trabajo de esta investigación persigue la caracterización biológica del fenotipo cognitivo en PEP partiendo de alteraciones fisiopatológicas como la inflamación. El acercamiento a definiciones que engloben múltiples niveles moleculares, fisiológicos, psicológicos y conductuales, tiene más probabilidades de mostrar respuestas predecibles al tratamiento y ofrecer dianas prometedoras para futuras investigaciones. Así, la unión de estos enfoques puede ayudar a una mejor caracterización de las alteraciones cognitivas en PEP, lo que permitiría facilitar el desarrollo de nuevas terapias personalizadas.

En el segundo estudio, nuestros resultados muestran que los biomarcadores antiinflamatorios se asociaron con el funcionamiento cognitivo en PEP, identificando fenotipos cognitivos diferenciales a partir de perfiles de expresión inflamatoria. Los PEP mostraron niveles más altos de todos los mediadores proinflamatorios en comparación con los controles, con diferencias significativas entre los grupos en la PGE₂, TBARS, iNOS y COX-2. Además, los pacientes mostraron una menor expresión de todos los marcadores antiinflamatorios, con diferencias significativas en la expresión de 15d-PGJ₂ y IκBα entre los grupos. El más importante hallazgo de este estudio es que en el grupo de PEP, después de controlar los posibles efectos de los factores de confusión, los niveles de 15d-PGJ₂ se asociaron a la atención sostenida y la expresión de la COX-2 a la función ejecutiva.

Se ha demostrado previamente que los pacientes con un PEP exhiben una actividad antiinflamatoria alterada que influye en los procesos inflamatorios progresivos (Martinez-Gras *et al.*, 2011; Meyer *et al.*, 2011), lo cual está de acuerdo con nuestro estudio. La asociación hallada entre los marcadores inflamatorios y la función cognitiva en los pacientes, pero no en los controles, puede tener varias etiologías. Comparativamente, la asociación entre niveles de expresión inflamatoria y el deterioro cognitivo en la esquizofrenia tiene que ser visto en el contexto de una mayor expresión proinflamatoria y una menor expresión antiinflamatoria en comparación con los controles. Los PEP parecen revelar un desequilibrio entre los marcadores pro y

antiinflamatorios, lo que puede reflejar el deterioro cognitivo. Este mecanismo especulativo necesita ser explorado en futuras investigaciones longitudinales sobre cómo el desequilibrio pro/antiinflamatorio puede causar deterioro cognitivo en la esquizofrenia.

Después de controlar las posibles variables de confusión, se encontraron en nuestro estudio asociaciones entre los dominios cognitivos de atención sostenida y función ejecutiva y los mediadores inflamatorios. Encontramos una asociación positiva entre la función ejecutiva y los niveles de expresión de la proteína COX-2. En un estudio de Muller et al. (2005) encontraron un efecto positivo de la terapia complementada con celecoxib en la PANSS total y un efecto positivo con una tendencia a la significación en dos factores cognitivos (pensamiento conceptual y abstracción). Estos resultados sugieren que la expresión de la COX-2 (y sus productos derivados pro- y antiinflamatorios) probablemente influye en diferentes aspectos de la cognición, específicamente aquellos relacionados con la corteza prefrontal. Martínez-Cengotitabengoa et al. (2012) reportaron una asociación negativa entre el funcionamiento ejecutivo y marcadores de estrés oxidativo (niveles de nitrito). Nosotros no encontramos tal asociación, sino que encontramos una relación entre la atención sostenida y el NO-2, y entre la memoria de trabajo y la habilidad verbal y la iNOS. Las diferencias entre los estudios pueden deberse a las diferencias metodológicas o al estado clínico de los pacientes. Ellos incluyeron muestras pequeñas (N = 28) y los pacientes no estaban bajo tratamiento antipsicótico, mientras que nosotros incluimos una amplia muestra de pacientes (N = 92) que además se encontraban en tratamiento con antipsicóticos, que se ha demostrado modular los procesos inflamatorios.

En los estudios de Dickerson et al. (2007) y Zhang et al. (2013) no se encontró asociación entre marcadores inflamatorios y dominios como la atención. Dickerson et al. incluyeron pacientes con esquizofrenia con una duración media de la enfermedad de 19.1 años, mientras que nuestra muestra incluía pacientes con presencia de síntomas psicóticos que no excedían de 1 año desde su inicio. Ninguno de estos estudios evaluó la función ejecutiva ni tomó en cuenta otros factores que pueden estar afectando el rendimiento cognitivo o los parámetros biológicos medidos, como el consumo de tabaco o alcohol.

Algunos estudios muestran que el déficit en atención sostenida permanece estable durante el PEP (Becker et al., 2010) y en el transcurso de la enfermedad (Erlenmeyer-Kimling et al., 2000; Liu et al., 2002), y el estudio longitudinal de 1 año de García-Bueno et al. (2014) (García-Bueno et al., 2014) sugiere como marcadores de rasgo para la psicosis la expresión de la 15d-PGJ₂ y la COX-2. La asociación encontrada entre los niveles de 15d-PGJ₂ y la atención sostenida y entre la función ejecutiva y la

expresión de COX-2 sugiere que estos marcadores biológicos también pueden ser útiles como biomarcadores del estado cognitivo, pero se requieren más datos al respecto. Son necesarios estudios longitudinales que examinan la asociación entre fenotipos cognitivos y mediadores inflamatorios para dilucidar si estos biomarcadores podrían ser marcadores de estado o rasgo de los procesos cognitivos.

Estudios previos han sugerido los niveles plasmáticos de 15d-PGJ₂ como un potencial factor de protección del PEP ([Garcia-Bueno et al., 2014](#)). De acuerdo con nuestros datos, rendimientos superiores en tareas de atención sostenida se asociaron con niveles más altos de expresión antiinflamatoria (15d-PGJ₂), lo que podría sugerir que se trata también de un factor protector para la cognición. Menores niveles de 15d-PGJ₂ en los PEP pueden tener un efecto perjudicial en la atención sostenida, por lo que el tratamiento farmacológico dirigido a aumentar la señalización 15d-PGJ₂ / PPAR γ podría ser beneficioso para mejorar la disfunción cognitiva.

En relación con la psicopatología, nuestros resultados mostraron una asociación entre la expresión antiinflamatoria de la subunidad I κ B α y el estado clínico. Al contrario de lo que se esperaba, los niveles elevados de I κ B α se asociaron con la gravedad de los síntomas psiquiátricos según la PANSS. Un meta-análisis elaborado por Miller et al. (2011) ([Miller et al., 2011](#)) sugiere que las alteraciones de las citoquinas en la esquizofrenia pueden variar con el estado clínico. Algunas citoquinas parecen ser marcadores relacionados con el estado, ya que incrementaron durante las exacerbaciones agudas y se normalizaron con el tratamiento antipsicótico, mientras que otras pueden ser marcadores de rasgo. En el estudio FLAMM-PEPs, los resultados muestran como potencial factor de riesgo la expresión de la COX-2 y como potencial factor protector los niveles de la 15d-PGJ₂, tanto al inicio del estudio como en las visitas de seguimiento ([Garcia-Bueno et al., 2014](#)). Sin embargo, I κ B α pierde su validez en la visita de seguimiento de 1 año, lo cual sugiere que este biomarcador podría ser útil en las primeras fases de la enfermedad para la evaluación de la gravedad clínica.

En resumen, los hallazgos de nuestro segundo estudio proporcionan evidencia de una asociación entre biomarcadores antiinflamatorios y la cognición en PEP. La identificación de un subgrupo de pacientes en base a estas medidas podría ser útil para guiar el desarrollo de programas de intervención, proporcionando herramientas útiles para seleccionar un enfoque de tratamiento personalizado. En el futuro, el establecimiento de biomarcadores vinculados a la función cognitiva sería ventajoso para monitorizar el curso del deterioro cognitivo y la respuesta terapéutica, pero se necesitan más estudios al respecto. Un mejor rendimiento en tareas de atención sostenida está asociado con niveles más altos de la prostaglandina antiinflamatoria (15d-PGJ₂), lo que sugiere que este biomarcador podría ser un factor protector para la cognición. Nuestros datos pueden generar conocimiento sobre la fisiología asociada a la

cognición y proporcionar una mejor comprensión de los correlatos neuropsicológicos asociados con fenotipos inflamatorios.

En conclusión, un pobre ajuste premórbido junto con factores sociodemográficos y mayores dosis de antipsicótico se relacionaron con un deterioro cognitivo generalizado y con un déficit intelectual premórbido, sugiriendo que las alteraciones del neurodesarrollo están presentes antes de la aparición de la enfermedad. Se evidencia una asociación entre biomarcadores antiinflamatorios y la cognición en PEP, aportando nuevo conocimiento a la neurobiología de los procesos cognitivos. El establecimiento de biomarcadores vinculados a la cognición podría ser valioso para monitorizar el curso del deterioro cognitivo y podría ayudar a la identificación de un subgrupo de pacientes en base a estas medidas, orientando los programas de tratamiento y proporcionando herramientas para seleccionar un enfoque personalizado, aunque se requieren estudios longitudinales. En el futuro, la combinación de test biológicos, cognitivos y psicológicos podría ayudarnos a alcanzar una estratificación efectiva. Falta saber cómo combinar estos diferentes estratificadores con el objetivo de que puedan servir para la clínica. La instauración de intervenciones psicosociales dentro del plan intensivo individualizado junto con tratamientos farmacológicos lograría mejorar la calidad de vida del paciente, actuando específicamente sobre la función cognitiva. Además, la determinación de I κ B α , la proteína inhibidora del factor de transcripción NF κ B, podría ser útil en las primeras fases para evaluar la gravedad clínica si se replican nuestros hallazgos. Nuestro conocimiento actual y la aportación de los futuros estudios acerca de la etiología, la fisiopatología y la expresión clínica de la esquizofrenia, permitirán definir mejor los objetivos de tratamiento clínico y molecular, desarrollar enfoques para prevenir la progresión de la enfermedad y personalizar el tratamiento, basándonos en características clave que pueden ayudar a aumentar la eficacia de los tratamientos y el desarrollo de una medicina de precisión.

7- FORTALEZAS

Los estudios FLAMM-PEPs y PEPsCog tienen varios puntos fuertes. La muestra reclutada puede ser considerada como representativa de las admisiones psiquiátricas españolas en psicosis aguda. Además, la muestra es lo suficientemente grande para asegurar la generalización de los resultados. Por otra parte, se ha recogido gran cantidad de datos en una amplia muestra de controles sanos, emparejados con los pacientes por características sociodemográficas, un elemento ausente en otros estudios (Heydebrand *et al.*, 2004; Rund *et al.*, 2004; Townsend *et al.*, 2001). Igualmente, hemos incluido un gran grupo de pacientes con "otras psicosis", que representa un grupo de pacientes que a menudo están excluidos en los estudios sobre primeros episodios psicóticos (Addington *et al.*, 2003; Galderisi *et al.*, 2009; Heydebrand *et al.*, 2004; Rund *et al.*, 2004). Asimismo, la amplia batería neuropsicológica utilizada en las evaluaciones nos ha permitido obtener un perfil cognitivo integral de los pacientes y controles y se han incluido diversos marcadores biológicos, lo que nos permite establecer múltiples asociaciones entre estos factores y la función cognitiva. Por último, la información que se está obteniendo del conocimiento biológico puede retornarse al cuidado de la persona a través de intervenciones concretas en el propio paciente.

