

Departament de Psiquiatria i Medicina Legal.

Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona

Handicaps mentalísticos en pacientes esquizofrénicos
estabilizados

----- Disertación presentada por Rosó Duñó, para la obtención del
Título de Doctor en Medicina.

Programa de Doctorado en Psiquiatría y Psicología Clínica

----- Director: Adolf Tobeña

Barcelona, 2009

Dedicat als meus fills Jordi i Ona i a la meva família, amb molta estimació

Portada: La ilustración ha sido tomada de la revista Nature Reviews. Neuroscience, artículo: R. Adolphs (2003) 'Cognitive neuroscience of human social behaviour'; 4: 165-178.

Dos de los estudios que componen la tesis fueron premiados por la Societat Catalana de Psiquiatria de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears, titulados: 'Primer Premi en el treball d'investigació "Poor premorbid adjustment and dysfunctional visual abilities predicted deficits in theory of mind in stabilized schizophrenic patients". Equip: R. Duñó, E. Pousa, K. Langohr, D. Palao, A. Tobeña. Corporació Parc Taulí (2007)' y 'Primer Premi en el treball d'investigació "Qualitat de Vida i esquizofrènia". Equip: C. Domènech, A. Diaz, E. Pousa, A. Ruiz, R. Guillamat. Corporació Sanitària Parc Taulí. (2000)'. Además el proyecto "Teoría de la mente y funciones neuropsicológicas en pacientes esquizofrénicos estables". R. Duñó, E. Pousa, A. Ruiz, A. Tobeña, fue becado en la VI Convocatòria d'ajuds a la recerca. Corporació Parc Taulí (2003).

"...Abans pensava que m'agradava la pluja, però de fet gairebé no la coneixia. La pluja que m'agradava era la pluja amable de la ciutat, suavitzada per tots els obstacles del perfil de la ciutat que es posaven en el seu camí, i temperada per el calor emergent de la ciutat mateix. A l'erm, enrabiada pel vent i ressentida per la boira, la pluja era cruel. Agulles de gel que se't clavaven a la cara i a l'esquena, gots d'aigua congelada que m'explotaven a les espatlles...". *El conte número tretze. Diane Setterfield.*

AGRADECIMIENTOS

Al meu director de tesi, Adolf Tobeña, per la seva inestimable ajuda. M'encanta la seva genialitat.

Al Dr. Josep Moya i al Dr. Diego Palao, per haver recolçat el desenvolupament del treball des de la direcció del Servei de Salut Mental de la Corporació Parc Taulí.

A la Dra. Esther Pousa, per permetre el nostre treball diari colze a colze.

Agraïexo les recomenacions i suggerències de la Dra. Ada Ruiz i Dra. Roser Guillamat, psiquiatres seniors del departament i als estadístics Dr. Klaus Langhor i Dr. David Suárez, pel seu treball tan ben fet.

La col.laboració i participació dels malalts que amb la seva paciència vàren anar contestant els qüestionaris, escales, tests...

La col.laboració de l' equip d' infermeria de l' Hospital de Día: Roser Prats, Josep Romero i Elena Polo, que sense ells no s'hagués pogut portar a terme el treball. Agraïexo l' ajuda de la Mónica Miguélez que va col.laborar en la recollida de dades i em va ajudar entendre la neuropsicologia. I a la Dra. Maite Garolera per la correcció d'uns dels articles.

Al Dr. Rafel Clusa pel seu recolçament constant al llarg dels anys. Al Dr. Carlos Nòria que va fer possible que mantingués la confiança en mi mateixa.

Als meus amics, per les bones estones que hem passat plegats: Raimon, Carme Bonada, Joan Bellavista, Pep Pueyo, Jep, Montse Causa, Gemma Carbonell, Jordi Mas, Rosa Caballol, Carmina Pla, Maite Morató, Carles Vargas, Yolanda Balagué, Santi Escoté, Cristina Domènech, Jesús Cobo..

A la meva família, per la estimació tan especial que cadascun d'ells m'ha donat: en Joan, el meu pare, la Tere, la meva mare, la Neus i la Lurdes, les meves germanes i en Jordi i la Ona, els meus fills.

INDICE

INTRODUCCIÓN	15
Introducción	17
Raíces evolutivas de la inteligencia	17
Tareas mentales dedicadas a la cognición social: Teoría de la Mente	20
El curso de la mentalización en niños	21
Tareas ToM y otras tareas de cognición social	22
Maduración de la mentalización en criaturas y adolescentes	29
Circuitaria neural, TOM y cognición social	33
Neuronas espejo y mentalización	35
Mentalización en los trastornos psiquiátricos: el cerebro esquizofrénico como diana de estudio	39
Neuropatología y neurodisregulación en las esquizofrenias	39
Handicaps en Tareas ToM, esquizofrenia y cognición social	44
Ajuste premórbido	48
Suicidio y esquizofrenia	49
Calidad de vida y esquizofrenia	51
PLANTEAMIENTO	53
Planteamiento	55
OBJETIVOS E HIPOTESIS	61
Objetivos	63
Hipótesis	64
METODOLOGIA	65
Metodología	67
RESULTADOS	71
Resultados	73
Artículos publicados:	
1. 'Ajuste premórbido vinculado al deterioro en habilidades de la teoría de la mente: un estudio en pacientes esquizofrénicos estabilizados'	

2. 'Poor premorbid adjustment and dysfunctional executive abilities predict theory of mind deficits in stabilized schizophrenia outpatients'
3. 'Suicidality connected with mentalizing anomalies in schizophrenia: a study with stabilized outpatients'
4. 'Subjective quality of life in schizophrenic outpatients in a catalan urban site'

DISCUSIÓN	75
Discusión	77
CONCLUSIONES	89
Conclusiones	91
REFERENCIAS	93
Referencias	95

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tareas de Teoría de la Mente (ToM)	24
Figura 2. Tarea de ToM visual	27
Figura 3. Tarea de lectura de la mente a través de la mirada	28
Figura 4. Tarea de cognición social	29
Figura 5. Regiones del cerebro social	34
Figura 6. Detrás del espejo	35
Figura 7. Sistema fronto-parietal de las neuronas espejo	37

RESUMEN

La presente tesis examina el rendimiento en habilidades mentalísticas en pacientes esquizofrénicos estabilizados. En el estudio principal exploramos la relación entre déficits en Teoría de la Mente (ToM), un pobre ajuste premórbido y la disfunción ejecutiva en una muestra formada por 58 pacientes en contraste con la población control. Asimismo, estudiamos la relación entre anomalías ToM y la historia de suicidio en 57 pacientes esquizofrénicos de la misma muestra. Finalmente, la tesis evalúa la calidad de vida subjetiva en otra muestra formada por 44 pacientes esquizofrénicos estables. Las medidas ToM se obtuvieron mediante tareas experimentales verbales de primer y segundo orden, el ajuste premórbido de la escala PAS modificada de Cannon-Spoor y las medidas neuropsicológicas de una batería estandarizada que incluye atención, función ejecutiva y memoria. La calidad de vida subjetiva se examinó con la escala de Lehman Quality of Life Interview-versión reducida. Los pacientes esquizofrénicos presentaron peores rendimientos, en las tareas ToM de primer y de segundo orden, en comparación con el grupo control. El análisis de regresión reveló una asociación global entre los déficits en tareas ToM de primer y segundo orden y un ajuste premórbido social pobre. Adicionalmente, déficits en tareas ToM de primer orden mostraron una asociación con un bajo rendimiento en el Trail Making Test B, mientras que déficits en tareas de segundo orden se relacionaron con el género masculino, un bajo rendimiento en Cubos y el tratamiento con clozapina. Los valores del R^2 alcanzados fueron de 0,300 y 0,657, respectivamente. Por otro lado, un subsiguiente análisis de regresión mostró una asociación entre un bajo rendimiento en tareas ToM de segundo orden y una elevada probabilidad de suicidio en los pacientes ($OR=4.02$, 95% CI 1.18-13.62) con independencia del estado clínica y neuropsicológico, con la excepción de un pobre ajuste premórbido durante la infancia y la adolescencia. El análisis descriptivo de la calidad de vida subjetivo de la muestra constató niveles bajos de satisfacción en la mayoría de subescalas. El predominio de síntomas positivos en pacientes esquizofrénicos, pero no aquellos con predominio de los negativos, covarió con bajos niveles de satisfacción de calidad de vida. El tratamiento con antipsicóticos de primera o segunda generación no demostró una asociación con calidad de vida subjetiva de los pacientes. Conclusiones principales: El ajuste premórbido deficiente en la esquizofrenia puede vincularse a un déficit ToM evaluable en tareas sencillas. Los resultados del estudio permiten definir un subgrupo fenotípico homogéneo de pacientes, caracterizado por factores de pobre pronóstico, junto con déficits en la ToM y una disfunción en capacidades ejecutivas, con un componente visuo-perceptivo. Estas anomalías podrían explicar las dificultades en las rutinas que implican el funcionamiento social. Los déficits en ToM pueden contribuir a un elevado riesgo de suicidio en la esquizofrenia. Finalmente, los pacientes presentaron niveles bajos de calidad de vida subjetiva.

ABSTRACT

The present thesis examine the performance in mentalistic skills in stabilised schizophrenia patients in comparison to a standard control group. In the main study we explore the relationship between Theory of Mind (ToM) deficits, poor premorbid adjustment, and executive dysfunction in 58 patients of sample in contrast to a control group. Futhermore, in the study we explore relationship between ToM anomalies and suicidal history in 57 patients of sample. Finally, the thesis assess the subjective quality of life in another sample of 44 schizophrenic stable patients. ToM measurements were obtained by means of first and second order verbal experimental tasks, premorbid adjustment was evaluated using the modified Cannon-Spoor premorbid adjustment scale and neuropsychological measures though of standard battery that included attention, executive function and memory. The subjective quality of life was assess by Lehman Quality of Life Interview-short version. Schizophrenic patients presented poorer performance in first- and second- order ToM tasks in comparison with control group. Ordinal regression analysis revealed an global asociation between deficits in both first- and second-order ToM tasks and poor social premorbid adjustment. In addition, deficits in first-order tasks showed an association with a low performance on the Trail Making Test B, while deficits in second-order tasks were related to male, a low performance on Block Design, and clozapine treatment. The R^2 values amounted to 0.300 and 0.657, respectively. Another hand, next logistic regression analysis showed an association between poor performance on second order ToM tasks and a greater likelihood of suicide in patients (OR=4.02, 95% CI 1.18-13.62) which was independent of current clinical and neuropsychological status, with the exception of poor premorbid adjustment in infancy and adolescence. The descriptive analysis of the subjective quality of life profile obtained in the sample shows low levels of satisfaction in most subscales. A predominance of positive symptoms in schizophrenic patients, but not a predominance of negative symptoms covaried with lower levels of satisfaction in the quality of life. First o second generation antipsychotic treatment do not show an association with subjective quality of life. Main conclusions: Deficient premorbid adjustment in schizophrenia may be linked to a ToM deficit that can be assessed with simple tasks. Results of this study define a homogeneous phenotypic subgroup of patients, characterized by poor prognostic outcome factors, together with deficits in ToM and dysfunctional executive capacities with a visuo-perceptual component. These deficits could explain social functioning impairment in patients'daily routine. ToM deficits may contribute to the high risk of suicide in schizophrenia. Finally, patients present low levels of subjective quality of life.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCION

La supervivencia del ser humano depende de un funcionamiento social efectivo. Como en otras especies sociales las compañías, desde las parejas hasta las cuadrillas de amigos y las comunidades simples o complejas, proporcionan seguridad, facilitan el acceso a los alimentos y favorecen la salud y longevidad de los individuos (Cohen, 2004). Para propiciar la cohesión los animales sociales deben ser capaces de atender a sus necesidades coordinando su comportamiento con aliados, conocidos y el resto del grupo. También deben contribuir a disuadir y resolver los conflictos directos e indirectos generados por compañeros o por foráneos. La flexibilidad comportamental, por ejemplo, ha demostrado ser un elemento crucial para maximizar la sociabilidad en primates (Dunbar y Shultz, 2007): los individuos moldean la interacción a través de comportamientos flexibles y afrontan los desafíos mediante estrategias cognitivas más o menos complejas (Barrett y col., 2007).