8- LIMITACIONES

Los hallazgos de estos estudios, sin embargo, deben tener en cuenta ciertas limitaciones. En primer lugar, a pesar de que existen estudios que refieren una alta estabilidad diagnóstica en PEP para la esquizofrenia y el trastorno bipolar a los 24 meses o más (Schimmelmann *et al.*, 2005; Schwartz *et al.*, 2000), los diagnósticos de otras psicosis se ha observado que son altamente inestables a lo largo del tiempo (Amini *et al.*, 2005; Whitty *et al.*, 2005). Por otro lado, en nuestros pacientes estamos en disposición de confirmar el diagnóstico dado que se evaluaron de nuevo longitudinalmente a los 2 años como parte del seguimiento del estudio PEPs. Las evaluaciones longitudinales también pueden ayudar a clarificar las relaciones entre el deterioro cognitivo, las dosis de antipsicóticos y los síntomas clínicos.

Además, mientras que el ajuste premórbido es un fuerte predictor de deterioro cognitivo y de evolución de la enfermedad (Ruggero *et al.*, 2010), se ha de tener especial atención a la hora de atribuir causalidades ya que el ajuste premórbido es una vía final común de la interacción entre factores genéticos y ambientales. Estos agentes pueden estar etiopatogénicamente relacionados con psicosis o pueden actuar sólo

como factores de riesgo para el desarrollo de psicosis o para el deterioro en el funcionamiento.

Por otro lado, existe evidencia en la literatura de un potencial efecto antiinflamatorio de los antipsicóticos (MacDowell *et al.*, 2013; Miller *et al.*, 2011), los atípicos sobre todo, y el 78% de los pacientes incluidos en nuestro estudio estaban bajo tratamiento antipsicótico atípico. Para eliminar esta potencial limitación, el análisis de regresión jerárquica se realizó controlando por las dosis equivalentes de clorpromazina (Gardner *et al.*, 2010).

Se ha comprobado que el consumo de tabaco y cannabis afecta a la cognición (DeRosse *et al.*, 2010; Moss *et al.*, 2009), por lo que también se incluyeron como covariables. Otra limitación del estudio es que diversos factores externos que podrían explicar la relación entre las alteraciones cognitivas y los marcadores inflamatorios, tales como llevar un estilo de vida sedentaria (Singh *et al.*, 2012; Stubbs *et al.*, 2015) no se han tenido en cuenta. Debido al diseño transversal del estudio, no podemos apoyar un proceso causal o una evolución longitudinal como el mecanismo subyacente para esta asociación entre la función cognitiva y la expresión antiinflamatoria.

9- CONCLUSIONES

1. El grupo de pacientes mostró un deterioro cognitivo global de ligero a moderado en comparación con los controles.
2. El perfil de deterioro cognitivo de los tres grupos diagnósticos reveló patrones de discapacidad similares en comparación con los controles, con diferencias limitadas entre ellos.
3. Un pobre ajuste premórbido junto con factores sociodemográficos y mayores dosis diarias de antipsicóticos se asociaron a un deterioro cognitivo generalizado en el grupo de pacientes y a una reserva intelectual premórbida inferior, lo que sugiere que los déficits en el neurodesarrollo están presentes antes del inicio de la enfermedad.
4. En el grupo de PEP se evidencia asociación entre los biomarcadores antiinflamatorios 15d-PGJ₂ y COX-2 y la función cognitiva, lo que podría ser útil para el diseño de programas de tratamiento personalizados.
5. La determinación del biomarcador antiinflamatorio IκBα puede ser útil en las fases tempranas de la enfermedad para evaluar la severidad clínica.

10- RESUM EN CATALÀ

El deteriorament cognitiu es considera una característica central dels trastorns psicòtics i, entre d'altres raons, es considera important pel seu impacte en el resultat funcional. No obstant això, la mesura en que les variables sociodemogràfiques, clíniques i d'ajust premòrbid contribueixen a les alteracions cognitives en el primer episodi psicòtic (PEP) encara no s'ha determinat. A més, multitud de variables biològiques podrien estar associades al deteriorament cognitiu, com suggereixen estudis recents en els que la funció cognitiva i els processos inflamatoris semblen estar relacionats.

Es va dissenyar un estudi transversal amb l'objectiu d'examinar el patró i la magnitud del deteriorament cognitiu en el PEP, el perfil d'alteracions cognitives segons el subtipus de psicosis i l'associació entre la funció cognitiva i l'ajust premòrbid, les variables clíniques i sociodemogràfiques i els biomarcadors inflamatoris.

En l'avaluació neurocognitiva es van incloure els dominis d'atenció, velocitat de processament, memòria verbal i de treball, funció executiva i cognició social. Es va avaluar l'ajust premòrbid al llarg de les diferents etapes vitals (infància, adolescència primerenca, adolescència tardana i edat adulta). Les variables clíniques van incloure l'avaluació dels símptomes psicòtics i afectius i a través de les variables sociodemogràfiques es van recopilar dades relatives a l'edat, sexe, nivell educatiu i nivell socioeconòmic. L'expressió dels mediadors proinflamatoris (NFκB, iNOS, COX-2, PGE₂, NO₂⁻ y TBARS) i antiinflamatoris (15d-PGJ₂, PPARγ e IκBα) de la principal via inflamatòria intracel·lular es van mesurar en plasma i cèl·lules mononuclears de sang perifèrica.

El grup PEP va mostrar una alteració cognitiva global de lleu a moderada en comparació als controls, sent la memòria verbal el domini més afectat. Els pacients de l'espectre afectiu van evidenciar major quocient intel·lectual (QI) premòrbid i un rendiment superior en funció executiva en comparació al grup d'esquizofrènia i altres psicosis i van mostrar millor funció cognitiva global que el grup d'esquizofrènia. Un pobre ajust premòrbid juntament amb factors sociodemogràfics i més dosis d'antipsicòtic, es van relacionar amb un deteriorament cognitiu generalitzat i amb alteracions intel·lectuals premòrbides. Així mateix, els pacients van evidenciar major expressió de mediadors proinflamatoris i menor expressió de mediadors antiinflamatoris en comparació als controls. En el grup de PEP, l'atenció sostinguda i la funció executiva es van associar als biomarcadors antiinflamatoris 15d-PGJ₂ i COX-2 respectivament, i la clínica psicòtica a l'expressió de IκBα.

En conclusió, els PEP van mostrar alteracions intel·lectuals premòrbides i deteriorament cognitiu global associats a un pobre ajust premòrbid, suggerint que els dèficits del neurodesenvolupament estan presents abans de l'aparició de la malaltia. Es va evidenciar una associació entre biomarcadors antiinflamatoris i la cognició en PEP. En el futur, l'establiment de biomarcadors vinculats a la cognició podria ser útil per monitoritzar el curs del deteriorament cognitiu i podria ajudar a la identificació d'un subgrup de pacients en base en aquestes mesures, orientant els programes de tractament i proporcionant eines per a seleccionar un enfocament personalitzat. La determinació de l'inhibidor κB ($I\kappa B\alpha$), la proteïna inhibidora del factor de transcripció nuclear κB (NF κB), podria ser útil en les primeres fases per avaluar la gravetat clínica.

11- ABSTRACT IN ENGLISH

Cognitive impairment is considered a central feature of psychotic disorders and among others reasons, is considered important because of its impact on functional outcome. However, the extent to which sociodemographic, clinical, and premorbid adjustment variables contribute to cognitive impairment in the first episode of psychosis (FEP) has yet to be determined. In addition, a multitude of biological variables may be associated with cognitive impairment, as suggested by recent studies in which cognitive function and inflammatory processes appear to be related.

A cross-sectional study was designed to examine the pattern and magnitude of cognitive impairment in FEP, the profile of cognitive impairments according to the psychosis subtype and the association between cognitive function and premorbid adjustment, clinical and sociodemographic variables, and inflammatory biomarkers.

Neurocognitive assessment included attention, processing speed, verbal and working memory, executive function and social cognition domains. Premorbid adjustment was assessed throughout the different vital stages (infancy, early adolescence, late adolescence and adulthood). Clinical variables included the evaluation of psychotic and affective symptoms and data on age, sex, educational level and socio-economic level were also collected. Expression of the proinflammatory (NF κ B, iNOS, COX-2, PGE₂, NO⁻² y TBARS) and anti-inflammatory (15d-PGJ₂, PPAR γ e I κ B α) mediators of the major intracellular inflammatory pathway was measured in peripheral blood mononuclear cells and plasma.

The FEP group showed slight to moderate cognitive impairment compared to controls, with verbal memory being the most affected domain. Broad affective spectrum patients had better premorbid IQ and outperformed the schizophrenia and other psychosis groups in executive function and had better global cognitive function than the schizophrenia group. A poor premorbid adjustment together with sociodemographic factors and higher daily antipsychotic doses were related to a generalized cognitive impairment and to a lower premorbid intellectual reserve. Likewise, the patients showed higher expression of proinflammatory mediators and lower expression of anti-inflammatory mediators in comparison to the controls. In the PEP group, sustained attention and executive function were associated to the inflammatory biomarkers 15d-PGJ₂ and COX-2 respectively, and psychotic clinical expression was associated to I κ B α .

In conclusion, the FEP group showed premorbid intellectual alterations and global cognitive impairment associated with poor premorbid adjustment, suggesting that neurodevelopmental deficits are present before the onset of the disease. An

association between anti-inflammatory biomarkers and cognition in FEP was evidenced. In the future, establishing biomarkers linked to cognition may be useful for monitoring the course of cognitive impairment and could help identify a subset of patients based on these measures, targeting treatment programs and providing tools for selecting a personalized approach. Determination of the inhibitor κB ($\text{I}\kappa\text{B}\alpha$), the inhibitory protein of the pro-inflammatory nuclear transcription factor κB ($\text{NF}\kappa\text{B}$), could be useful in the early phases to assess clinical severity.

12- OTRAS PUBLICACIONES

ARTÍCULOS CIENTÍFICOS:

Assessing clinical and functional study in first episode of psychosis (PEPs).

Bernardo M, Bioque M, Parellada M, Saiz J, Cuesta MJ, Llerena A, Sanjuán J, Castro-Fornieles J, Arango C, Cabrera B and PEPs Group. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental* 2013; 6 (1): 4-16 (FI 2013=1,044).

Age at First Episode Modulates Diagnosis-Related Structural Brain Abnormalities in Psychosis.

Pina-Camacho L, Del Rey-Mejias A, Janssen J, Bioque M, González-Pinto A, Arango C, Lobo A, Sarró, Desco M, Sanjuan J, Lacalle-Aurioles M, Cuesta MJ, Saiz-Ruiz J, Bernardo M, Parellada M, PEPs Group. *Schizophrenia Bulletin* 2016; 42 (2): 344-57 (FI 2015= 7,757).

A pharmacovigilance study in first episode of psychosis; Psychopharmacological interventions and safety profiles in the project.

Bioque M, Llerena A, Cabrera B, Mezquida G, Lobo A, González-Pinto A, Díaz-Caneja CM, Corripio I, Aguilar EJ, Bulbena A, Castro-Fornieles J, Vieta E, Lafuente A, Mas S, Parellada M, Saiz-Ruiz J, Cuesta MJ, Bernardo M and PEPs Group. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2015; Oct 27. pii: pyv121. doi: 10.1093/ijnp/pyv121 (FI 2015 = 4,333).

Association of Brain-Derived Neurotrophic Factor Val666Met polymorphism with negative symptoms severity, but not cognitive function, in first episode schizophrenia spectrum disorders.

Mezquida G, Penadés R, Cabrera B, Savulich MG, Lobo A, González-Pinto A, Penzol MJ, Corripio I, Fernández-Egea E, Gassó P, Cuesta MJ, Bernardo M and PEPs Group. *European Psychiatry* 2016; Sept 23; 38: 61-69 (FI 2015 = 3,912).

Pharmacogenetic study of antipsychotic induced acute extrapyramidal symptoms in a first episode psychosis cohort: role of dopamine, serotonin and glutamate candidate genes.

Mas S, Gassó P, Lafuente A, Bioque M, Lobo A, González-Pinto A, Olmeda MS, Corripio I, Llerena A, Cabrera B, Saiz-Ruiz J, Bernardo M and PEPs Group. *Pharmacogenomics Journal* 2016; 16 (5): 439-445 (FI 2015 = 3,784).

Opposite cannabis-cognition associations in psychotic patients depending on family history.

Gonzalez-Pinto AM, González-Ortega I, Alberich S, Ruiz de Azúa S, Bernardo M, Bioque M, Cabrera B, Corripio I, Arango C, Lobo A, Sánchez-Torres AM, Cuesta MJ and PEPs Group. *PLoS One* 2016; Aug 11; 11(8):e0160949 (FI 2015 = 3,057).

Dysregulated peripheral endocannabinoid system signaling associated to cognitive impairment in first-episode psychosis.

Bioque M, Cabrera B, García-Bueno

B, Mac-Dowell KS, Torrent C, Saiz PA, Parellada M, Gonzalez-Pinto A, Lobo A, Leza JC, Bernardo M. *Journal of Psychiatry Research* 2016; 75: 14-21 (FI 2015 = 4,465).

Identifying gene-environment interactions in schizophrenia: contemporary challenges for integrated, large-scale investigations. Identifying gene-environment interactions in schizophrenia: contemporary challenges for integrated, large-scale investigations. European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia (EU-GEI), Van Os J, Rutten BP, Myin-Germeys I, Delespaul P, Viechtbauer W, van Zelst C, Bruggeman R, Reininghaus U, Morgan C, Murray RM, Di Forti M, McGuire P, Valmaggia LR, Kempton MJ, Gayer-Anderson C, Hubbard K, Beards S, Stilo SA, Onyejiaka A, Bourque F, Modinos G, Tognin S, Calem M, O'Donovan MC, Owen MJ, Holmans P, Williams N, Craddock N, Richards A, Humphreys I, Meyer-Lindenberg A, Leweke FM, Tost H, Akdeniz C, Rohleder C, Bumb JM, Schwarz E, Alptekin K, Üçok A, Saka MC, Atbaşoğlu EC, Gülöksüz S, Gumus-Akay G, Cihan B, Karadağ H, Soygür H, Cankurtaran EŞ, Ulusoy S, Akdede B, Binbay T, Ayer A, Noyan H, Karadayı G, Akturan E, Ulaş H, Arango C, Parellada M, Bernardo M, Sanjuán J, Bobes J, Arrojo M, Santos JL, Cuadrado P, Rodríguez Solano JJ, Carracedo A, García Bernardo E, Roldán L, López G, Cabrera B, Cruz S, Díaz Mesa EM, Pouso M, Jiménez E, Sánchez T, Rapado M, González E, Martínez C, Sánchez E, Olmeda MS, de Haan L, Velthorst E, van der Gaag M, Selten JP, van Dam D, van der Ven E, van der Meer F, Messchaert E, Kraan T, Burger N, Leboyer M, Szoke A, Schürhoff F, Llorca PM, Jamain S, Tortelli A, Frijda F, Vilain J, Galliot AM, Baudin G, Ferchiou A, Richard JR, Bulzacka E, Charpeaud T, Tronche AM, De Hert M, van Winkel R, Decoster J, Derom C, Thiery E, Stefanis NC, Sachs G, Aschauer H, Lasser I, Winklbaur B, Schlögelhofer M, Riecher-Rössler A, Borgwardt S, Walter A, Harrisberger F, Smieskova R, Rapp C, Ittig S, Soguel-dit-Piquard F, Studerus E, Klosterkötter J, Ruhrmann S, Paruch J, Julkowski D, Hilboll D, Sham PC, Cherny SS, Chen EY, Campbell DD, Li M, Romeo-Casabona CM, Emaldi Cirión A, Urruela Mora A, Jones P, Kirkbride J, Cannon M, Rujescu D, Tarricone I, Berardi D, Bonora E, Seri M, Marcacci T, Chiri L, Chierzi F, Storbini V, Braca M, Minenna MG, Donegani I, Fioritti A, La Barbera D, La Cascia CE, Mulè A, Sideli L, Sartorio R, Ferraro L, Tripoli G, Seminerio F, Marinaro AM, McGorry P, Nelson B, Amminger GP, Pantelis C, Menezes PR, Del-Ben CM, Gallo Tenan SH, Shuhama R, Ruggeri M, Tosato S, Lasalvia A, Bonetto C, Ira E, Nordentoft M, Krebs MO, Barrantes-Vidal N, Cristóbal P, Kwapil TR, Brietzke E, Bressan RA, Gadelha A, Maric NP, Andric S, Mihaljevic M, Mirjanic T. *Schizophrenia Bulletin* 2014 Jul; 40 (4): 729-36 (FI 2014 = 8,450).

The impact of cognitive reserve in the outcome of first-episode psychoses: 2-year follow-up study. Amoretti S, Bernardo M, Bonnin CM, Bioque M, Cabrera B, Mezquida G, Solé B, Vieta E, Torrent C. *European Neuropsychopharmacology* 2016 Oct; 26 (10): 1638-48 (FI 2015 = 6,399).

The search for new biomarkers for cognition in schizophrenia. Penadés R, García-Rizo C, Bioque M, González-Rodríguez A, Cabrera B, Mezquida G, Bernardo M. *Schizophrenia Research: Cognition* 2015; (2)172–178 (IF no aplica).

Metabolic syndrome or glucose challenge in first episode of psychosis? García-Rizo C, Fernández-Egea E, Oliveira C, Meseguer A, Cabrera B, Mezquida G, Bioque M, Penadés R, Parellada E, Bernardo M, Kirkpatrick B. *European Psychiatry* 2016; Dec 30; 41:42-46 (FI 2015 = 3,912).

The course of negative symptoms in first-episode schizophrenia and its predictors: A prospective two-year follow-up study. Mezquida G, Cabrera B, Bioque M, Amoretti S, Lobo A, González-Pinto A, Espliego A, Corripio I, Vieta E, Castro-Fornieles J, Bergé D, Escartí MJ, Ibañez A, Penadés R, M. Sánchez-Torres A, Bernardo M, PEPs Group. *Schizophrenia Research* 2017 Feb; pii:S0920-9964(17)30060-9. doi: 10.1016/j.schres.2017.01.047 (FI 2015= 4,453).

Cannabis use, COMT, BDNF and age at first-episode psychosis. Mané A, Corripio I, Berge D, Bernardo M, Parellada M, Gonzalez-Pinto A, Saiz J, Bioque M, Penzol MJ, Lobo A, Cabrera B, Sanchez-Torres A, PEPs Group. *Psychiatry Research*. 2017 Jan; 250:38-43 (FI 2015= 2,466).

Modelling gene-environment interaction in First Episode of psychosis. Bernardo M, Mas S, Bioque M, Cabrera B, Lobo A, González-Pinto A, Pina-Camacho L, Corripio I, Sanjuan J, Mané A, Castro-Fornieles J, Vieta E, Arango C, Mezquida G, Parellada M, Saiz-Ruiz J, Cuesta M, Lafuente A and PEPs Group. *Schizophrenia Research* 2017 Feb; pii: S0920-9964(17)30068-3. doi: 10.1016/j.schres.2017.01.058 (FI 2015= 4,453).

Persistent negative symptoms in first-episode psychosis: early cognitive and social functioning correlates and differences between early and adult onset. Puig O, Baeza I, De la Serna E, Cabrera B, Mezquida G, Bioque M, Lobo A, González-Pinto A, Parellada M, Corripio I, Vieta E, Bobes J, Usall J, Contreras F, Cuesta MJ, Bernardo M, Castro J, PEPs Group. *Journal of Clinical Psychiatry* 2017 Jan; (FI 2015= 5,408).

A gene-environmental interaction as predictor of early adjustment in first episode psychosis. Fraguas D, Díaz-Caneja CM, Corripio I, González-Pinto A, Lobo A, Bioque M, Cuesta MJ, Sanjuán J, Rodríguez-Toscano E, Arias B, Sarró S, Cabrera B, Bulbena A, Vieta E, Castro-Fornieles J, Arango C, Bernardo M, Parellada M, PEPs Group. *Schizophrenia Research* 2017 Mar; pii: S0920-9964(17)30110-X. doi: 10.1016/j.schres.2017.02.021 (FI 2015= 4,453).

Intuitive pharmacogenetic dosing of risperidone according to CYP2D6 activity score in a cohort of first episode psychosis patients. Mas S, Gassó P, Torra M, Bioque M, Lobo A, González-Pinto A, Olmeda MS, Corripio I, Vieta E, Castro-Fornieles J,

Rodríguez-Jiménez R, Bobes J, Usall J, Llerena A, Lafuente A, Saiz J, Bernardo M, PEPs Group. *European Neuropsychopharmacology* 2017 Mar (FI 2015 = 6,399)

Individual trajectories of cognitive performance in first episode psychosis: a 2-year follow-up study. Sánchez-Torres AM, Moreno L, Lorente R, Cabrera B, Lobo A, González-Pinto A, Merchán-Naranjo J, Corripio I, Vieta E, De la Serna E, Butjosa A, Contreras F, Sarró S, Mezquida G, Ribeiro M, Bernardo M, Cuesta MJ and PEPs Group. *En revisión*.

Effects of tobacco use on general cognitive functioning and social cognition in patients with a first episode of psychosis. Sanchez-Gutierrez T; García-Portilla MP; Parellada M; Bobes J; Calvo A; Moreno-Izco L; Gonzalez-Pinto A; Lobo A; De la Serna E; Cabrera B; Torrent C; Roldán L; Sanjuan J; Ibañez A; Sanchez-Torres AM; Corripio I; Bernardo M; Cuesta MJ; PEPs Group. *En revisión*.

Metabolic risk factors in first episodes of psychosis: findings from the PEPs study. Bioque M, García-Portilla MP, García-Rizo C, Cabrera B, Lobo A, González-Pinto A, Díaz-Caneja CM, Corripio I, Vieta E, Castro-Fornieles J, Bobes J, Gutiérrez Fraile M, Rodríguez-Jimenez R, Mezquida G, Llerena A, Saiz-Ruiz J, Bernardo M and PEPs Group. *En revisión*.

CAPÍTULOS DE LIBROS:

Capítulo 5: Biomarcadores de neurocognición en esquizofrenia. Bibiana Cabrera, Miquel Bernardo. En *Nuevos Planteamientos Clínicos en Esquizofrenia: BIOMARCADORES*. Vol. 3; Pág. 46-60. Ediveramerica 2016.