Raíces evolutivas de la inteligencia social

La hipótesis evolutiva sobre la raíz social de la inteligencia (cerebro social), postula que la naturaleza ha favorecido la selección de cerebros más voluminosos y con un mayor desarrollo de habilidades cognitivas como medio para afrontar los retos de la vida social (Dunbar, 1998). Es una conjetura centrada, fundamentalmente, en los primates aunque podría hacerse extensible a otras especies que viven en comunidad, a diferencia de las

solitarias o de las que llevan una vida social menos intensa. Para sustentarla se han llevado a cabo estudios comparativos, entre animales de la misma especie con distintos grados de vida social, así como entre especies distintas. En este sentido, se ha evidenciado que la sociabilidad está vinculada con cambios en el tamaño relativo del cerebro en algunos mamíferos (Pérez-Barbería y col., 2007). Asimismo, también se ha constatado (Dunbar y Shultz, 2007) una relación entre el tamaño cerebral y el tipo de relación sexual, monógama o polígama, entre animales de la misma especie [mamíferos (carnívoros, artiodáctiles y murciélagos) y algunas especies de pájaros]. Los resultados indican, que los monógamos, poseen un tamaño superior del cerebro frente a los que no lo son. Se ha conjeturado en base a estos datos, que la relación de pareja monogámica, es socialmente más exigente por la demanda cognitiva constante que genera la unión/vigilancia/protección entre los dos individuos.

Barton y Dunbar (1997) sugirieron que los grupos sociales de primates no-humanos, se distinguen del resto de mamíferos por su mayor desarrollo neural, debido a las demandas cognitivas impuestas por el entorno social, al convivir en grupos cuya complejidad relacional es notable. Los mecanismos cerebrales para explicar esta adaptación consisten en la expansión neocortical y en la especialización adicional de las áreas sensoriales de asociación de la corteza cerebral (Byrne y Corp, 2004; Ghazanfar y Santos, 2004). Los hallazgos apuntan a que existe una asociación positiva entre la complejidad social, es decir, entre el tamaño grupal superior, con un incremento del volumen del neocórtex. En otras palabras, el volumen

neocortical aparece vinculado al número de relaciones que un animal puede establecer en su grupo social (Dunbar, 1992; Sawaguchi y Kudo, 1990). La adaptación de la arquitectura cerebral y el desarrollo de la cognición social en los primates no-humanos hacen posible reconocer a co-específicos, monitorizar las acciones de los demás, entablar complejas interacciones sociales de tipo competitivo haciendo uso de la manipulación a través del engaño o la simulación. Combinan estas estrategias con otras de cohesión, que garantizan el bienestar, el acuerdo social y la familiaridad, con evidencias crecientes de que poseen comprensión intencional de su mundo social (Byrne y Corp, 2004; Saxe, 2006; Wood y col.; 2007).

Los humanos comparten muchos aspectos del mundo social con los primates y especialmente con los grandes simios. Uno de ellos es el hecho de que el éxito adaptativo se fundamenta en la interacción social efectiva. Las diferencias residen en el tamaño de las comunidades, mucho más amplias las humanas así como el rango y la sutileza de las habilidades (Dunbar, 1998; Roth y Dicke, 2005). En otras palabras, la estructura y el contenido del razonamiento social humano es superior: se interesan mucho más en percibir y representarse los estados mentales - las creencias, los deseos y las intenciones - así como las emociones y las acciones específicas producto de la actividad cerebral de sus congéneres (Saxe, 2006). Además, los humanos se distinguen por poseer habilidades cognitivas muy elaboradas y asociadas al desarrollo de las funciones ejecutivas, en consonancia con la enorme expansión de la corteza prefrontal (Barret y col, 2002).

Tareas mentales dedicadas a la cognición social: Teoría de la Mente

La *cognición social* humana se ha definido como la capacidad para construir representaciones de las relaciones entre uno mismo y los demás usándolas de modo flexible para guiar el comportamiento social (Adolphs, 2001). La habilidad para distinguir la visión personal del mundo de la ajena y de interpretar la realidad en términos mentalísticos se conoce con el nombre de *Teoría de la Mente* (ToM). Término definido originalmente en 1978 desde el campo de la primatología por Premack y Woodruff, en su provocativo artículo "*Does the chimpanzee have a Theory of Mind?*", para definir la habilidad para distinguir y atribuir estados mentales a los demás, con la finalidad de predecir su conducta" (Premack y Woodruff, 1978). En la literatura esta habilidad también ha sido denominada metarepresentación (Leslie, 1987; Perner, 1991), instancia intencional (Dennett, 1978) o mentalización (Frith y col., 1991).

Así, cuando el ser humano explica la conducta de otro en términos de estado mental - de una creencia, por ejemplo -, tiene que asumir que esa creencia puede no corresponder a la realidad y que si la creencia entra en conflicto con la realidad, es ella y no la realidad la que determina la conducta. Pero poseer ToM significa no solamente reconocer que los otros son agentes cuya conducta está gobernada por sus estados mentales, sino que también implica la asunción que los demás tienen perspectivas sobre el mundo distintas de la propia. Comprender la conducta ajena requiere ser capaz de inferir las creencias e intenciones de los demás, a la vez que darse cuenta del estado

de las cosas según el punto de vista ajeno. Implica considerar y separar dos perspectivas diferenciadas, la propia y la ajena (Obiols y Pousa, 2004). En este contexto, Dennett (1978) propuso que para consignar la adquisición de ToM era necesaria la comprensión, sin ambigüedades, de la *falsa creencia*.

El curso de la mentalización en niños

En un enfoque madurativo del establecimiento de ToM, Wimmer y Perner (1983) pusieron de manifiesto que las habilidades mentalísticas se adquieren a partir de los 4 años. Para demostrarlo administraron a niños entre 3 y 5 años una serie de pruebas centradas en la atribución de una *falsa creencia* a otras criaturas. En uno de estos experimentos, los niños vieron una escena en que un personaje, Maxi colocaba una chocolatina en un cajón y se marchaba. Estando ausente, su madre cogía un poco de chocolate para cocinar y lo dejaba en otro sitio. Después Maxi volvía, y el experimentador pregunta: "¿Dónde debía buscar la chocolatina Maxi? Los resultados mostraron que los niños de más de 5 años no tenían problemas en reconocer las consecuencias de que Maxi tenía una falsa creencia, es decir, predecían correctamente que el personaje buscaría en el cajón, mientras que los niños más pequeños predecían que Maxi debería buscarlo donde lo había puesto su madre. Superar esta tarea con éxito requería saber que las acciones de Maxi dependían de su creencia, y no simplemente sobre el estado real de las cosas, ya que la realidad y la creencia en este caso diferían. Las primeras versiones de tests de falsa creencia, como la "Sally-

Anne task" (Baron-Cohen y col., 1985) o "Smarties Test" han devenido pruebas clásicas en la literatura (Hogrefe, 1986).

Tareas ToM y otras tareas de cognición social

Algunos autores sugirieron muy pronto que ToM requería algo más que detectar y comprender falsas creencias, postulando habilidades cognitivas evaluables en distintos niveles de complejidad. De ahí surgieron las *tareas de primer orden*, como los ejemplos anteriores, que medirían la inferencia mental de un sujeto sobre lo que piensa otro en relación a hechos reales, seguidas de las de *segundo orden*, como "el heladero" (Baron-Cohen, 1989) y "el ladrón" (Happé y Frith, 1994), que investigan la inferencia mental sobre los pensamientos que un segundo sujeto tiene acerca de lo que piensa un tercero. Para evaluar esas habilidades mentalísticas más sofisticadas, se publicaron versiones verbales y no-verbales de tareas experimentales ToM como la comprensión de chistes (Baron-Cohen, 1997), el engaño (Sodian y col., 1992), la comprensión pragmática del discurso y la comunicación (Surian y col., 1996), las metáforas mentalísticas, el sarcasmo y la ironía (Happé, 1994), "faux pas" (metedura de pata) (Baron-Cohen y col., 1999), así como "las tareas avanzadas de Teoría de la Mente" (Happé, 1994; Happé y col., 1999).

Las tareas de falsa creencia inicialmente se limitaron a la primatología y a la población infantil para el estudio de maduración y disfunción cerebral, y se aplicaron, posteriormente, a la población adulta con patología cerebral,

utilizándose versiones adaptadas o más específicas. Estas adaptaciones consistieron en la inclusión de cuestiones control, para conocer la posible interferencia de la atención, la memoria, la comprensión o la verbalización (Doody y col., 1998; Frith y Corcoran, 1996; Mazza y col., 2001). Para la esquizofrenia, por ejemplo (véase más adelante), se diseñaron tareas como los paradigmas en forma de historietas de "insinuación" (deducción de las interacciones utilizando un estilo indirecto) (Corcoran y col., 1995), las viñetas humorísticas (en las que hay que inferir la intención del protagonista) (Corcoran y col., 1997; Happé y col., 1999), las tareas de secuenciación de viñetas (en las que se pide al sujeto que ordene historietas cómicas) (Sarfaty y col., 1997) o las de falsa creencia (requiriéndose atribución de estados mentales para lograr la secuencia idónea) (Langdon, 1997) (véase figura 1). Baron-Cohen y sus colaboradores (2001), elaboraron un interesante test denominado 'lectura de la mente a través de la mirada', en que se valoraba la cognición social a través de fotos de miradas de hombres y mujeres. Se trata de una prueba compleja en que se exploran además de ToM, aspectos emocionales que surgen de la interacción social. Recientemente, en estudios de neuroimagen funcional sobre circuitos cerebrales vinculados a la mentalización, se han utilizado como fuentes de estimulación tareas 'off-line' retrospectivas como las que acabamos de mencionar, o bien estímulos 'on-line' que intentan capturar en tiempo real esas habilidades de forma implícita o explícita (Brunet y col.; 2000; Castelli y col.; 2000; Den Ouden y col.; 2005; Mitchell y col.; 2002). Por lo general no se han desarrollado tests validados desde un punto de vista psicométrico, sino que la evaluación de ToM se ha efectuado mediante el

diseño de tareas experimentales concretas, según contextos, objetivos y tipo de población a estudiar. Son pues tareas con validez de criterio, pero no estandarizadas para el uso generalizado.