13- REFERENCIAS

1. **Aas M, Dazzan P, Mondelli V, Melle I, Murray RM, Pariante CM** (2014). A systematic review of cognitive function in first-episode psychosis, including a discussion on childhood trauma, stress, and inflammation. *Front Psychiatry* **4**, 182.
2. **Aas M, Dazzan P, Mondelli V, Toulopoulou T, Reichenberg A, Di Forti M, Fisher HL, Handley R, Heggul N, Marques T, Miorelli A, Taylor H, Russo M, Wiffen B, Papadopoulos A, Aitchison KJ, Morgan C, Murray RM, Pariante CM** (2011). Abnormal cortisol awakening response predicts worse cognitive function in patients with first-episode psychosis. *Psychol Med* **41**, 463-76.
3. **Addington J, Addington D** (2005). Patterns of premorbid functioning in first episode psychosis: relationship to 2-year outcome. *Acta Psychiatr Scand* **112**, 40-6.
4. **Addington J, van Mastrigt S, Addington D** (2003). Patterns of premorbid functioning in first-episode psychosis: initial presentation. *Schizophr Res* **62**, 23-30.
5. **Ahmed AO, Mantini AM, Fridberg DJ, Buckley PF** (2015). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurocognitive deficits in people with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* **226**, 1-13.
6. **Akhondzadeh S, Rezaei F, Larijani B, Nejatisafa AA, Kashani L, Abbasi SH** (2006). Correlation between testosterone, gonadotropins and prolactin and severity of negative symptoms in male patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res* **84**, 405-10.
7. **Albus M, Hubmann W, Mohr F, Scherer J, Sobizack N, Franz U, Hecht S, Borrmann M, Wahlheim C** (1997). Are there gender differences in neuropsychological performance in patients with first-episode schizophrenia? *Schizophr Res* **28**, 39-50.
8. **Aleman A, Hijman R, de Haan EH, Kahn RS** (1999). Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* **156**, 1358-66.
9. **Alvarez-Jimenez M, Parker AG, Hetrick SE, McGorry PD, Gleeson JF** (2009). Preventing the second episode: a systematic review and meta-analysis of psychosocial and pharmacological trials in first-episode psychosis. *Schizophr Bull* **37**, 619-30.
10. **Allen DN, Frantom LV, Strauss GP, van Kammen DP** (2005). Differential patterns of premorbid academic and social deterioration in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* **75**, 389-97.
11. **Amini H, Alaghband-rad J, Omid A, Sharifi V, Davari-Ashtiani R, Momeni F, Aminipour Z** (2005). Diagnostic stability in patients with first-episode psychosis. *Australas Psychiatry* **13**, 388-92.
12. **Andreasen NC, Carpenter WT, Jr., Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR** (2005). Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* **162**, 441-9.
13. **APA** (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV)*. American Psychiatric Association: Arlington, VA.
14. **APA** (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV)*. American Psychiatric Association: Arlington, VA.

15. **Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J** (2011). A 2-year naturalistic study on cognitive functioning in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* **123**, 190-205.
16. **Austin SF, Mors O, Secher RG, Hjorthoj CR, Albert N, Bertelsen M, Jensen H, Jeppesen P, Petersen L, Randers L, Thorup A, Nordentoft M** (2014). Predictors of recovery in first episode psychosis: the OPUS cohort at 10 year follow-up. *Schizophr Res* **150**, 163-8.
17. **Ayasa-Arriola R, Rodriguez-Sanchez JM, Gomez-Ruiz E, Roiz-Santianez R, Reeves LL, Crespo-Facorro B** (2014). No sex differences in neuropsychological performance in first episode psychosis patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **48**, 149-54.
18. **Barnett JH, Salmond CH, Jones PB, Sahakian BJ** (2006). Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychol Med* **36**, 1053-64.
19. **Becker HE, Nieman DH, Wiltink S, Dingemans PM, van de Fliert JR, Velthorst E, de Haan L, van Amelsvoort TA, Linszen DH** (2010). Neurocognitive functioning before and after the first psychotic episode: does psychosis result in cognitive deterioration? *Psychological Medicine* **40**, 1599-606.
20. **Bekinschtein P, Cammarota M, Katche C, Slipczuk L, Rossato JI, Goldin A, Izquierdo I, Medina JH** (2008). BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* **105**, 2711-6.
21. **Benedet MJ** (1998a). *Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC)*. Tea Ediciones: Madrid.
22. **Benedet MJ** (1998b). *Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense infantil (TAVECi)*. Tea Ediciones: Madrid.
23. **Benros ME, Nielsen PR, Nordentoft M, Eaton WW, Dalton SO, Mortensen PB** (2011). Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study. *Am J Psychiatry* **168**, 1303-10.
24. **Bernardo M, Bioque M, Leal C** (2010). Primeros episodios psicóticos. In *Tratado de Psiquiatría* (ed. A. Médica), pp. 1063-73: Barcelona.
25. **Bernardo M, Bioque M** (2014). What have we learned from research into first-episode psychosis? *Rev Psiquiatr Salud Ment* **7**, 61-3.
26. **Bernardo M, Bioque M, Parellada M, Saiz Ruiz J, Cuesta MJ, Llerena A, Sanjuan J, Castro-Fornieles J, Arango C, Cabrera B, PEPs G** (2013). Assessing clinical and functional outcomes in a gene-environment interaction study in first episode of psychosis (PEPs). *Rev Psiquiatr Salud Ment* **6**, 4-16.
27. **Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, Pappadopulos E, Willson DF, Alvir JM, Woerner MG, Geisler S, Kane JM, Lieberman JA** (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *American Journal of Psychiatry* **157**, 549-59.
28. **Bilder RM, Lipschutz-Broch L, Reiter G, Geisler SH, Mayerhoff DI, Lieberman JA** (1992). Intellectual deficits in first-episode schizophrenia: evidence for progressive deterioration. *Schizophr Bull* **18**, 437-48.
29. **Bilder RM, Reiter G, Bates J, Lencz T, Szeszko P, Goldman RS, Robinson D, Lieberman JA, Kane JM** (2006). Cognitive development in schizophrenia: follow-back from the first episode. *J Clin Exp Neuropsychol* **28**, 270-82.

30. **Bioque M, Cabrera B, Garcia-Bueno B, Mac-Dowell KS, Torrent C, Saiz PA, Parellada M, Gonzalez-Pinto A, Lobo A, Leza JC, Bernardo M** (2016). Dysregulated peripheral endocannabinoid system signaling is associated with cognitive deficits in first-episode psychosis. *J Psychiatr Res* **75**, 14-21.
31. **Bioque M, Garcia-Bueno B, Macdowell KS, Meseguer A, Saiz PA, Parellada M, Gonzalez-Pinto A, Rodriguez-Jimenez R, Lobo A, Leza JC, Bernardo M** (2013). Peripheral endocannabinoid system dysregulation in first-episode psychosis. *Neuropsychopharmacology* **38**, 2568-77.
32. **Bodnar M, Harvey PO, Malla AK, Joobor R, Lepage M** (2011). The parahippocampal gyrus as a neural marker of early remission in first-episode psychosis: a voxel-based morphometry study. *Clin Schizophr Relat Psychoses* **4**, 217-28.
33. **Boksman K, Theberge J, Williamson P, Drost DJ, Malla A, Densmore M, Takhar J, Pavlosky W, Menon RS, Neufeld RW** (2005). A 4.0-T fMRI study of brain connectivity during word fluency in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* **75**, 247-63.
34. **Bora E, Murray RM** (2014). Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? *Schizophr Bull* **40**, 744-55.
35. **Bora E, Yucel M, Pantelis C** (2009). Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr Res* **109**, 1-9.
36. **Bowie CR, Leung WW, Reichenberg A, McClure MM, Patterson TL, Heaton RK, Harvey PD** (2008). Predicting schizophrenia patients' real-world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures. *Biol Psychiatry* **63**, 505-11.
37. **Cabrera B, Bioque M, Penades R, Gonzalez-Pinto A, Parellada M, Bobes J, Lobo A, Garcia-Bueno B, Leza JC, Bernardo M** (2016). Cognition and psychopathology in first-episode psychosis: are they related to inflammation? *Psychol Med* **46**, 2133-44.
38. **Cannon-Spoor HE, Potkin SG, Wyatt RJ** (1982). Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* **8**, 470-84.
39. **Clark KL, Noudoost B** (2014). The role of prefrontal catecholamines in attention and working memory. *Front Neural Circuits* **8**, 33.
40. **Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Torrent C, Comes M, Corbella B, Parramon G, Corominas J** (2003). A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry* **60**, 402-7.
41. **Conners CK** (2000). *Conner's Continuous performance Test II (CPT-II V.5)*. Multi-Health Systems Inc: North Tonawanda, NY.
42. **Cornblatt B, Obuchowski M, Schnur DB, O'Brien JD** (1997). Attention and clinical symptoms in schizophrenia. *Psychiatr Q* **68**, 343-59.
43. **Cornblatt BA, Lencz T, Smith CW, Correll CU, Auther AM, Nakayama E** (2003). The schizophrenia prodrome revisited: a neurodevelopmental perspective. *Schizophr Bull* **29**, 633-51.
44. **Cotter J, Zabel E, French P, Yung AR** (2016). Prolonged duration of untreated psychosis: a problem that needs addressing. *Early Interv Psychiatry*.

45. **Couture SM, Penn DL, Roberts DL** (2006). The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophr Bull* **32 Suppl 1**, S44-63.
46. **Crespo-Facorro B, Rodriguez-Sanchez JM, Perez-Iglesias R, Mata I, Ayesa R, Ramirez-Bonilla M, Martinez-Garcia O, Vazquez-Barquero JL** (2009). Neurocognitive effectiveness of haloperidol, risperidone, and olanzapine in first-episode psychosis: a randomized, controlled 1-year follow-up comparison. *J Clin Psychiatry* **70**, 717-29.
47. **Cuesta MJ, Peralta V** (1995). Cognitive disorders in the positive, negative, and disorganization syndromes of schizophrenia. *Psychiatry Res* **58**, 227-35.
48. **Cuesta MJ, Sanchez-Torres AM, Cabrera B, Bioque M, Merchan-Naranjo J, Corripio I, Gonzalez-Pinto A, Lobo A, Bombin I, de la Serna E, Sanjuan J, Parellada M, Saiz-Ruiz J, Bernardo M** (2015). Premorbid adjustment and clinical correlates of cognitive impairment in first-episode psychosis. The PEPsCog Study. *Schizophr Res* **164**, 65-73.
49. **Chan MK, Guest PC, Levin Y, Umrانيا Y, Schwarz E, Bahn S, Rahmoune H** (2011). Converging evidence of blood-based biomarkers for schizophrenia: an update. *Int Rev Neurobiol* **101**, 95-144.
50. **Chang WC, Tang JY, Hui CL, Wong GH, Chan SK, Lee EH, Chen EY** (2013). The relationship of early premorbid adjustment with negative symptoms and cognitive functions in first-episode schizophrenia: a prospective three-year follow-up study. *Psychiatry Res* **209**, 353-60.
51. **Das I, Khan NS** (1998). Increased arachidonic acid induced platelet chemiluminescence indicates cyclooxygenase overactivity in schizophrenic subjects. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **58**, 165-8.
52. **Davidson LL, Heinrichs RW** (2003). Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* **122**, 69-87.
53. **Davidson M, Galderisi S, Weiser M, Werbeloff N, Fleischhacker WW, Keefe RS, Boter H, Keet IP, Prelicpeanu D, Rybakowski JK, Libiger J, Hummer M, Dollfus S, Lopez-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindefors N, Riecher-Rossler A, Kahn RS** (2009). Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *Am J Psychiatry* **166**, 675-82.
54. **Davis CE, Jeste DV, Eyster LT** (2005). Review of longitudinal functional neuroimaging studies of drug treatments in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* **78**, 45-60.
55. **DeLisi LE** (1992). The significance of age of onset for schizophrenia. *Schizophr Bull* **18**, 209-15.
56. **DeRosse P, Kaplan A, Burdick KE, Lencz T, Malhotra AK** (2010). Cannabis use disorders in schizophrenia: effects on cognition and symptoms. *Schizophrenia Research* **120**, 95-100.
57. **Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Boronow J, Yolken R** (2007). C-reactive protein is associated with the severity of cognitive impairment but not of psychiatric symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research* **93**, 261-5.
58. **Dickinson D, Ragland JD, Gold JM, Gur RC** (2008). General and specific cognitive deficits in schizophrenia: Goliath defeats David? *Biol Psychiatry* **64**, 823-7.

59. **Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM** (2007). Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* **64**, 532-42.
60. **Dixon LB, Dickerson F, Bellack AS, Bennett M, Dickinson D, Goldberg RW, Lehman A, Tenhula WN, Calmes C, Pasillas RM, Peer J, Kreyenbuhl J** (2009). The 2009 schizophrenia PORT psychosocial treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* **36**, 48-70.
61. **Dominguez Mde G, Viechtbauer W, Simons CJ, van Os J, Krabbendam L** (2009). Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of their associations. *Psychol Bull* **135**, 157-71.
62. **Elshahawi HH, Essawi H, Rabie MA, Mansour M, Beshry ZA, Mansour AN** (2011). Cognitive functions among euthymic bipolar I patients after a single manic episode versus recurrent episodes. *J Affect Disord* **130**, 180-91.
63. **Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J** (1976). The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Archives of General Psychiatry* **33**, 766-71.
64. **Erlenmeyer-Kimling L, Rock D, Roberts SA, Janal M, Kestenbaum C, Cornblatt B, Adamo UH, Gottesman, II** (2000). Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York High-Risk Project. *American Journal of Psychiatry* **157**, 1416-22.
65. **Evans JD, Heaton RK, Paulsen JS, Palmer BW, Patterson T, Jeste DV** (2003). The relationship of neuropsychological abilities to specific domains of functional capacity in older schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* **53**, 422-30.
66. **Fatemi SH, Folsom TD** (2009). The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull* **35**, 528-48.
67. **Feinstein DL** (2003). Therapeutic potential of peroxisome proliferator-activated receptor agonists for neurological disease. *Diabetes Technol Ther* **5**, 67-73.
68. **Felger JC, Lotrich FE** (2013). Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience* **246**, 199-229.
69. **Fineberg AM, Ellman LM** (2013). Inflammatory cytokines and neurological and neurocognitive alterations in the course of schizophrenia. *Biological Psychiatry* **73**, 951-66.
70. **Fioravanti M, Carlone O, Vitale B, Cinti ME, Clare L** (2005). A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychol Rev* **15**, 73-95.
71. **First M, Gibbon M, Spitzer R, Williams J** (1997). *Structured clinical interview for DSM-IV axis II personality disorders*. American Psychiatric Publishing: Washington D.C.
72. **First M, Spitzer R, Gibbon M, Williams J** (1994). *Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders*. American Psychiatric Press: Washington, D.C.
73. **Flashman LA, Green MF** (2004). Review of cognition and brain structure in schizophrenia: profiles, longitudinal course, and effects of treatment. *Psychiatr Clin North Am* **27**, 1-18, vii.
74. **Fusar-Poli P, Perez J, Broome M, Borgwardt S, Placentino A, Caverzasi E, Cortesi M, Veggiotti P, Politi P, Barale F, McGuire P** (2007). Neurofunctional correlates of

- vulnerability to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* **31**, 465-84.
75. **Fusar-Poli P, Radua J, McGuire P, Borgwardt S** (2012). Neuroanatomical maps of psychosis onset: voxel-wise meta-analysis of antipsychotic-naive VBM studies. *Schizophr Bull* **38**, 1297-307.
 76. **Galderisi S, Davidson M, Kahn RS, Mucci A, Boter H, Gheorghe MD, Rybakowski JK, Libiger J, Dollfus S, Lopez-Ibor JJ, Peuskens J, Hranov LG, Fleischhacker WW** (2009). Correlates of cognitive impairment in first episode schizophrenia: the EUFEST study. *Schizophr Res* **115**, 104-14.
 77. **Garcia-Bueno B, Bioque M, MacDowell KS, Barcones MF, Martinez-Cengotitabengoa M, Pina-Camacho L, Rodriguez-Jimenez R, Saiz PA, Castro C, Lafuente A, Santabarbara J, Gonzalez-Pinto A, Parellada M, Rubio G, Garcia-Portilla MP, Mico JA, Bernardo M, Leza JC** (2013). Pro-/Anti-inflammatory Dysregulation in Patients With First Episode of Psychosis: Toward an Integrative Inflammatory Hypothesis of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* **40**, 376-387.
 78. **Garcia-Bueno B, Bioque M, MacDowell KS, Santabarbara J, Martinez-Cengotitabengoa M, Moreno C, Saiz PA, Berrocoso E, Gasso P, Fe Barcones M, Gonzalez-Pinto A, Parellada M, Bobes J, Mico JA, Bernardo M, Leza JC** (2014). Pro-/Anti-inflammatory Dysregulation in Early Psychosis: Results from a 1-Year Follow-Up Study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, Published online 31 October 2014. doi:10.1093/ijnp/pyu037.
 79. **Garcia-Bueno B, Caso JR, Leza JC** (2008). Stress as a neuroinflammatory condition in brain: damaging and protective mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev* **32**, 1136-51.
 80. **Garcia-Bueno B, Madrigal JL, Lizasoain I, Moro MA, Lorenzo P, Leza JC** (2005). Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation decreases neuroinflammation in brain after stress in rats. *Biol Psychiatry* **57**, 885-94.
 81. **Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ** (2010). International consensus study of antipsychotic dosing. *American Journal of Psychiatry* **167**, 686-93.
 82. **Gilvarry C, Takei N, Russell A, Rushe T, Hemsley D, Murray RM** (2000). Premorbid IQ in patients with functional psychosis and their first-degree relatives. *Schizophr Res* **41**, 417-29.
 83. **Gimeno D, Kivimaki M, Brunner EJ, Elovainio M, De Vogli R, Steptoe A, Kumari M, Lowe GD, Rumley A, Marmot MG, Ferrie JE** (2009). Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychological Medicine* **39**, 413-23.
 84. **Gold JM, Goldberg RW, McNary SW, Dixon LB, Lehman AF** (2002). Cognitive correlates of job tenure among patients with severe mental illness. *Am J Psychiatry* **159**, 1395-402.
 85. **Goldberg S, Fruchter E, Davidson M, Reichenberg A, Yoffe R, Weiser M** (2011). The relationship between risk of hospitalization for schizophrenia, SES, and cognitive functioning. *Schizophr Bull* **37**, 664-70.
 86. **Goldberg TE, Keefe RS, Goldman RS, Robinson DG, Harvey PD** (2010). Circumstances under which practice does not make perfect: a review of the

- practice effect literature in schizophrenia and its relevance to clinical treatment studies. *Neuropsychopharmacology* **35**, 1053-62.
87. **Golden** (1978). Stroop Color and Word Test. A manual for clinical and experimental uses. Stoelting Co.: Wood Dale, Illinois.
 88. **Gong Q, Lui S, Sweeney JA** (2015). A Selective Review of Cerebral Abnormalities in Patients With First-Episode Schizophrenia Before and After Treatment. *Am J Psychiatry* **173**, 232-43.
 89. **Gottesman, II, Shields J** (1973). Genetic theorizing and schizophrenia. *Br J Psychiatry* **122**, 15-30.
 90. **Green MF** (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry* **153**, 321-30.
 91. **Green MF, Bearden CE, Cannon TD, Fiske AP, Helleman GS, Horan WP, Kee K, Kern RS, Lee J, Sergi MJ, Subotnik KL, Sugar CA, Ventura J, Yee CM, Nuechterlein KH** (2011). Social cognition in schizophrenia, Part 1: performance across phase of illness. *Schizophr Bull* **38**, 854-64.
 92. **Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J** (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophrenia Bulletin* **26**, 119-36.
 93. **Green MF, Kern RS, Heaton RK** (2004a). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophrenia Research* **72**, 41-51.
 94. **Green MF, Leitman DI** (2008). Social cognition in schizophrenia. *Schizophr Bull* **34**, 670-2.
 95. **Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM, Barch DM, Cohen J, Essock S, Fenton WS, Frese F, Goldberg TE, Heaton RK, Keefe RS, Kern RS, Kraemer H, Stover E, Weinberger DR, Zalcman S, Marder SR** (2004b). Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry* **56**, 301-7.
 96. **Green MF, Penn DL, Bentall R, Carpenter WT, Gaebel W, Gur RC, Kring AM, Park S, Silverstein SM, Heinssen R** (2008). Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr Bull* **34**, 1211-20.
 97. **Hafner H, an der Heiden W** (1997). Epidemiology of schizophrenia. *Can J Psychiatry* **42**, 139-51.
 98. **Hafner H, an der Heiden W** (1999). The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies: the ABC and WHO studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **249 Suppl 4**, 14-26.
 99. **Halliwell B, Chirico S** (1993). Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr* **57**, 715S-724S; discussion 724S-725S.
 100. **Harding CM, Brooks GW, Ashikaga T, Strauss JS, Breier A** (1987). The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness, II: Long-term outcome of subjects who retrospectively met DSM-III criteria for schizophrenia. *Am J Psychiatry* **144**, 727-35.
 101. **Haro JM, Novick D, Suarez D, Ochoa S, Roca M** (2008). Predictors of the course of illness in outpatients with schizophrenia: a prospective three year study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **32**, 1287-92.

102. **Harrison G, Croudace T, Mason P, Glazebrook C, Medley I** (1996). Predicting the long-term outcome of schizophrenia. *Psychol Med* **26**, 697-705.
103. **Harvey PD** (2009). Pharmacological cognitive enhancement in schizophrenia. *Neuropsychol Rev* **19**, 324-35.
104. **Harvey PD** (2013). *Cognitive Impairment in schizophrenia. Characteristics, Assessment, and Treatment*. Cambridge University Press: USA.
105. **Heaton R** (1993). *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Psychological Assessment Resources: Odessa, Florida.
106. **Heaton RK, Gladsjo JA, Palmer BW, Kuck J, Marcotte TD, Jeste DV** (2001). Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* **58**, 24-32.
107. **Heinrichs RW** (2005). The primacy of cognition in schizophrenia. *Am Psychol* **60**, 229-42.
108. **Heinrichs RW, Ammari N, McDermid Vaz S, Miles AA** (2008). Are schizophrenia and schizoaffective disorder neuropsychologically distinguishable? *Schizophr Res* **99**, 149-54.
109. **Heinrichs RW, Zakzanis KK** (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* **12**, 426-45.
110. **Heneka MT, Landreth GE** (2007). PPARs in the brain. *Biochim Biophys Acta* **1771**, 1031-45.
111. **Heydebrand G, Weiser M, Rabinowitz J, Hoff AL, DeLisi LE, Csernansky JG** (2004). Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia. *Schizophr Res* **68**, 1-9.
112. **Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CM, Nimmo-Smith I, McKenna PJ** (2004). Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand* **110**, 243-56.
113. **Hillard CJ, Weinlander KM, Stuhr KL** (2012). Contributions of endocannabinoid signaling to psychiatric disorders in humans: genetic and biochemical evidence. *Neuroscience* **204**, 207-29.
114. **Hoff AL, Svetina C, Shields G, Stewart J, DeLisi LE** (2005). Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophr Res* **78**, 27-34.
115. **Hoff AL, Wieneke M, Faustman WO, Horon R, Sakuma M, Blankfeld H, Espinoza S, DeLisi LE** (1998). Sex differences in neuropsychological functioning of first-episode and chronically ill schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* **155**, 1437-9.
116. **Hollingshead AB, Redlich FC** (1958). Social class and mental illness: a community study. 1958. *Am J Public Health* **97**, 1756-7.
117. **Howes OD, Fusar-Poli P, Bloomfield M, Selvaraj S, McGuire P** (2012). From the prodrome to chronic schizophrenia: the neurobiology underlying psychotic symptoms and cognitive impairments. *Curr Pharm Des* **18**, 459-65.
118. **Huber CG, Naber D, Lambert M** (2008). Incomplete remission and treatment resistance in first-episode psychosis: definition, prevalence and predictors. *Expert Opin Pharmacother* **9**, 2027-38.
119. **IBM-Corp.** (2011). IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. IBM Corp., Armonk, NY.