Figura 1. Tareas de Teoría de la Mente

Tareas ToM de falsa creencia de segundo orden

El ladrón (Happé y Frith, 1994)

Un ladrón acaba de robar un banco y está huyendo de la policía cuando de repente se encuentra a su hermano. El ladrón le dice a su hermano que no deje que la policía le encuentre, y se va corriendo a esconderse al cementerio. La policía ha buscado por todas partes excepto en el cementerio y en el parque. La policía decide entrevistar al hermano y preguntarle dónde está el ladrón, si en el cementerio o en el parque. La policía espera que el hermano mienta en su respuesta, de forma que diga lo que diga el hermano irán a buscarle al lugar contrario. Pero el hermano del ladrón, que es muy listo y quiere proteger a su hermano, sabe que la policía no creerá en lo que el diga.

1. Pregunta ToM: ¿Qué dirá el hermano del ladrón a la policía, que éste está en el cementerio o que está en el parque?
2. Pregunta control: ¿Dónde se esconde el ladrón realmente?

La tarea ToM de segundo orden es más exigente y compleja que la de primer orden. Se explora la capacidad del sujeto para inferir que el personaje actuará según una falsa creencia en relación con la creencia de otro personaje. Las tareas de falsa creencia han sido las más utilizadas para evaluar ToM.

Historietas de insinuación (Corcoran y col., 1995)

1. Juan va al supermercado con su madre. Llegan al apartado de chucherías y Juan dice, Vaya! Esos 'Sugus' tienen una pinta deliciosa!

¿Qué quiere decir Juan realmente cuando dice esto?

Si el sujeto no responde o falla en su respuesta:

Juan dice a continuación: "Tengo hambre, mamá!"

¿Qué quiere Juan que haga su madre?

2. Se acerca el cumpleaños de Rebeca, y ésta se dirige a su padre y le dice: "Me encantan los animales, especialmente los perros!"

¿Qué quiere decir Rebeca realmente cuando dice esto?

Si el sujeto no responde o falla en su respuesta:

Rebeca dice a continuación: "Papá..., ¿la tienda de animales estará abierta el día de mi cumpleaños?"

¿Qué quiere Rebeca que haga su padre?

Las historietas de insinuación son pruebas ToM de segundo orden de dificultad.

Comunicaciones metafóricas e historias extrañas

Ironía, mentira y mentira piadosa (Happé, 1994)

Ironía: un niño está mirando a un grupo de niños, que se cuentan cosas y se ríen. Se acerca y les pregunta: '¿Puedo jugar con vosotros?'. Uno de los niños se gira y le dice: 'Sí, claro, cuando las vacas vuelen, jugarás'.

Pregunta de comprensión: ¿es verdad lo que dice el niño?.

Pregunta de justificación: ¿por qué dice eso?.

Mentira: aparecen dos niños, uno con un bote lleno de caramelos. El otro le pregunta: '¿Me das un caramelo?' y el niño de los caramelos responde, escondiéndolos tras la espalda: 'No, es que no me queda ninguno'.

Pregunta de comprensión: ¿es verdad lo que dice el niño?.

Pregunta de justificación: ¿por qué dice eso?.

Mentira piadosa: hoy tía Amelia ha venido a visitar a Pedro. Pedro quiere mucho a su tía, pero hoy lleva un nuevo peinado que Pedro encuentra muy feo. Pedro cree que su tía está horrorosa con este pelo y que le quedaba mucho mejor el que llevaba antes. Pero cuando tía Amelia le pregunta a Pedro: '¿qué te parece mi nuevo peinado?', Pedro dice: '¡Oh, estás muy guapa!'.

Pregunta de comprensión: ¿es verdad lo que dice Pedro?

Pregunta de justificación: ¿por qué dice eso Pedro?

Happé (1994) plantea que este tipo de historias se sitúan en un tercer nivel de complejidad ToM, ya que se centran en la capacidad de extraer un significado en función de un contexto social particular, lo que conlleva la necesidad de superar la literalidad para generar un significado en un contexto concreto.

Faux pas (meteduras de pata) (Baron-Cohen, 1999)

Julia compró con su amiga Esther un jarrón de cristal como regalo de bodas. Esther hizo una gran boda y había tal cantidad de regalos que le fue imposible llevar la cuenta de qué le había regalado cada invitado. Un año después, Julia estaba cenando en casa de Esther. A Julia se le cayó una botella de vino sin querer sobre el jarrón de cristal y éste se hizo añicos. 'Lo siento mucho. He roto el jarrón ' dijo Julia. 'No te preocupes - dijo Esther - , nunca me gustó; alguien me lo regaló por mi boda.'

¿Alguien ha dicho algo que no debería haber dicho o dicho algo inoportuno?

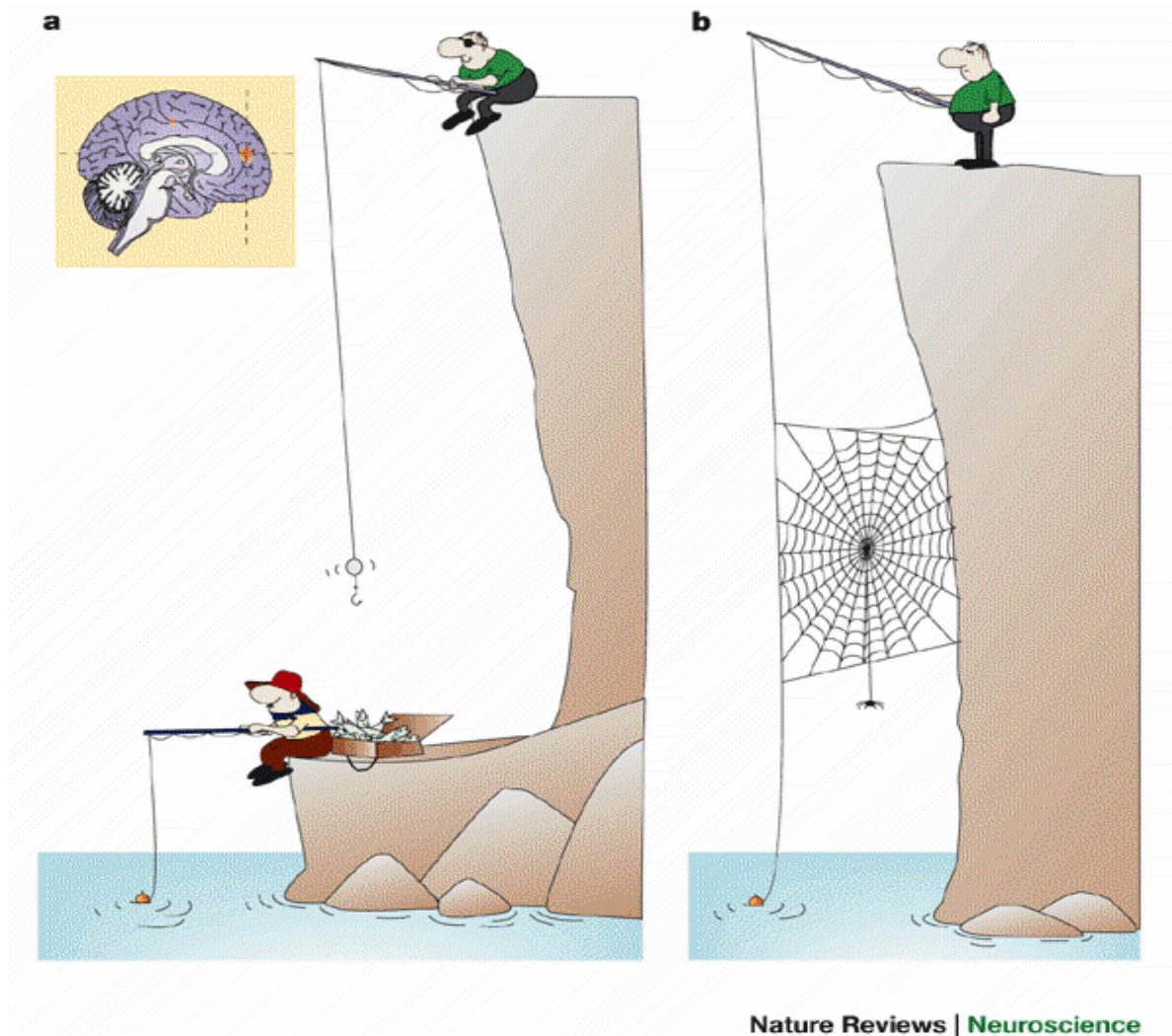
Si dice sí, preguntar: quién ha dicho algo que no debería haber dicho o ha dicho algo inoportuno' ¿Por qué no lo debería haber dicho o por qué ha sido inoportuno?.

¿Por qué crees que lo dijo? ¿Se acordaba Esther de que Julia le había regalado el jarrón? ¿Cómo crees que se sintió Julia?

Preguntas control: en la historia ¿qué le regaló Julia a Esther por su boda? ¿Cómo se rompió el jarrón?.

Esta historieta resulta algo más compleja y se insiste en la capacidad del sujeto para comprender la situación y en su capacidad para 'ponerse' en el lugar de los diferentes protagonistas de la historia.

Figura 2. Tarea ToM visual (Adolphs, 2003)



Nature Reviews | Neuroscience

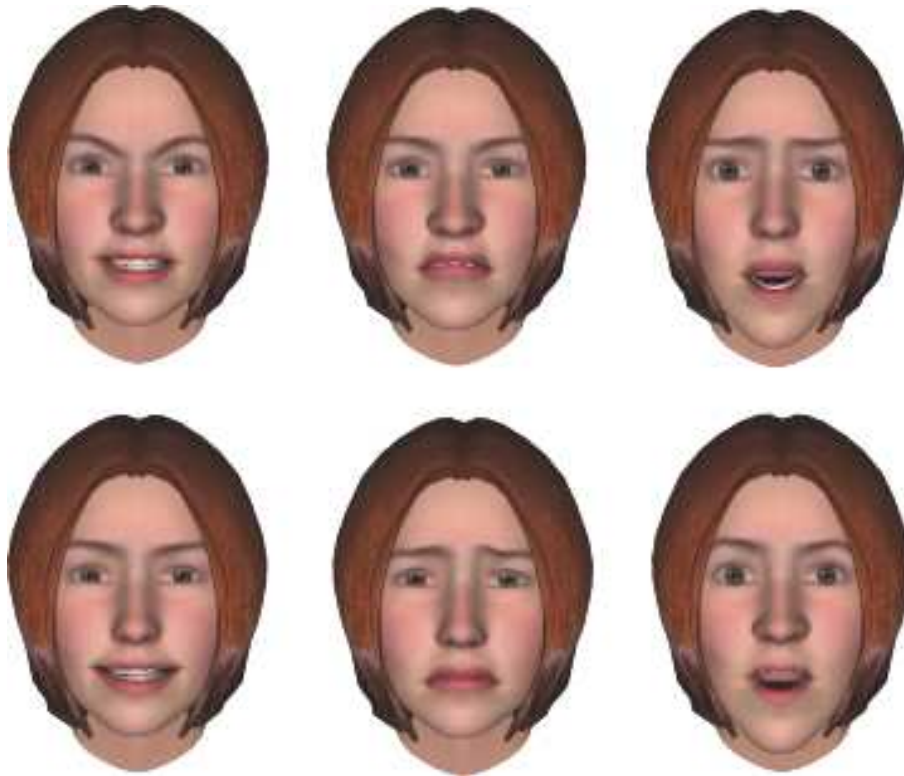
La figura ilustra un ejemplo de tarea ToM visual. En la viñeta de la izquierda, la comprensión de la broma depende de la habilidad de atribuir los estados mentales en los demás. La viñeta de la derecha sirve de control, ya que no es necesario el uso de ToM para su comprensión.

Figura 3. Test de lectura de la mente a través de la mirada (Baron-Cohen y col., 2001)



Estas fotos de miradas son un ejemplo del test. Se trata de una prueba compleja en la que se exploran ToM y otros aspectos emocionales que surgen de la interacción social. La región de los ojos puede dar información social específica. De las cuatro opciones sobre estados mentales que se señalan en la parte de superior de la foto, se debe escoger la correcta.

Figura 4. Tarea de cognición social (Arellano y col., 2008)



Estudio de las emociones básicas a través de la expresión facial de rostros virtuales: agresividad, sorpresa, desagrado, tristeza, alegría y miedo.

Maduración de la mentalización en criaturas y adolescentes

Recientemente ha reverdecido el interés por el desarrollo del cerebro social durante la infancia. Se conoce, desde hace décadas, que el cerebro sufre cambios madurativos de gran alcance durante los primeros años de vida, para ir adquiriendo comportamientos prototípicos de orden social. Un

componente fundamental de la interacción social que sirve de precursor de ToM, es la sensibilidad de los bebés en reconocer a co-específicos, al igual que ocurre con los primates. El recién nacido dispone de unos engranajes neurales para detectar atributos humanos, como rostros, voces y movimientos, analizarlos perceptualmente y discriminarlos con mayor sensibilidad y eficacia, según progresa el desarrollo. Por ejemplo, los bebés prefieren mirar fotografías y dibujos de caras humanas que otros objetos o caras invertidas (Farroni y col., 2005). A los 3 meses detectan los movimientos de otras personas y responden de distinta manera ante los mismos, siendo capaces posteriormente de representarse perceptualmente los gestos e imitarlos (Meltzoff y Moore, 1994). Sobre el inicio del segundo año discriminan las expresiones faciales, como la repugnancia y el miedo, y progresivamente van reconociendo otras expresiones más complejas como la desconfianza, la culpa o la vergüenza (Blakemore, 2008). Esta atracción hacia co-específicos es imprescindible para el desarrollo socio-cognitivo de las criaturas: obliga a atender e interactuar con las personas que les rodean.

Otro precursor crucial para el desarrollo de ToM es la comprensión de la *intencionalidad*. Durante el primer año los bebés empiezan a diferenciar las personas de los objetos: captan a las personas como entidades que poseen un movimiento independiente. Después del primer año, van aprendiendo que las personas u otros seres animados se relacionan con los objetos psicológicamente (con alguna finalidad). Esta relación peculiar denominada *intencionalidad*, implica que la persona atiende perceptualmente al objeto, le asigna un nombre, piensa en él e intenta ir hacia él. Comportamientos de

atención conjunta, como seguir la mirada de otra persona o mirar el lugar donde un adulto señala, son ejemplos de comprensión de esa intencionalidad primigenia que se adquiere aproximadamente a los 18 meses. Progresivamente se desarrolla la representación mental de la *relación triádica*, prerrequisito básico para un adecuado desarrollo de la cognición social (Saxe, 2006). Se amplía el ámbito de las interacciones en 3 elementos: 'tu, yo y esto', donde se combinan acciones dirigidas a objetos junto con acciones dirigidas a personas. Estos cambios van acompañados paralelamente, de un paso adelante en la comprensión de los estados mentales en los demás, como los deseos (Bartsch y Wellman, 1995). Por ejemplo, el niño es capaz de ofrecer una manta a su mamá que muestra tener frío. A los 24 meses son capaces de percibir en los otros las emociones e incluso puede manipularlos con su comportamiento. A medida que cristaliza el aprendizaje de esas habilidades, se va desarrollando el concepto de "yo", una conciencia inicial de los estados mentales propios y el auto-reconocimiento. El niño usa palabras para referirse a sí mismo, con expresiones para indicar que "está viendo" (veo un árbol), que "desea algo" (quiero leche), que "está asustado" (el perro me ladra) (Bartsch y Wellman, 1995) y que se reconoce cuando se mira al espejo. Hacia los 18-24 meses va utilizando los juegos de simulación, los cuales conllevan diferencias entre la creencia y la realidad, mostrando las primeras adquisiciones de la representación mental (Leslie, 1987). Si un niño está simulando que un plátano es un teléfono, es porque es capaz de computar que una persona puede simular que la banana es un teléfono. La habilidad de distinguir entre lo real y las acciones simuladas en los demás se puede considerar como un

avance en el desarrollo ToM. En la edad de 2-3 años, el niño comprende que la gente tiene pensamientos y una atención selectiva y limitada. Son capaces de imputar sentimientos a las personas cuando demuestran emociones e incluso comprender su intencionalidad. Se ha descrito que el desarrollo culmina a los 4-5 años, con la comprensión de la falsa creencia, precediendo a ToM explícita, cuando empiezan a hablar de creencias, pensamientos y deseos, y entender que las creencias son representaciones mentales que pueden ser falsas o verdaderas y que pueden diferir de una persona a otra (Barresi y Moore, 1996).

Aunque los niños empiecen a comprender explícitamente las tareas de mentalización a partir de la edad de 4-5 años, existen datos que sugieren que la base neural de la mentalización continúa desarrollándose pasada la primera infancia. En comparación con los niños, los adolescentes son más sociables, forman relaciones más complejas y estructuradas, así como también son más sensibles a la aceptación y rechazo de sus amistades (Steinberg y Morris, 2001). Muestran cambios cualitativos en el pensamiento social, en términos de identidad, autoconsciencia y de flexibilidad cognitiva (Steinberg, 2005). Recientemente se ha publicado un estudio sobre el desarrollo de la toma de perspectiva en adolescentes (Choudhury y col., 2006), referida al incremento de interés hacia el razonamiento de otras personas, la comprensión sobre lo que piensan, sienten o creen, diferenciando los propios puntos de vista, estados mentales y emociones (perspectiva en primera persona) de los de otra persona (perspectiva en tercera persona). La diferencia en el tiempo de respuesta

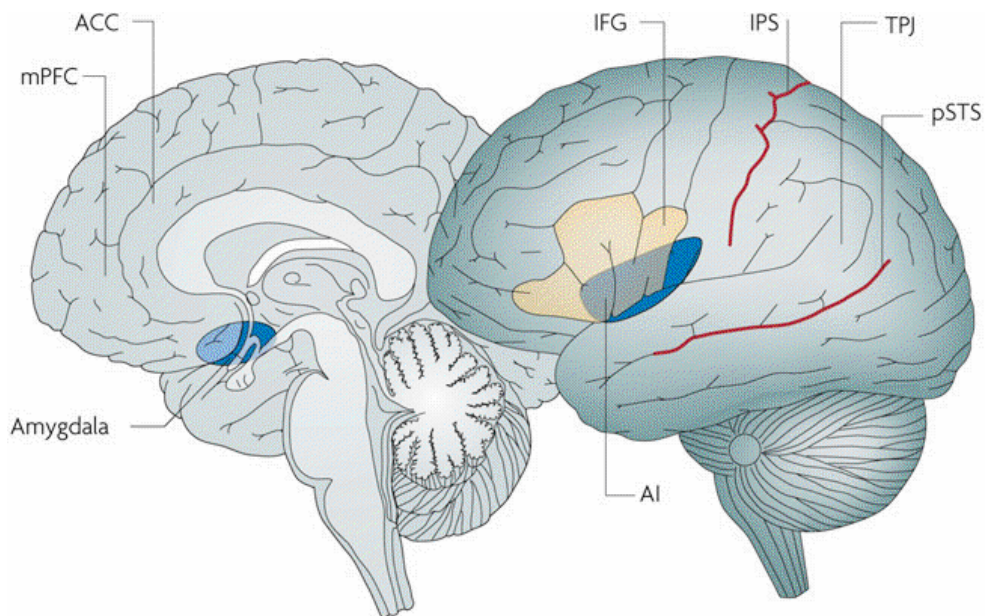
entre la toma de perspectiva en primera persona y en tercera disminuía con la edad, comparando pre-adolescentes (edad media 9 años), adolescentes (edad media 13 años) y adultos (edad media 24 años). Los resultados indicaron que a los participantes más jóvenes les resultaba difícil diferenciar entre la primera y la tercera persona, los adolescentes mejoraban los resultados quizás por el paralelo desarrollo de los circuitos neurales subyacentes, mientras que los adultos no mostraron ninguna diferencia significativa en el tiempo de respuesta, como resultado probablemente de la madurez de esos sistemas neurales de soporte a la cognición social, junto con su mayor experiencia social. Estudios de resonancia magnética funcional han informado, además, que existen indicios que la actividad neural aumenta en regiones prefrontales corticales mediales en tareas de cognición social, como en el procesamiento de caras y en la inferencia de estados mentales, en los adolescentes en contraste con la población adulta (Blakemore, 2007). Esto sugeriría que los adolescentes hacen un uso adicional incrementado de estas regiones para conseguir el mismo rendimiento que los adultos. Una posible explicación sería que la reorganización cortical durante la adolescencia haría menos eficientes las conexiones neurales, para convertirse en una red altamente especializada una vez finalizada la maduración.