120. **Ichioka S, Terao T, Hoaki N, Matsushita T, Hoaki T** (2012). Triiodothyronine may be possibly associated with better cognitive function and less extrapyramidal symptoms in chronic schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **39**, 170-4.
121. **Insel TR** (2010). Rethinking schizophrenia. *Nature* **468**, 187-93.
122. **Jakab RL, Goldman-Rakic PS** (1998). 5-Hydroxytryptamine_{2A} serotonin receptors in the primate cerebral cortex: possible site of action of hallucinogenic and antipsychotic drugs in pyramidal cell apical dendrites. *Proc Natl Acad Sci U S A* **95**, 735-40.
123. **Jefferson AL, Gibbons LE, Rentz DM, Carvalho JO, Manly J, Bennett DA, Jones RN** (2011). A life course model of cognitive activities, socioeconomic status, education, reading ability, and cognition. *J Am Geriatr Soc* **59**, 1403-11.
124. **Jeppesen P, Petersen L, Thorup A, Abel MB, Ohlenschlaeger J, Christensen TO, Krarup G, Jorgensen P, Nordentoft M** (2008). The association between pre-morbid adjustment, duration of untreated psychosis and outcome in first-episode psychosis. *Psychol Med* **38**, 1157-66.
125. **Joyce EM, Hutton SB, Mutsatsa SH, Barnes TR** (2005). Cognitive heterogeneity in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* **187**, 516-22.
126. **Kahn RS, Keefe RS** (2013). Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry* **70**, 1107-12.
127. **Kapadia R, Yi JH, Vemuganti R** (2008). Mechanisms of anti-inflammatory and neuroprotective actions of PPAR-gamma agonists. *Front Biosci* **13**, 1813-26.
128. **Kapur S, Phillips AG, Insel TR** (2012). Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Molecular Psychiatry* **17**, 1174-9.
129. **Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, Williamson D, Ryan N** (1997). Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* **36**, 980-8.
130. **Kay SR, Fiszbein A, Opler LA** (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* **13**, 261-76.
131. **Keefe RS** (2008). Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? *World Psychiatry* **7**, 22-8.
132. **Keefe RS, Eesley CE, Poe MP** (2005). Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biol Psychiatry* **57**, 688-91.
133. **Keefe RS, Fenton WS** (2007). How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophr Bull* **33**, 912-20.
134. **Kern RS, Glynn SM, Horan WP, Marder SR** (2009). Psychosocial treatments to promote functional recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull* **35**, 347-61.
135. **Keshavan MS, Nasrallah HA, Tandon R** (2011). Schizophrenia, "Just the Facts" 6. Moving ahead with the schizophrenia concept: from the elephant to the mouse. *Schizophr Res* **127**, 3-13.
136. **Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN, Nasrallah HA** (2008). Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008 Part 3: neurobiology. *Schizophr Res* **106**, 89-107.

137. **Khandaker GM, Barnett JH, White IR, Jones PB** (2011). A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophr Res* **132**, 220-7.
138. **Kim DH, Maneen MJ, Stahl SM** (2009). Building a better antipsychotic: receptor targets for the treatment of multiple symptom dimensions of schizophrenia. *Neurotherapeutics* **6**, 78-85.
139. **Kirkpatrick B** (2009). Schizophrenia as a systemic disease. *Schizophrenia Bulletin* **35**, 381-2.
140. **Kirkpatrick B, Miller BJ, Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Bernardo M** (2012). Is abnormal glucose tolerance in antipsychotic-naive patients with nonaffective psychosis confounded by poor health habits? *Schizophr Bull* **38**, 280-4.
141. **Klosterkotter J, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S** (2008). Kraepelin and psychotic prodromal conditions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **258 Suppl 2**, 74-84.
142. **Koenen KC, Moffitt TE, Roberts AL, Martin LT, Kubzansky L, Harrington H, Poulton R, Caspi A** (2009). Childhood IQ and adult mental disorders: a test of the cognitive reserve hypothesis. *Am J Psychiatry* **166**, 50-7.
143. **Kohler CG, Walker JB, Martin EA, Healey KM, Moberg PJ** (2010). Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr Bull* **36**, 1009-19.
144. **Kokkevi A, Hartgers C** (1995). EuroASI: European adaptation of a multidimensional assessment instrument for drug and alcohol dependence. *Eur Addict Res* **1**, 208-10.
145. **Kremen WS, Seidman LJ, Faraone SV, Tsuang MT** (2008). IQ decline in cross-sectional studies of schizophrenia: methodology and interpretation. *Psychiatry Res* **158**, 181-94.
146. **Kroken RA, Loberg EM, Dronen T, Gruner R, Hugdahl K, Kompus K, Skrede S, Johnsen E** (2014). A critical review of pro-cognitive drug targets in psychosis: convergence on myelination and inflammation. *Front Psychiatry* **5**, 11.
147. **Krystal JH, Perry EB, Jr., Gueorguieva R, Belger A, Madonick SH, Abi-Dargham A, Cooper TB, Macdougall L, Abi-Saab W, D'Souza DC** (2005). Comparative and interactive human psychopharmacologic effects of ketamine and amphetamine: implications for glutamatergic and dopaminergic model psychoses and cognitive function. *Arch Gen Psychiatry* **62**, 985-94.
148. **Larsen TK, Friis S, Haahr U, Johannessen JO, Melle I, Opjordsmoen S, Rund BR, Simonsen E, Vaglum PV, McGlashan TH** (2004). Premorbid adjustment in first-episode non-affective psychosis: distinct patterns of pre-onset course. *Br J Psychiatry* **185**, 108-15.
149. **Leeson VC, Barnes TR, Harrison M, Matheson E, Harrison I, Mutsatsa SH, Ron MA, Joyce EM** (2010). The relationship between IQ, memory, executive function, and processing speed in recent-onset psychosis: 1-year stability and clinical outcome. *Schizophr Bull* **36**, 400-9.
150. **Leeson VC, Barnes TR, Hutton SB, Ron MA, Joyce EM** (2009). IQ as a predictor of functional outcome in schizophrenia: a longitudinal, four-year study of first-episode psychosis. *Schizophr Res* **107**, 55-60.
151. **Lencz T, Smith CW, McLaughlin D, Auther A, Nakayama E, Hovey L, Cornblatt BA** (2006). Generalized and specific neurocognitive deficits in prodromal schizophrenia. *Biol Psychiatry* **59**, 863-71.

152. **Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lassig B, Salanti G, Davis JM** (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* **382**, 951-62.
153. **Leung A, Chue P** (2000). Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl* **401**, 3-38.
154. **Levkovitz Y, Mendlovich S, Riwkes S, Braw Y, Levkovitch-Verbin H, Gal G, Fennig S, Treves I, Kron S** (2010). A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* **71**, 138-49.
155. **Levy E, Pawliuk N, Joober R, Abadi S, Malla A** (2012). Medication-adherent first-episode psychosis patients also relapse: why? *Can J Psychiatry* **57**, 78-84.
156. **Lewine R** (2004). At issue: Sex and gender in schizophrenia. *Schizophr Bull* **30**, 755-62.
157. **Lewine RR, Walker EF, Shurett R, Caudle J, Haden C** (1996). Sex differences in neuropsychological functioning among schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* **153**, 1178-84.
158. **Leza JC, Garcia-Bueno B, Bioque M, Arango C, Parellada M, Do K, O'Donnell P, Bernardo M** (2015). Inflammation in schizophrenia: A question of balance. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* **55**, 612-26.
159. **Lichtermann D, Karbe E, Maier W** (2000). The genetic epidemiology of schizophrenia and of schizophrenia spectrum disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **250**, 304-10.
160. **Lieberman JA, Kane JM, Alvir J** (1987). Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* **91**, 415-33.
161. **Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO** (2006). *The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia*. American Psychiatric Pub: Washington, DC.
162. **Lincoln TM, Wilhelm K, Nestoriuc Y** (2007). Effectiveness of psychoeducation for relapse, symptoms, knowledge, adherence and functioning in psychotic disorders: a meta-analysis. *Schizophr Res* **96**, 232-45.
163. **Liu SK, Chiu CH, Chang CJ, Hwang TJ, Hwu HG, Chen WJ** (2002). Deficits in sustained attention in schizophrenia and affective disorders: stable versus state-dependent markers. *American Journal of Psychiatry* **159**, 975-82.
164. **Loonstra AS, Tarlow AR, Sellers AH** (2001). COWAT metanorms across age, education, and gender. *Appl Neuropsychol* **8**, 161-6.
165. **Lucas S, Redoblado-Hodge MA, Shores A, Brennan J, Harris A** (2008). Predictors of outcome three years after diagnosis of first episode psychosis. *Psychiatry Res* **161**, 11-8.
166. **MacBeth A, Gumley A** (2008). Premorbid adjustment, symptom development and quality of life in first episode psychosis: a systematic review and critical reappraisal. *Acta Psychiatr Scand* **117**, 85-99.
167. **MacDonald AW, 3rd, Carter CS, Kerns JG, Ursu S, Barch DM, Holmes AJ, Stenger VA, Cohen JD** (2005). Specificity of prefrontal dysfunction and context processing deficits to schizophrenia in never-medicated patients with first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* **162**, 475-84.

168. **MacDowell KS, Garcia-Bueno B, Madrigal JL, Parellada M, Arango C, Mico JA, Leza JC** (2013). Risperidone normalizes increased inflammatory parameters and restores anti-inflammatory pathways in a model of neuroinflammation. *International Journal of Neuropsychopharmacology* **16**, 121-35.
169. **Madrigal JL, Hurtado O, Moro MA, Lizasoain I, Lorenzo P, Castrillo A, Bosca L, Leza JC** (2002). The increase in TNF-alpha levels is implicated in NF-kappaB activation and inducible nitric oxide synthase expression in brain cortex after immobilization stress. *Neuropsychopharmacology* **26**, 155-63.
170. **Marder SR** (2014). Perspective: Retreat from the radical. *Nature* **508**, S18.
171. **Martin LT, Kubzansky LD, LeWinn KZ, Lipsitt LP, Satz P, Buka SL** (2007). Childhood cognitive performance and risk of generalized anxiety disorder. *Int J Epidemiol* **36**, 769-75.
172. **Martinez-Cengotitabengoa M, Mac-Dowell KS, Leza JC, Mico JA, Fernandez M, Echevarria E, Sanjuan J, Elorza J, Gonzalez-Pinto A** (2012). Cognitive impairment is related to oxidative stress and chemokine levels in first psychotic episodes. *Schizophrenia Research* **137**, 66-72.
173. **Martinez-Cengotitabengoa M, Mico JA, Arango C, Castro-Fornieles J, Graell M, Paya B, Leza JC, Zorrilla I, Parellada M, Lopez MP, Baeza I, Moreno C, Rapado-Castro M, Gonzalez-Pinto A** (2014). Basal low antioxidant capacity correlates with cognitive deficits in early onset psychosis. A 2-year follow-up study. *Schizophrenia Research* **156**, 23-9.
174. **Martinez-Gras I, Perez-Nievas BG, Garcia-Bueno B, Madrigal JL, Andres-Esteban E, Rodriguez-Jimenez R, Hoenicka J, Palomo T, Rubio G, Leza JC** (2011). The anti-inflammatory prostaglandin 15d-PGJ2 and its nuclear receptor PPARgamma are decreased in schizophrenia. *Schizophrenia Research* **128**, 15-22.
175. **Maruta T, Volpe U, Gaebel W, Matsumoto C, Iimori M** (2014). Should schizophrenia still be named so? *Schizophr Res* **152**, 305-6.
176. **Mayer JDS, P., Caruso, D.R.** (2009). Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (Spanish version). TEA Ediciones: Madrid.
177. **McClure MM, Bowie CR, Patterson TL, Heaton RK, Weaver C, Anderson H, Harvey PD** (2007). Correlations of functional capacity and neuropsychological performance in older patients with schizophrenia: evidence for specificity of relationships? *Schizophr Res* **89**, 330-8.
178. **McGlashan TH** (2008). Premorbid adjustment, onset types, and prognostic scaling: still informative? *Schizophr Bull* **34**, 801-5.
179. **McGorry PD, Nelson B, Amminger GP, Bechdolf A, Francey SM, Berger G, Riecher-Rossler A, Klosterkötter J, Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Nordentoft M, Hickie I, McGuire P, Berk M, Chen EY, Keshavan MS, Yung AR** (2009). Intervention in individuals at ultra-high risk for psychosis: a review and future directions. *J Clin Psychiatry* **70**, 1206-12.
180. **McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J** (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* **30**, 67-76.
181. **McGurk SR, Twamley EW, Sitzer DI, McHugo GJ, Mueser KT** (2007). A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* **164**, 1791-802.