Circuitaria neural, TOM y cognición social

Los estudios de neuroimagen indican que los sistemas cerebrales preferentemente implicados en la habilidad mentalística son: la *zona posterior del surco temporal superior / unión temporo-parietal*, así como

regiones del *córtex prefrontal medial* y el *polo temporal* (Blakemore, 2008; Saxe, 2006). La figura 5 ofrece un buen panorama de los hallazgos recientes sobre dedicación de zonas cerebrales en distintas tareas de cognición social.

Figura 5. Regiones del cerebro social (Martin, 1996)



Las regiones cerebrales relacionadas con la cognición social incluyen: zona posterior del surco temporal superior (pSTS), la unión temporo-parietal (TPJ), regiones del córtex prefrontal medial (mPFC) y del polo temporal, asociados al pensamiento acerca de los estados mentales; el surco temporal postero-superior (pSTS) activado con la representación perceptual de rostros y movimiento en un contexto determinado. Las regiones del cerebro social de la superficie lateral asociadas a la comprensión de la intencionalidad de las acciones son: el giro frontal inferior (IFG) y el surco interparietal (IPS). Mientras que las regiones de la superficie medial relacionadas con la comprensión de las emociones incluyen: la amígdala, el córtex cingulado anterior (ACC) y la parte anterior de la ínsula (AI).

Neuronas espejo y mentalización

Figura 6. Detrás del espejo (Damasio y Meyer, 2008)

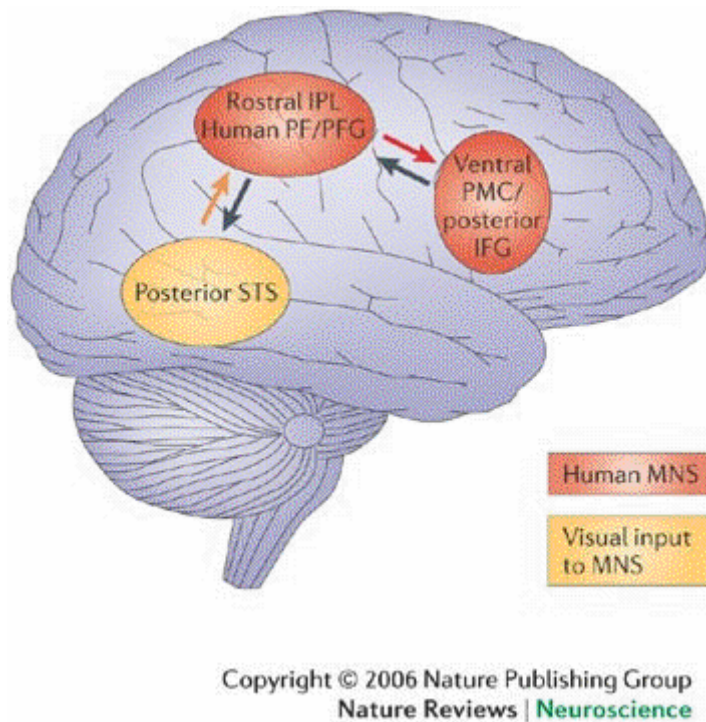


En el laboratorio de Giacomo Rizzolatti, en Parma (Italia) en 1996 (Gallese y col., 1996; Rizzolatti y col., 1996), consiguieron registrar cómo ciertas neuronas del cerebro del chimpancé, ubicadas en el córtex ventral promotor (F5) y en regiones inferolaterales del lóbulo parietal, se activaban no sólo cuando el individuo realizaba acciones motoras dirigidas a una meta, sino también cuando dicho individuo meramente observaba cómo alguien (otro chimpancé, o un humano) realizaba la misma acción. En la medida en que el

trabajo de ese conjunto de células parecía "reflejar" las acciones de otro en el cerebro del observador, recibieron el nombre de neuronas espejo.

Este descubrimiento se ratificó con experimentos específicamente diseñados para observar si las neuronas espejo se activaban ante la observación de acciones dirigidas a un objetivo (y no sólo durante su ejecución), ante la imitación (llevando a cabo acciones observadas en otros) y si estaban implicadas en la comprensión de las acciones (activándose cuando el macaco no podía ver la acción realmente, pero tenía suficientes datos para producir una representación mental de la misma, es decir, cuando podía imaginarla) (Umiltà y col., 2001). La confirmación de esa función de las neuronas espejo llevó a preguntarse si ese mismo sistema existía también en los seres humanos, lo que se ha demostrado a partir de numerosos experimentos mediante las técnicas de neuroimagen (Iacoboni y Dapretto, 2006; Iacoboni y col., 1999; Iacoboni y col., 2001; Parsons y col., 1995; Rizzolatti y Craighero, 2004). El sistema de neuronas espejo en humanos está formado por una red neural de integración sensorial-motora cortical, compuesta por una área anterior (parte rostral inferior del lóbulo parietal, sector caudal del gyrus frontal, además de la parte adyacente del córtex promotor ventral) y otra más posterior (parte rostral del lóbulo parietal inferior y sector posterior del surco temporal superior. El mayor input visual se origina en el sector posterior del surco temporal superior (Gallese y col., 2004; Iacoboni y Dapretto, 2006) (véase Figura 7).

Figura 7. Sistema fronto-parietal de las neuronas espejo (Iacoboni y Dapretto, 2006)



Una área anterior del sistema fronto-parietal del sistema de las neuronas espejo está localizada en la corteza frontal inferior, englobando el gyrus postero-inferior frontal (IFG), adyacente a la corteza ventral premotora (PMC). Una área posterior de este sistema, está localizado en la parte rostral inferior del lóbulo parietal. El mayor input visual se origina en el sector posterior del surco temporal superior

Para explicar el reconocimiento de la intencionalidad de las acciones ajenas se han llevado a cabo trabajos con resonancia magnética funcional, analizando las respuestas de los observadores ante acciones con y sin

contexto que les dieran sentido (Iacoboni y col, 2005). Los resultados mostraron la activación de ciertas regiones neurales sólo cuando los actos motores se incrustaban en acciones que tendían a una meta. La predicción de la acción y la adscripción de intenciones serían así fenómenos relacionados, con un mismo mecanismo funcional (la simulación) (Rizzolatti y Craighero, 2004). Así pues, la comprensión de las acciones humanas tendría que ver con la capacidad de simular las acciones observadas en otros (es decir, que el observador represente los estados internos de otros individuos con su propio sistema motor, cognitivo y emocional). Asimismo, se ha demostrado especificidad de activación en regiones neurales no sólo ante acciones específicas, sino también ante emociones como el dolor o la repugnancia experimentados en primera y tercera persona, localizadas en este caso en la parte anterior de la insula y el cíngulo anterior (Carr y col., 2003; Singer y col., 2004). Se ha conjeturado, además, que una arquitectura neural similar también podría proporcionar la comprensión de los estados mentales en los demás en base a la representación mental o simulación (Damasio y Meyer, 2008). Así pues, la comprensión de la intencionalidad de las acciones, estados mentales y emocionales en los demás, junto al habla, ha proporcionado a los humanos el sustrato de la cohesión grupal. Los vínculos, la familiaridad, la intimidad, es decir, esos pegamentos sociales que han favorecido en último término la flexibilidad adaptiva de los humanos (Gallese y col., 2004).

Mentalización en los trastornos psiquiátricos: el cerebro esquizofrénico como diana de estudio

La investigación en trastornos neuropsiquiátricos ha constatado marcadas anomalías en las habilidades cognitivas sociales que nutren el meollo de las tareas de mentalización. Estas alteraciones han sido investigadas en la esquizofrenia sobretodo y también en los trastornos del espectro autístico, como el síndrome de Asperger, y en otros muchos como en el síndrome de Williams, la psicopatía, el síndrome de Turner o del cromosoma X frágil y la agenesia del cuerpo calloso (Adolphs, 2003).

Neuropatología y neurodisregulación en las esquizofrenias

Las esquizofrenias son el padecimiento psiquiátrico por excelencia porque están detrás de la pérdida de la cordura y el juicio en jóvenes. Son anomalías de inicio entre la adolescencia y la segunda década de la vida, con una prevalencia del 1%, independientemente de la cultura y nivel de desarrollo (Jablensky y col., 1992). Aunque no hay diferencias en la prevalencia según el género, las mujeres tienen una edad de comienzo más tardía (Riecher-Rossler y Hafner, 2000) y el pronóstico parece ser peor en países desarrollados (Sanjuán y González, 2005). La heredabilidad se sitúa por encima del 81% en estudios de gemelos, con un riesgo de padecer la enfermedad diez veces superior en familiares de primer grado (Diez-Martin y col., 2007). Se considera a la esquizofrenia como un trastorno genético complejo debido a que no sigue un patrón de herencia mendeliana y su

estudio es difícil, entre otros motivos, por la carencia de marcadores biológicas que definan fenotipos consistentes. La clasificación internacional DSM-IV (APA, 1994) distingue varios tipos de esquizofrenia, basados en la fenomenología clínica, aunque sin una validación biológica (Craddock y col., 2007). Estudios de familiares, de gemelos y de adopción han mostrado, como se ha dicho, un importante componente genético, pero el modo de transmisión se ha revelado complejo y en interacción con el ambiente (Harrison y Weinberger, 2005). Además de la vulnerabilidad genética se suman posibles factores de riesgo como las anomalías del neurodesarrollo pre/perinatales (Murray y Lewis, 1987) y más tardíos, durante la adolescencia. Se han hecho algunos intentos de relacionar esas anomalías madurativas con algunos síntomas, como las alucinaciones auditivas secundarias, quizás, a un exceso de 'poda neuronal'. Poda neural que se produce normalmente durante épocas tempranas de la vida (Hoffman, 1999).

Las esquizofrenias tienen un curso episódico, la mejoría sintomática alcanzable con la farmacología antipsicótica puede llegar al 70% (Stroup y col., 2006), pero el déficit cognitivo que acompaña a la enfermedad puede llegar asimismo al 50-80% (Gold y Harwey, 1988). Es un trastorno altamente discapacitante (Bartolete y Mc Gorry, 2005) y de riesgo para el suicidio y la muerte prematura secundaria a la comorbilidad médica (Forum Salut Mental, 2006). El amplio rango de síntomas clínicos en los individuos que cumplen criterios diagnósticos de esquizofrenia, sugiere la afectación de múltiples sistemas cerebrales. Aunque se acepta que el hallazgo radiológico más consistente es una dilatación ventricular (Johnstone y col.

1976), también se encuentra frecuentemente una reducción de sustancia gris a nivel de lóbulo temporal (medial y superior) y prefrontal (Lawrie y Abukmeil, 1998), Estudios de neuroimagen estructural, usando medidas de 'whole-lobe' han encontrado una pérdida global de sustancia gris con una expansión ventricular en pacientes con un inicio temprano del trastorno (Rapoport y col., 1999; Rapoport y Inoff-Germain, 2000). Los análisis longitudinales observaron que la pérdida exagerada de volumen cortical prosigue a lo largo de la adolescencia (Thompson y col. 2001), con un patrón parecido al de la maduración cortical, de atrás hacia delante (Gogtay, 2007), lo que reflejaría, quizás, fallos de modulación de la poda sináptica (Sowell y col., 2001). Otros estudios longitudinales, tanto de pacientes con un inicio precoz del trastorno como de pacientes con un inicio del trastorno durante la adultez, constataron que la progresiva pérdida de sustancia gris se iniciaría durante las primeras fases de la enfermedad (Pantalis y col. 2005; Mathalon y col, 2003).

Por otra parte, tanto los hallazgos de neuroimagen como la neuropatología (ausencia de pérdida neuronal y de gliosis) van en contra de que la esquizofrenia sea una enfermedad neurodegenerativa (Sanjuán y González 2005), debido a que se ha demostrado que aquella reducción de sustancia gris cortical es debido a una pérdida del 'neuropil', ocasionada por la pérdida de la glia intersináptica, terminales axónicos, espinas dendríticas y elementos de vascularización (Selemon y Goldman-Rakic, 1999). Estudios neurofisiológicos y de neuroimagen funcional han sugerido una anormal actividad sináptica, con una alteración de la conectividad funcional (Friston,

2005), dando soporte a los modelos que postulan que las anomalías en la plasticidad sináptica podrían ser el núcleo del déficit en la esquizofrenia (Friston, 2005; Frost y col, 2004). Estudios neuroanatómicos han demostrado disfunciones en la conectividad excitatoria glutaminérgica, inhibitoria GABA (ácido gamma amino butírico) y dopaminérgica moduladora (Lewis y González, 2008). Existen datos que informan que la densidad de las espinas dendríticas y el soma de las neuronas piramidales, sobretodo del estrato 3 de la corteza están disminuidos (Kolluri y col, 2005). Estas anomalías se han encontrado en la corteza frontal dorsolateral, región prototípica afectada en la esquizofrenia, aunque no son exclusivas de esta zona cortical. Además, las espinas dendríticas se han descrito como la principal diana de las sinapsis excitatorias glutamatérgicas, mediada por los receptores N-methyl D-aspartato (Lewis y González, 2008; Moghaddam, 2003). También se ha informado sobre una alteración de la neurotransmisión inhibitoria GABA en las regiones corticales, que podrán explicar las anomalías en las oscilaciones gamma y en la desincronización del disparo de las células piramidales (Lewis y col., 2005; Lewis y González-Burgos, 2008).

En relación a la neurotransmisión dopaminérgica, se ha descrito un incremento de funcionalismo a nivel subcortical, mediado por los receptores D2, que explicarían los síntomas positivos de la enfermedad, simultáneamente con un déficit de la señal dopaminérgica en la corteza prefrontal dorsolateral, a través de los receptores D1, que darían lugar al deterioro de la función ejecutiva, como la memoria de trabajo (Weinberger,

1987). Lewis y Burgos (2008) resumen el origen y las consecuencias de las disfunciones dopaminérgicas en el córtex dorsolateral prefrontal: se da un descenso de los estímulos glutamatérgicos excitatorios en las células dopaminérgicas mesencefálicas, resultado de una hipoactividad de las células piramidales localizadas en la corteza prefrontal dorsolateral o de otras áreas corticales. Esa menor excitación produciría una hipoactividad sostenida en las células dopaminérgicas, pudiendo originar cambios morfológicos y funcionales en dichas células. Por ejemplo, se ha encontrado una reducción del tamaño del cuerpo y una disminución del número de las fibras de las células dopaminérgicas que inervan el cortex prefrontal dorsolateral. La cantidad de tirosina hidroxilasa en el núcleo de las mismas está reducida, así como el transportador de dopamina DAT en los terminales. Este descenso de inervación y de niveles de dopamina en el cortex prefrontal dorsolateral podrían conducir a una compensación, por aumento (insuficiente) de los receptores D1 de las células piramidales y/o de las neuronas GABA (Lewis y Gonzalez-Burgos, 2008).

Del conjunto de hallazgos sobre neuroregulación y la neuroplasticidad que se dan en la esquizofrenia, las anomalías en la neurotransmisión inhibitoria GABA en las regiones corticales, y las subsiguientes perturbaciones en las oscilaciones gamma y la desincronización del disparo de las células piramidales (Lewis y col., 2005; Lewis y González-Burgos, 2008) son, quizás, los fenómenos que podrían explicar en mayor medida, los déficits en la cognición social en los pacientes que la sufren (Uhlhaas y Silverstein, 2005).

Handicaps en Tareas ToM, esquizofrenia y cognición social

C. Frith (1992) propuso que la esquizofrenia debería ser comprendida como un trastorno de la representación de los estados mentales: los síntomas psicóticos serían un reflejo de la disfunción en la metarepresentación con lo que el origen de algunas características clínicas podrían ser explicables a través de déficits ToM. Hipotetizó que los síntomas positivos y negativos eran un fracaso en el reconocimiento y monitorización de las propias intenciones, además de los déficits en la atribución de intenciones, pensamientos y creencias en los demás. A partir de esta hipótesis, la asociación entre la mentalización y los síntomas psicóticos ha sido una importante fuente de estímulo para la investigación, con diversos estudios que han intentado discernir los déficits ToM asociados a los síntomas clínicos del trastorno (Brüne, 2005; Harrington y col., 2005). Con no poca controversia, por cierto, porque hay autores (Abu-Akel y Bailey, 2000), que recuerdan que los pacientes con un predominio de síntomas paranoides, utilizan por exceso el mecanismo de mentalización al atribuir intenciones, deseos y creencias a los demás. Las investigaciones se han centrado además en plantear si el deterioro en las habilidades sociales cognitivas en la esquizofrenia podían ser estables. En este sentido, se ha considerado el déficit como un rasgo definitorio: hallazgos en pacientes esquizofrénicos en fase de remisión, en esquizotípicos y en familiares de primer grado de esquizofrénicos, o cuando el deterioro precedía al desarrollo de los síntomas psicóticos (pacientes de alto riesgo para el trastorno o con un

pobre ajuste premórbido) (Chung y col., 2008; Harrington y col., 2005; Sprong y col., 2007).

Los estudios de neuroimagen han aportado información crucial al mostrar que los pacientes con esquizofrenia presentan una anormal actividad neural durante el procesamiento de tareas que implican distintas rutinas de la cognición social. Así, por ejemplo, el hallazgo más frecuentemente replicado en los estudios ToM ha sido una disfunción del córtex prefrontal medial (Brünet-Gouet y Decety, 2006). Del mismo modo, otros estudios de neuroimagen han mostrado un funcionamiento anómalo del procesamiento emocional (Fakra y col., 2008; Kohler y col., 2003; Paradiso y col., 2003) o del auto-reconocimiento facial (Kircher y col., 2007; Lee y col., 2007). En la misma línea, estudios de neuroimagen estructural han aportado información relevante, como una reducción de la sustancia gris en el cortex dorsolateral izquierdo asociado a una pobre ejecución de tareas ToM (Hirao y col., 2008), o el del grupo de Yamada y colaboradores (2007), que han mostrado una reducción de la materia gris en la corteza prefrontal medial asociado a anomalías de la atribución de las emociones. Teniendo en cuenta todo ello, parece incontrovertible que los pacientes con esquizofrenia presentan anomalías en la cognición social, aunque un aspecto que ha suscitado polémica y en estos momentos aún está por aclarar, es hasta qué punto los síntomas sólo son indicativos de la severidad y si el déficit ToM puede expresarse con independencia de los mismos.

El estudio de la cognición social es especialmente importante para aproximarse a una de las características más devastadoras de la esquizofrenia: el deterioro del funcionamiento social efectivo. Este deterioro que se manifiesta durante los primeros episodios de la enfermedad, así como en las recaídas, en los períodos de remisión o incluso durante las etapas premórbidas del trastorno (Couture y col., 2006; Davidson y col., 1999), incluye pobreza en la interacción social, particularmente en la dificultad de mantener relaciones con la familia, amigos y compañeros en el lugar de trabajo (Burns y Patrick, 2007). Se ha definido este término como la inhabilidad para cumplir con los roles sociales de ama de casa, trabajador, estudiante, esposa, miembro de la familia o amigo (Mueser y Tarrier, 1998). Representa un aspecto independiente de los síntomas positivos y negativos (Penn y col., 1997), un predictor de mala evolución (Tien y col., 1992) y aunque también esté presente en otras entidades clínicas, es una alteración particularmente severa en estos pacientes (Bellack y col., 1990; Couture y col., 2006). La clasificación internacional diagnóstica DSM-III (1980) la incluyó como una característica diagnóstica de la enfermedad, de ahí la importancia de su evaluación. Para el estudio de ensayos clínicos, la versión DSM-IV-TR (APA, 1994) ha indicado que la alteración en el funcionamiento social estaría asociada con los signos y síntomas clínicos (delirios, alucinaciones y síntomas negativos), pero separado de ellos. Otros autores han considerado que debido a que los síntomas negativos, como pobreza en el habla, el afecto aplanado, la falta de iniciativa y la pobre motivación pueden conducir a una retirada social, no

siempre resulta fácil distinguir entre los síntomas negativos persistentes y las alteraciones en el funcionamiento social (McGurk y col., 2000).

Algunas propuestas teóricas han intentado identificar los mecanismos de la cognición social que contribuyen al funcionamiento social efectivo (Adolphs, 2001; Brothers, 1990; Pihlman y col., 2003). Se ha sugerido que un rápido procesamiento de los estímulos sociales es esencial para la interacción social y en consecuencia, problemas en esta área impactan en cualquier tipo de interacción, sea con un conocido, en lazos afectivos o relaciones con compañeros. También se ha sugerido que el ajuste de la cognición social puede condicionar el funcionamiento personal más general, porque evaluar con exactitud los estímulos sociales procedentes del entorno o captar oportunidades sociales para el aprendizaje de habilidades en el trabajo o en cuestiones financieras, por ejemplo, serían un prerrequisito necesario en la mejora de las habilidades de la vida cotidiana (Couture y col., 2006). C. Frith sugirió que el trastorno cualitativo de la interacción social sería una de las claves diagnósticas de la esquizofrenia, centrando su origen en anomalías de la cognición social (Frith, 2004). En consonancia con ello, estudios recientes han indicado que distintos aspectos de la cognición social eran predictivos de una pobre competencia social en pacientes con esquizofrenia (Brüne y col., 2007). Asimismo, Penn y colaboradores (1997) destacaron la importancia del estudio de la cognición social para comprender la gravedad de la disfunción social, tanto en niños y adolescentes con alto riesgo de padecer la enfermedad.