182. **Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ** (2009). Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology* **23**, 315-36.
183. **Meyer U** (2011). Anti-inflammatory signaling in schizophrenia. *Brain Behav Immun* **25**, 1507-18.
184. **Meyer U** (2013). Developmental neuroinflammation and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **42**, 20-34.
185. **Meyer U, Schwarz MJ, Muller N** (2011). Inflammatory processes in schizophrenia: a promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond. *Pharmacology and Therapeutics* **132**, 96-110.
186. **Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B** (2011). Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biological Psychiatry* **70**, 663-71.
187. **Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, Arndt S, Andreasen N** (1999). Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry* **56**, 749-54.
188. **Mondelli V, Pariante CM, Navari S, Aas M, D'Albenzio A, Di Forti M, Handley R, Heggul N, Marques TR, Taylor H, Papadopoulos AS, Aitchison KJ, Murray RM, Dazzan P** (2010). Higher cortisol levels are associated with smaller left hippocampal volume in first-episode psychosis. *Schizophrenia Research* **119**, 75-8.
189. **Montalvo I, Gutierrez-Zotes A, Creus M, Monseny R, Ortega L, Franch J, Lawrie SM, Reynolds RM, Vilella E, Labad J** (2014). Increased prolactin levels are associated with impaired processing speed in subjects with early psychosis. *PLoS One* **9**, e89428.
190. **Montgomery SA, Asberg M** (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry* **134**, 382-9.
191. **Moore L, Kyaw M, Vercammen A, Lenroot R, Kulkarni J, Curtis J, O'Donnell M, Carr VJ, Shannon Weickert C, Weickert TW** (2013). Serum testosterone levels are related to cognitive function in men with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* **38**, 1717-28.
192. **Moss TG, Sacco KA, Allen TM, Weinberger AH, Vessicchio JC, George TP** (2009). Prefrontal cognitive dysfunction is associated with tobacco dependence treatment failure in smokers with schizophrenia. *Drug and Alcohol Dependence* **104**, 94-9.
193. **Muller N, Riedel M, Schwarz MJ, Engel RR** (2005). Clinical effects of COX-2 inhibitors on cognition in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* **255**, 149-51.
194. **Murray RM, Lewis SW** (1987). Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J (Clin Res Ed)* **295**, 681-2.
195. **Nesvag R, Lawyer G, Varnas K, Fjell AM, Walhovd KB, Frigessi A, Jonsson EG, Agartz I** (2008). Regional thinning of the cerebral cortex in schizophrenia: effects of diagnosis, age and antipsychotic medication. *Schizophr Res* **98**, 16-28.
196. **Nieuwenstein MR, Aleman A, de Haan EH** (2001). Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. Wisconsin Card Sorting Test. Continuous Performance Test. *J Psychiatr Res* **35**, 119-25.

197. **Nitta M, Kishimoto T, Muller N, Weiser M, Davidson M, Kane JM, Correll CU** (2013). Adjunctive Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Schizophrenia: A Meta-analytic Investigation of Randomized Controlled Trials. *Schizophr Bull*.
198. **Norman RM, Malla AK, Manchanda R, Townsend L** (2005). Premorbid adjustment in first episode schizophrenia and schizoaffective disorders: a comparison of social and academic domains. *Acta Psychiatr Scand* **112**, 30-9.
199. **Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK** (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res* **72**, 29-39.
200. **Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, Baade LE, Barch DM, Cohen JD, Essock S, Fenton WS, Frese FJ, 3rd, Gold JM, Goldberg T, Heaton RK, Keefe RS, Kraemer H, Mesholam-Gately R, Seidman LJ, Stover E, Weinberger DR, Young AS, Zalcman S, Marder SR** (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry* **165**, 203-13.
201. **Nuechterlein KH, Subotnik KL, Green MF, Ventura J, Asarnow RF, Gitlin MJ, Yee CM, Gretchen-Doorly D, Mintz J** (2011). Neurocognitive predictors of work outcome in recent-onset schizophrenia. *Schizophr Bull* **37 Suppl 2**, S33-40.
202. **Numakawa T, Suzuki S, Kumamaru E, Adachi N, Richards M, Kunugi H** (2010). BDNF function and intracellular signaling in neurons. *Histol Histopathol* **25**, 237-58.
203. **O'Connor JA, Wiffen BD, Reichenberg A, Aas M, Falcone MA, Russo M, Sood PG, Taylor H, David AS** (2012). Is deterioration of IQ a feature of first episode psychosis and how can we measure it? *Schizophr Res* **137**, 104-9.
204. **Oertel-Knochel V, Bittner RA, Knochel C, Prvulovic D, Hampel H** (2011). Discovery and development of integrative biological markers for schizophrenia. *Prog Neurobiol* **95**, 686-702.
205. **Oldfield RC** (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* **9**, 97-113.
206. **Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB** (2016). Schizophrenia. *Lancet* **388**, 86-97.
207. **Owens SF, Picchioni MM, Rijdsdijk FV, Stahl D, Vassos E, Rodger AK, Collier DA, Murray RM, Toulopoulou T** (2011). Genetic overlap between episodic memory deficits and schizophrenia: results from the Maudsley Twin Study. *Psychol Med* **41**, 521-32.
208. **Palaniyappan L, Marques TR, Taylor H, Handley R, Mondelli V, Bonaccorso S, Giordano A, McQueen G, DiForti M, Simmons A, David AS, Pariante CM, Murray RM, Dazzan P** (2013). Cortical folding defects as markers of poor treatment response in first-episode psychosis. *JAMA Psychiatry* **70**, 1031-40.
209. **Penades R, Garcia-Rizo C, Bioque M, Gonzalez-Rodriguez A, Cabrera B, Mezquida G, Bernardo M** (2015). The search for New Biomarkers for Cognition in Schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition*, Published online 12 October 2015. doi:10.1016/j.scog.2015.10.004.
210. **Penades R, Pujol N, Catalan R, Massana G, Rametti G, Garcia-Rizo C, Bargallo N, Gasto C, Bernardo M, Junque C** (2013). Brain effects of cognitive remediation therapy in schizophrenia: a structural and functional neuroimaging study. *Biol Psychiatry* **73**, 1015-23.
211. **Peña-Casanova** (1990). *Test Barcelona*. Mason: Barcelona.

212. **Perala J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsa E, Pirkola S, Partonen T, Tuulio-Henriksson A, Hintikka J, Kieseppa T, Harkanen T, Koskinen S, Lonnqvist J** (2007). Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* **64**, 19-28.
213. **Peralta V, Cuesta MJ** (1994). Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Research* **53**, 31-40.
214. **Pinkham AE, Penn DL** (2006). Neurocognitive and social cognitive predictors of interpersonal skill in schizophrenia. *Psychiatry Res* **143**, 167-78.
215. **Raedler TJ, Bymaster FP, Tandon R, Copolov D, Dean B** (2007). Towards a muscarinic hypothesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry* **12**, 232-46.
216. **Reichenberg A, Harvey PD** (2007). Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings. *Psychol Bull* **133**, 833-58.
217. **Reichenberg A, Harvey PD, Bowie CR, Mojtabai R, Rabinowitz J, Heaton RK, Bromet E** (2009). Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. *Schizophr Bull* **35**, 1022-9.
218. **Reig S, Parellada M, Castro-Fornieles J, Janssen J, Moreno D, Baeza I, Bargallo N, Gonzalez-Pinto A, Graell M, Ortuno F, Otero S, Arango C, Descio M** (2010). Multicenter study of brain volume abnormalities in children and adolescent-onset psychosis. *Schizophr Bull* **37**, 1270-80.
219. **Ribeiro-Santos A, Lucio Teixeira A, Salgado JV** (2014). Evidence for an immune role on cognition in schizophrenia: a systematic review. *Curr Neuropharmacol* **12**, 273-80.
220. **Riecher-Rossler A, Rossler W** (1998). The course of schizophrenic psychoses: what do we really know? A selective review from an epidemiological perspective. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **248**, 189-202.
221. **Roy MA, Maziade M, Labbe A, Merette C** (2001). Male gender is associated with deficit schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* **47**, 141-7.
222. **Ruggero CJ, Carlson GA, Kotov R, Bromet EJ** (2010). Ten-year diagnostic consistency of bipolar disorder in a first-admission sample. *Bipolar Disord* **12**, 21-31.
223. **Rund BR** (1998). A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophr Bull* **24**, 425-35.
224. **Rund BR, Melle I, Friis S, Larsen TK, Midboe LJ, Opjordsmoen S, Simonsen E, Vaglum P, McGlashan T** (2004). Neurocognitive dysfunction in first-episode psychosis: correlates with symptoms, premorbid adjustment, and duration of untreated psychosis. *Am J Psychiatry* **161**, 466-72.
225. **Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J** (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* **2**, e141.
226. **Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, Mozley PD, Mozley LH, Resnick SM, Kester DB, Stafiniak P** (1991). Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry* **48**, 618-24.
227. **Schenkel LS, Silverstein SM** (2004). Dimensions of premorbid functioning in schizophrenia: a review of neuromotor, cognitive, social, and behavioral domains. *Genet Soc Gen Psychol Monogr* **130**, 241-70.