Ajuste premórbido

Estudios epidemiológicos longitudinales de niños preesquizofrénicos (con conductas desviadas que posteriormente desarrollarían el trastorno), mostraron que existe una progresiva maladaptación social y anormalidad neurocognitiva hasta al menos la década previa al inicio de la psicosis, particularmente severa en niños varones (Foerster y col., 1991; Jones y col., 1994). Por otro lado, los datos sobre el funcionamiento premórbido en la esquizofrenia sugieren que existe una perturbación de las habilidades cognitivas y sociales necesarias para un adecuado funcionamiento durante la infancia y la adolescencia temprana. De ahí que los individuos manifiesten un comportamiento retraído y aptitudes sociales deficitarias desde etapas muy tempranas de la vida (Murray, 1992; Schenkel y col., 2005; Silverstein y col., 2002).

Se conoce desde hace mucho tiempo que un funcionamiento psicosocial pobre es un factor de riesgo para la subsiguiente aparición de la esquizofrenia y es abundante la evidencia que indica que un deterioro psicosocial previo al inicio de la psicosis está vinculado a un mal pronóstico de la enfermedad (Macbeth y col., 2008). Al menos una tercera parte de las personas afectadas de esquizofrenia o del espectro esquizofrénico, manifiestan un pobre funcionamiento social y alteraciones conductuales sutiles mucho antes de que el trastorno aparezca (Cannon y col., 1999; Hartman y col., 1984;). Asimismo, también se ha señalado que un pobre ajuste premórbido está relacionado con un inicio temprano y insidioso de la

enfermedad, una mayor severidad clínica, un mayor deterioro cognitivo, así como también con anomalías en el TAC craneal y PET cerebral (Addington y col., 2003). Finalmente, cabe reseñar que Sckenkel y col. (2005) establecieron que un pobre funcionamiento durante la infancia se podía asociar con un deterioro en habilidades mentalísticas.

Suicidio y esquizofrenia

El suicidio es una de las principales causas de muerte entre los pacientes con esquizofrenia: entre un 20% y un 40% de los pacientes ha intentado suicidarse a lo largo de su vida, mientras que los intentos que acaban en el suicidio consumado oscilan entre un 5-13% (Pompili y col., 2007). El suicidio no tiene una causa única: es el punto final de un proceso en el que se pueden identificar varios determinantes que interactúan o factores de riesgo. Los factores de riesgo de suicidio descritos en la población general son el pertenecer al sexo masculino, el vivir solo o sin la familia, alguna pérdida reciente, la comorbilidad con la sintomatología depresiva, en especial la desesperanza, así como una historia de pensamientos, gestos y actos autolíticos. Todos los trastornos mentales conllevan un riesgo aumentado de suicidio, aunque los riesgos mayores se detectan en los intentos de suicidio que alcanzan un valor 40 veces superior a lo esperado. En la depresión mayor el riesgo es aproximadamente 20 veces superior y en los trastornos psicóticos es de 10 a 15 veces más elevado (Lonnqvst 2003).

Los factores conducentes al suicidio en la esquizofrenia son similares a los de la población general, aunque algunos son característicos del trastorno. Destacan el curso grave de la enfermedad, frecuentes recaídas, una reducción del estatus funcional o un deterioro social importante y una conciencia realista (*insight*) de deterioro global (Pompili y col., 2007). Se ha informado que los intentos autolíticos a menudo ocurren durante el inicio del trastorno (Palmer y col., 2005) y los hallazgos apuntan a que los síntomas positivos exacerbados o el predominio de síntomas negativos no están ligados a un mayor riesgo de suicidio (Hawton, 2005). J. Mann (2003) señala, que la combinación de los trastornos psiquiátricos junto con la adversidad social que conllevan (pérdida de empleo, roturas afectivas, pérdida de las amistades...), incrementa el estrés y en consecuencia aumenta el riesgo de suicidio. Existen algunos estudios que demuestran una conexión entre la suicidibilidad con la falta de integración social en esquizofrenia. En esta línea, Montross y col. (2005) mostraron un mayor riesgo autolítico en pacientes aislados socialmente a lo largo la enfermedad, u otros grupos de investigadores como Modestin y col. (1992), Müller y col. (2005) y Stephens y col. (1999) informan de un mayor riesgo vinculado con un funcionamiento social pobre desde etapas premórbidas de su vida. Sin embargo, hasta el momento no se han publicado datos que hayan relacionado la suicidibilidad con anomalías en la mentalización.

Calidad de vida y esquizofrenia

El concepto de calidad de vida ha ido evolucionando a lo largo de las últimas décadas, paralelamente a los avances sanitarios, y ahora se lo considera ya como un objetivo estudiable y cuantificable. En el ámbito de la salud mental, este concepto adquiere relevancia en los años 50-60, en el marco de la desinstitutionalización, en relación a pacientes enfermos crónicos. En el año 1994, la OMS definió la calidad de vida como "la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, normas e inquietudes" (WHOQOL, 1995). Esta definición reflejó el punto de vista subjetivo, aspecto innovador que defendía que el mejor evaluador de la calidad de vida era el propio paciente. No obstante, la calidad de vida en esquizofrenia ha sido explorada a partir de dos aspectos, el bienestar subjetivo en distintas áreas de funcionamiento, diferenciada de la observable u objetiva, relacionada con la participación en actividades y relaciones interpersonales (Lehman, 1983). De este modo, los primeros estudios en esquizofrenia se centraron en el uso de parámetros objetivos, arrojando resultados de niveles bajos en la mayoría de las áreas (Lamb y Goertzel, 1977), mientras que la exploración subjetiva posterior también manifestó unos índices de calidad de vida inferiores que la población general (Bechdolf y col., 2005; Chand y col., 2004). La autoevaluación mediante cuestionarios en pacientes esquizofrénicos ha sido cuestionada en ciertos trabajos, debido a los déficit cognitivos y la falta de conciencia de trastorno que sufren algunos pacientes (Bell y col., 2007). Sin embargo,

algunos investigadores han mostrado que estas medidas pueden ser incluso más válidas que las realizadas por los clínicos (Narvaez y col., 2008).

En la literatura actual se distinguen entre los factores predictores de una pobre calidad de vida subjetiva, una menor capacidad funcional en el día a día y una elevada severidad de síntomas positivos, negativos y depresivos. Se ha descrito que cuando los síntomas psiquiátricos se han reducido, no mejoran significativamente los índices de calidad de vida, debido a la existencia de otros problemas, como las dificultades en el funcionamiento diario, la falta de contactos sociales, el desempleo y la estigmatización. Una agudeza cognitiva perturbada junto con un estatus funcional bajo (solteros, escasa relaciones sociales, poco soporte social) se ha vinculado con poca satisfacción vital, pero también cuando el nivel cognitivo se mantiene dentro de la normalidad y se asocia con una adecuada conciencia de trastorno y con síntomas de depresión (Narvaez y col., 2008). Por otro lado, se han descrito como indicadores de buena calidad de vida objetiva, el estar casado, empleado, el participar en actividades sociales, la agudeza cognitiva conservada, un mejor pronóstico de la enfermedad (Ruggeri y col., 2005) y particularmente la independencia y la autonomía personal (Palmer y col., 2002).

PLANTEAMIENTO

PLANTEAMIENTO

A lo largo de los años de trabajo como especialista en psiquiatría he visto y veo, entre los pacientes afectados de esquizofrenia, algo que les distingue de los demás: que están solos. Les es difícil encontrar amigos para tomar un refresco o charlar un rato, salir con ellos los fines de semana o encontrar pareja. Andan por ahí solos.

Durante mi período de residencia, utilicé la escala de ajuste premórbido en algunos estudios preliminares que no publiqué. Sin embargo, durante mi carrera profesional me sirvió de medida para conocer el funcionamiento de los pacientes desde épocas tempranas de sus vidas. La aplicaba de forma rutinaria y pude distinguir que había pacientes que se comportaban de modo distinto. Previo al inicio de los síntomas psicóticos, jugaban solos, se distraían solos o estaban desadaptados de su entorno. Al contrastar mi impresión clínica con los datos existentes en la literatura, ví que no estaba equivocada (Cannon y col., 1999; Murray, 1992). En base a mi aprendizaje y con la intención de explorar de forma sistematizada el funcionamiento social premórbido en estos pacientes, me propuse administrar como medida de evaluación la escala de ajuste premórbido de Cannon-Spoor (1982).

Un aspecto importante que debe reseñarse, es que la información que se recoge en el ajuste premórbido es retrospectiva. Es evidente que eso es una limitación aunque se trata de un método validado y utilizado hasta nuestros

días, en trabajos reconocidos en prestigiosas revistas internacionales (Caspi y col., 2008; MacBeth y Gumley, 2008; Rabinowitz y col., 2002). Para nuestro estudio, planteamos que la información se obtendría a través de familiares cercanos, es decir, de los padres que habitualmente son los que conviven con el paciente, complementándose la información, además con la revisión de la historia clínica.

A partir de la década de los 90 emergió el interés en relación a posibles déficits de la cognición social en la esquizofrenia. Los primeros trabajos se centraron, sobretudo, en determinar si el deterioro era dependiente de los síntomas psicóticos (Harrington y col., 2005). Sin embargo, los datos sobre un funcionamiento social perturbado en la esquizofrenia que pudiera estar vinculado a anomalías en la cognición social eran casi inexistentes. Se había publicado el trabajo de Corrigan y Toomey (1995), estudiando la relación interpersonal a través de medidas de solución de problemas y asociándola con señales de percepción social y el de Penn y col., (1996), que incluyeron una batería de tareas cognitivo-sociales - percepción social, empatía y tareas de 'social-script sequencing' -, junto con otras de funcionamiento social. En base a todas estas observaciones, decidí plantear un **estudio exploratorio** sobre posibles anomalías en la cognición social, concretamente de ToM, vinculándolo a un posible comportamiento premórbido desfavorable.

Incluimos las tareas experimentales verbales ToM de primer y segundo orden, porque eran las más usadas y reportaban datos consistentes (Doody

y col., 1998; Frith y Corcoran, 1996; Mazza y col; 1999; Pickup y Frith, 2001). Se administraron tanto las pruebas de primer como los de segundo orden, para no perder pacientes que pudieran fallar las más simples. Un aspecto importante que vale la pena reseñar de las tareas ToM verbales, es que han sido un tema de crítica en la literatura por su diseño, debido al solapamiento con otras funciones cognitivas, como la comprensión lingüística, la atención o la memoria de trabajo. Limitación que se tuvo en cuenta al incluirlas en el protocolo de investigación.

Paralelamente, introdujimos en el proyecto las medidas de severidad clínica (escala PANSS de síntomas positivos y negativos, la escala de Calgary de depresión), de funcionamiento global el eje V del DSM-IV y para el diagnóstico, la clasificación DSM IV. Además decidimos que la muestra debería reunir a pacientes en fase de estabilización clínica, para minimizar la interferencia en el rendimiento de las pruebas. Para contrastar con el grupo de pacientes con esquizofrenia, se escogió una muestra control con características socio-demográficas y nivel de escolarización similar a la población diana, pero sin patología psiquiátrica. Para facilitar la participación de estos sujetos, se optó por escoger la muestra de pacientes ingresados en el Servicio Cirugía y Traumatología del mismo hospital, afectados de una patología menor, para que no interfiriera con el rendimiento de los tests administrados.