228. **Schimmelmann BG, Conus P, Edwards J, McGorry PD, Lambert M** (2005). Diagnostic stability 18 months after treatment initiation for first-episode psychosis. *J Clin Psychiatry* **66**, 1239-46.
229. **Schmael C, Georgi A, Krumm B, Buerger C, Deschner M, Nothen MM, Schulze TG, Rietschel M** (2007). Premorbid adjustment in schizophrenia--an important aspect of phenotype definition. *Schizophr Res* **92**, 50-62.
230. **Schretlen DJ, Cascella NG, Meyer SM, Kingery LR, Testa SM, Munro CA, Pulver AE, Rivkin P, Rao VA, Diaz-Asper CM, Dickerson FB, Yolken RH, Pearlson GD** (2007). Neuropsychological functioning in bipolar disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry* **62**, 179-86.
231. **Schultze-Lutter F** (2009). Subjective symptoms of schizophrenia in research and the clinic: the basic symptom concept. *Schizophr Bull* **35**, 5-8.
232. **Schwartz JE, Fennig S, Tanenberg-Karant M, Carlson G, Craig T, Galambos N, Lavelle J, Bromet EJ** (2000). Congruence of diagnoses 2 years after a first-admission diagnosis of psychosis. *Arch Gen Psychiatry* **57**, 593-600.
233. **Segarra N, Bernardo M, Gutierrez F, Justicia A, Fernandez-Egea E, Allas M, Safont G, Contreras F, Gascon J, Soler-Insa PA, Menchon JM, Junque C, Keefe RS** (2004). Spanish validation of the Brief Assessment in Cognition in Schizophrenia (BACS) in patients with schizophrenia and healthy controls. *Eur Psychiatry* **26**, 69-73.
234. **Seidman LJ, Giuliano AJ, Meyer EC, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, McGlashan TH, Perkins DO, Tsuang MT, Walker EF, Woods SW, Bearden CE, Christensen BK, Hawkins K, Heaton R, Keefe RS, Heinessen R, Cornblatt BA** (2010). Neuropsychology of the prodrome to psychosis in the NAPLS consortium: relationship to family history and conversion to psychosis. *Arch Gen Psychiatry* **67**, 578-88.
235. **Seidman LJ, Kremen WS, Koren D, Faraone SV, Goldstein JM, Tsuang MT** (2002). A comparative profile analysis of neuropsychological functioning in patients with schizophrenia and bipolar psychoses. *Schizophr Res* **53**, 31-44.
236. **Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, Aluwahlia S** (1983). A children's global assessment scale (CGAS). *Archives of General Psychiatry* **40**, 1228-31.
237. **Shi J, Levinson DF, Duan J, Sanders AR, Zheng Y, Pe'er I, Dudbridge F, Holmans PA, Whittemore AS, Mowry BJ, Olincy A, Amin F, Cloninger CR, Silverman JM, Buccola NG, Byerley WF, Black DW, Crowe RR, Oksenberg JR, Mirel DB, Kendler KS, Freedman R, Gejman PV** (2009). Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature* **460**, 753-7.
238. **Silver H, Feldman P, Bilker W, Gur RC** (2003). Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry* **160**, 1809-16.
239. **Silverstein ML, Mavroleftheros G, Close D** (2002). Premorbid adjustment and neuropsychological performance in schizophrenia. *Schizophr Bull* **28**, 157-65.
240. **Singh RB, Gupta S, Dherange P, De Meester F, Wilczynska A, Alam SE, Pella D, Wilson DW** (2012). Metabolic syndrome: a brain disease. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* **90**, 1171-83.
241. **Sommer IE, van Westrhenen R, Begemann MJ, de Witte LD, Leucht S, Kahn RS** (2014). Efficacy of anti-inflammatory agents to improve symptoms in patients with schizophrenia: an update. *Schizophr Bull* **40**, 181-91.

242. **Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA** (2006). Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* **188**, 510-8.
243. **Stone JM, Morrison PD, Pilowsky LS** (2007). Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia--a synthesis and selective review. *J Psychopharmacol* **21**, 440-52.
244. **Stone WS, Hsi X** (2011). Declarative memory deficits and schizophrenia: problems and prospects. *Neurobiol Learn Mem* **96**, 544-52.
245. **Strimbu K, Tavel JA** (2010). What are biomarkers? *Current Opinion in HIV and AIDS* **5**, 463-6.
246. **Stubbs B, Gardner-Sood P, Smith S, Ismail K, Greenwood K, Farmer R, Gaughran F** (2015). Sedentary behaviour is associated with elevated C-reactive protein levels in people with psychosis. *Schizophrenia Research* **168**, 461-4.
247. **Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC** (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* **60**, 1187-92.
248. **Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA** (2008). Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* **102**, 1-18.
249. **Tandon R, Maj M** (2008). Nosological status and definition of schizophrenia: Some considerations for DSM-V and ICD-11. *Asian J Psychiatr* **1**, 22-7.
250. **Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS** (2009). Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res* **110**, 1-23.
251. **Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS** (2010). Schizophrenia, "just the facts" 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophr Res* **122**, 1-23.
252. **Torrey EF, Bartko JJ, Yolken RH** (2012). Toxoplasma gondii and other risk factors for schizophrenia: an update. *Schizophr Bull* **38**, 642-7.
253. **Toulopoulou T, Picchioni M, Rijdsdijk F, Hua-Hall M, Ettinger U, Sham P, Murray R** (2007). Substantial genetic overlap between neurocognition and schizophrenia: genetic modeling in twin samples. *Arch Gen Psychiatry* **64**, 1348-55.
254. **Toulopoulou T, Quraishi S, McDonald C, Murray RM** (2006). The Maudsley Family Study: premorbid and current general intellectual function levels in familial bipolar I disorder and schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol* **28**, 243-59.
255. **Townsend LA, Malla AK, Norman RM** (2001). Cognitive functioning in stabilized first-episode psychosis patients. *Psychiatry Res* **104**, 119-31.
256. **Uptegrove R, Manzanares-Teson N, Barnes NM** (2014). Cytokine function in medication-naive first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* **155**, 101-8.
257. **USA-Army** (1944). *Army Individual Test Battery. Manual of directions and scoring.*
258. **Van Os J, Kapur S** (2009). Schizophrenia. *Lancet* **374**, 635-45.
259. **van Os J, Rutten BP, Myin-Germeys I, Delespaul P, Viechtbauer W, van Zelst C, Bruggeman R, Reininghaus U, Morgan C, Murray RM, Di Forti M, McGuire P, Valmaggia LR, Kempton MJ, Gayer-Anderson C, Hubbard K, Beards S, Stilo SA, Onyejiaka A, Bourque F, Modinos G, Tognin S, Calem M, O'Donovan MC, Owen MJ, Holmans P, Williams N, Craddock N, Richards A, Humphreys I, Meyer-Lindenberg A, Leweke FM, Tost H, Akdeniz C, Rohleder C, Bumb JM, Schwarz E, Alptekin K, Uçok A, Saka MC, Atbasoglu EC, Guloksuz S, Gumus-Akay G, Cihan B,**

- Karadag H, Soygur H, Cankurtaran ES, Ulusoy S, Akdede B, Binbay T, Ayer A, Noyan H, Karadayi G, Akturan E, Ulas H, Arango C, Parellada M, Bernardo M, Sanjuan J, Bobes J, Arrojo M, Santos JL, Cuadrado P, Rodriguez Solano JJ, Carracedo A, Garcia Bernardo E, Roldan L, Lopez G, Cabrera B, Cruz S, Diaz Mesa EM, Pouso M, Jimenez E, Sanchez T, Rapado M, Gonzalez E, Martinez C, Sanchez E, Olmeda MS, de Haan L, Velthorst E, van der Gaag M, Selten JP, van Dam D, van der Ven E, van der Meer F, Messchaert E, Kraan T, Burger N, Leboyer M, Szoke A, Schurhoff F, Llorca PM, Jamain S, Tortelli A, Frijda F, Vilain J, Galliot AM, Baudin G, Ferchiou A, Richard JR, Bulzacka E, Charpeaud T, Tronche AM, De Hert M, van Winkel R, Decoster J, Derom C, Thiery E, Stefanis NC, Sachs G, Aschauer H, Lasser I, Winklbaur B, Schlogelhofer M, Riecher-Rossler A, Borgwardt S, Walter A, Harrisberger F, Smieskova R, Rapp C, Ittig S, Soguel-dit-Piquard F, Studerus E, Klosterkötter J, Ruhrmann S, Paruch J, Julkowski D, Hilboll D, Sham PC, Cherny SS, Chen EY, Campbell DD, Li M, Romeo-Casabona CM, Emaldi Cirion A, Urruela Mora A, Jones P, Kirkbride J, Cannon M, Rujescu D, Tarricone I, Berardi D, Bonora E, Seri M, Marcacci T, Chiri L, Chierzi F, Storbini V, Braca M, Minenna MG, Donegani I, Fioritti A, La Barbera D, La Cascia CE, Mule A, Sideli L, Sartorio R, Ferraro L, Tripoli G, Seminerio F, Marinaro AM, McGorry P, Nelson B, Amminger GP, Pantelis C, Menezes PR, Del-Ben CM, Gallo Tenan SH, Shuhama R, Ruggeri M, Tosato S, Lasalvia A, Bonetto C, Ira E, Nordentoft M, Krebs MO, Barrantes-Vidal N, Cristobal P, Kwapil TR, Brietzke E, Bressan RA, Gadelha A, Maric NP, Andric S, Mihaljevic M, Mirjanic T (2014). Identifying gene-environment interactions in schizophrenia: contemporary challenges for integrated, large-scale investigations. *Schizophr Bull* **40**, 729-36.
260. van Os J, Rutten BP, Poulton R (2008). Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophr Bull* **34**, 1066-82.
261. van Tricht MJ, Ruhrmann S, Arns M, Muller R, Bodatsch M, Velthorst E, Koelman JH, Bour LJ, Zurek K, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Linszen DH, de Haan L, Brockhaus-Dumke A, Nieman DH (2014). Can quantitative EEG measures predict clinical outcome in subjects at Clinical High Risk for psychosis? A prospective multicenter study. *Schizophr Res* **153**, 42-7.
262. van Winkel R, Myin-Germeyns I, Delespaul P, Peuskens J, De Hert M, van Os J (2006). Premorbid IQ as a predictor for the course of IQ in first onset patients with schizophrenia: a 10-year follow-up study. *Schizophr Res* **88**, 47-54.
263. Ventura J, Reise SP, Keefe RS, Baade LE, Gold JM, Green MF, Kern RS, Mesholam-Gately R, Nuechterlein KH, Seidman LJ, Bilder RM (2010). The Cognitive Assessment Interview (CAI): development and validation of an empirically derived, brief interview-based measure of cognition. *Schizophr Res* **121**, 24-31.
264. Ventura J, Wood RC, Helleman GS (2011). Symptom domains and neurocognitive functioning can help differentiate social cognitive processes in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* **39**, 102-11.
265. Vita A, De Peri L, Silenzi C, Dieci M (2006). Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr Res* **82**, 75-88.

266. **Waddington JL, Corvin AP, Donohoe G, O'Tuathaigh CM, Mitchell KJ, Gill M** (2007). Functional genomics and schizophrenia: endophenotypes and mutant models. *Psychiatr Clin North Am* **30**, 365-99.
267. **Wechsler D** (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale III (WAIS-III)*. Psychological Corporation: San Antonio, TX.
268. **Wechsler D** (2003). *Wechsler Intelligence Scale for children-IV (WISC-IV)*. The Psychological Corporation: San Antonio, TX.
269. **Weickert CS, Hyde TM, Lipska BK, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE** (2003). Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry* **8**, 592-610.
270. **Whitty P, Clarke M, McTigue O, Browne S, Kamali M, Larkin C, O'Callaghan E** (2005). Diagnostic stability four years after a first episode of psychosis. *Psychiatr Serv* **56**, 1084-8.
271. **Wong J, Hyde TM, Cassano HL, Deep-Soboslay A, Kleinman JE, Weickert CS** (2010). Promoter specific alterations of brain-derived neurotrophic factor mRNA in schizophrenia. *Neuroscience* **169**, 1071-84.
272. **Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, Czobor P** (2011). A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry* **168**, 472-85.
273. **Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA** (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *British Journal of Psychiatry* **133**, 429-35.
274. **Zajkowska Z, Mondelli V** (2014). First-episode psychosis: an inflammatory state? *Neuroimmunomodulation* **21**, 102-8.
275. **Zammit S, Allebeck P, David AS, Dalman C, Hemmingsson T, Lundberg I, Lewis G** (2004). A longitudinal study of premorbid IQ Score and risk of developing schizophrenia, bipolar disorder, severe depression, and other nonaffective psychoses. *Arch Gen Psychiatry* **61**, 354-60.
276. **Zanelli J, Reichenberg A, Morgan K, Fearon P, Kravariti E, Dazzan P, Morgan C, Zanelli C, Demjaha A, Jones PB, Doody GA, Kapur S, Murray RM** (2010). Specific and generalized neuropsychological deficits: a comparison of patients with various first-episode psychosis presentations. *Am J Psychiatry* **167**, 78-85.
277. **Zoppi S, Perez Nieves BG, Madrigal JL, Manzanares J, Leza JC, Garcia-Bueno B** (2011). Regulatory role of cannabinoid receptor 1 in stress-induced excitotoxicity and neuroinflammation. *Neuropsychopharmacology* **36**, 805-18.