En una primera fase, se exploró la interdependencia entre las tareas ToM de primer y segundo orden con el ajuste premórbido. De ahí surgió un

primer estudio, que presenté como Trabajo de Investigación del Doctorado en Psiquiatra y Psicología Clínica, del Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal (UAB), durante el curso académico 2003-04. No encontré ninguna asociación entre las variables mencionadas, debido a que se hizo el análisis con las puntuaciones globales de la escala Cannon-Spoor (1982). Fue al utilizar una versión modificada de la misma (Silverstein y col., 2002) cuando surgieron resultados interesantes. Esta versión modificada puntúa por estadios de la vida independientes- infancia, adolescencia temprana y adolescencia tardía- excluyendo la adultez, al considerar los autores, que durante este período las puntuaciones de la escala se elevan por pródromos de la enfermedad o incluso síntomas clínicos no diagnosticados, y no por un declive del funcionamiento premórbido. Los datos se publicaron en la *Revista de Neurología* (Duñó R, Pousa E, Miguélez M, Langohr K, Tobeña A (2008).). Ajuste premórbido vinculado al deterioro en habilidades de la teoría de la mente: estudio en pacientes esquizofrénicos estabilizados. *Revista de Neurología*; 47: 242-246).

Además, asociamos al protocolo una batería de tests neuropsicológicos, usados sistemáticamente en la literatura, como medidas de la agudeza cognitiva, de la función ejecutiva y de la memoria. Se contempló la posibilidad de determinar si variables correspondientes a la función neuropsicológica y en especial la función ejecutiva, estaban relacionadas y eran predictivas de un posible déficit en mentalización. Esta idea surgió por la proximidad que existe entre la función cognitiva social y la ejecutiva (Penn y col., 1997), y porque ésta última está bien establecido que es

defectuosa en pacientes con esquizofrenia (Golberg y Gold, 1995). Surgió bajo estas condiciones este segundo trabajo, que fue publicado en la revista *Clinical Schizophrenia and Related Psychosis* (Duñó R, Pousa E, Miguélez M, Langohr K, Tobeña A (2008). Poor premorbid adjustment and dysfunctional executive abilities predict theory of mind deficits in stabilized schizophrenia outpatients. *Clinical Schizophrenia & Related Psychosis*; 2: 205-216).

Nos planteamos además, si los pacientes con déficit en cognición social y con relaciones interpersonales pobres cometían más tentativas de suicidio, al tratarse de un grupo con un riesgo suicida elevado de manera genérica. Así que exploramos la relación, con los datos de tentativas de suicidio que habíamos recogido en el protocolo, junto con revisión de la historia clínica. Los resultados aún no están publicados, pero el manuscrito está aceptado para su publicación en la revista *Annals of the New York Academy of Sciences* (Duñó R, Pousa E, Miguélez M, Montalvo I, Suárez D, Tobeña A (2009). Suicidality connected with mentalizing anomalies in schizophrenia: a study with stabilized outpatients. *Annals of the New York Academy of Sciences* (in press)).

Finalmente, y en paralelo al desarrollo de esos estudios, nos planteamos asimismo una investigación sobre la calidad de vida en pacientes con esquizofrenia. Nos llamaba la atención, el hecho de que los pacientes pudieran autoevaluarse y conocer así, su satisfacción personal en distintas áreas de funcionamiento general. Además, también queríamos saber si tenía

alguna relación el uso de antipsicóticos de primera o segunda generación con la calidad de vida, ya que hasta el momento los resultados eran poco claros (Gerlach y col., 1999; Franz y col., 1997). Escogimos la escala de Lehman, porque contemplaba la calidad de vida subjetiva diferenciada de la objetiva. Los resultados se publicaron en la revista *The journal of nervous and mental disease* (Duñó R, Pousa E, Domènech C, Díez A, Ruíz A, Guillamat R (2001). Subjective quality of life in schizophrenic outpatients in a catalan urban site. *The journal of nervous and mental disease*; 189: 685-690).

OBJETIVOS E HIPOTESIS

OBJETIVOS

Evaluar el rendimiento en tareas ToM verbales de primer y segundo orden, en un grupo de pacientes esquizofrénicos estabilizados comparados con un grupo normativo control.

Explorar la relación entre el deterioro ToM en tareas verbales de primer y segundo orden con el ajuste premórbido.

Determinar la relación entre el rendimiento ToM y diferentes habilidades neurocognitivas: agudeza cognitiva, atención, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, función ejecutiva y aprendizaje verbal y memoria.

Establecer el peso relativo de variables predictoras de deficit ToM, incluyendo datos socio-demográficos, clínicos, neurocognitivos y respuesta al tratamiento antipsicótico.

Determinar si las anomalías de mentalización en tareas ToM en pacientes esquizofrénicos se relaciona con antecedentes de tentativas de suicidio.

Evaluar índices de calidad de vida en pacientes esquizofrénicos estabilizados.

HIPOTESIS

La muestra de esquizofrénicos estabilizados debía presentar un peor rendimiento en tareas ToM de primer y segundo orden respecto del grupo control de comparación.

Los pacientes esquizofrénicos estables con un rendimiento deficitario en tareas ToM debían presentar un peor ajuste premórbido.

Los pacientes esquizofrénicos con un pobre ajuste premórbido y con funciones ejecutivas alteradas debían mostrar un deterioro acentuado en habilidades ToM.

Los factores predictivos (sociodemográficos o neuropsicológicos) de déficit de la ToM en esquizofrenia se mostrarían asociados a un mal pronóstico clínico.

Los esquizofrénicos con déficits ToM acentuados debían presentar un riesgo incrementado de suicidio.

Los esquizofrénicos con predominio de síntomas negativos y/o tratados con antipsicóticos de primera generación, debían presentar una peor calidad de vida subjetiva.

METODOLOGIA

METODOLOGIA

La tesis está compuesta por tres trabajos cuyo tema principal es el estudio de la cognición social en pacientes esquizofrénicos. Adicionalmente, se incluye un cuarto estudio sobre esquizofrenia y calidad de vida.

La descripción detallada de las características de la muestra, de los procedimientos, de los datos clínicos, sociodemográficos y neuropsicológicos, de la cognición social y de calidad de vida, así como del análisis estadístico, se encuentran en los correspondientes artículos. Cabe destacar que se ha utilizado la misma muestra de pacientes esquizofrénicos procedentes del Hospital de Día, del Servei de Salut Mental de la Corporació Parc Taulí, para los tres primeros trabajos, ampliada a medida que progresaba el estudio. Para el cuarto trabajo se reclutó una muestra de pacientes con esquizofrenia del ámbito de consultas externas del mismo servicio.

Véase de forma esquematizada la secuencia cronológica con la que se realizó el estudio:

Cognición social y esquizofrenia

Proyecto de investigación: R. Duñó, E. Pousa, C. Cáceres, A. Ruiz

Año inicio del estudio: 2001

Ingreso de los pacientes en el Hospital de Día del Servicio de Salud Mental (Corporació Parc Taulí):

Pacientes esquizofrénicos derivados por el psiquiatra de referencia de Consultas Externas del Servicio de Salud Mental por agudización psicótica

Aprobación comité ético del hospital
Consentimiento informado

Evaluación al ingreso -R. Duñó-:

- +Recogida de datos socio-demográficos, antecedentes personales y psiquiátricos, reingresos, tentativas de suicidio, tratamientos previos, cumplimiento asistencial y farmacológico.
- +Revisión del diagnóstico psiquiátrico SCID-I
- +Escala ajuste premórbido Cannon-Spoor
- +Escala de severidad clínica: PANSS, Calgary de depresión

Evaluación al alta -R. Duñó-:

- +Escala de severidad clínica: PANSS, Calgary de depresión

5 meses después del alta del Hospital de Día, en fase de estabilización clínica:

Evaluación -R. Duñó-:

- + Escalas de severidad clínica: PANSS, Calgary de depresión
- + Escala de funcionamiento global DSM-IV eje V

Evaluación -E. Pousa-:

- +Test neuropsicológicos
- +Tareas de mentalización

--En el mismo día se administraban los cuestionarios. A los pacientes se les invitaba a desayunar y comer en el dispositivo--

Consecutivamente se incluían los pacientes del grupo control:

--Los pacientes se escogerían a partir del registro clínico informatizado del hospital--

Evaluación -R. Duñó-:

- +Escala SCL-90

Evaluación -E. Pousa-:

- +Test neuropsicológicos
- +Tareas de mentalización

Tamaño total de la muestra 130 pacientes. Se excluyeron aproximadamente la mitad (abandonos sin finalizar los cuestionarios, colaboración parcial en la cumplimentación de los mismos, cociente intelectual por debajo de 70, falta de comprensión de las tareas ToM).

Año finalización recogida de la muestra: 2004

Primer trabajo: muestra=36 pacientes esquizofrénicos, 31 controles sanos
Análisis estadístico -K. Langohr-

Duñó R, Pousa E, Miguélez M, Langohr K, Tobeña A (2008). Ajuste premórbido vinculado al deterioro en habilidades de la teoría de la mente: estudio en pacientes esquizofrénicos estabilizados. *Revista de Neurología*; 47: 242-246).

Segundo trabajo: muestra=58 pacientes esquizofrénicos, 48 controles sanos
Análisis estadístico -K. Langohr-

Duñó R, Pousa E, Miguélez M, Langohr K, Tobeña A (2008). Poor premorbid adjustment and dysfunctional executive abilities predict theory of mind deficits in stabilized schizophrenia outpatients. *Clinical Schizophrenia & Related Psychosis*; 2: 205-216

Tercer trabajo: muestra=57 pacientes esquizofrénicos
Análisis estadístico-D. Suárez-

Duñó R, Pousa E, Miguélez M, Montalvo I, Suárez D, Tobeña A (2009). Suicidality connected with mentalizing anomalies in schizophrenia: a study with stabilized outpatients. *Annals of the New York Academy of Sciences* (in press)

Calidad de vida y esquizofrenia

Proyecto de investigación: R. Duñó, E. Pousa, A. Ruiz
Aprobación comité ético del hospital
Consentimiento informado

Año inicio del estudio: 1999

Pacientes estabilizados de Consulta Externa del Servicio de Salud Mental

Evaluación -R. Duñó:
+Recogida de datos socio-demográficos, clínicos, antecedentes personales y psiquiátricos, historia de tentativas de suicidio, tratamiento farmacológico.

+Diagnóstico según DSM-IV
+Ajuste premórbido: (PAS) Escala de Cannon-Spoor, funcionamiento premórbido Escala de Strauss-Carpenter
+Escala de severidad clínica: PANSS
+Funcionamiento Global: Eje V DSM-IV
Ayuda en la autoevaluación -A. Díez:
+Calidad de vida subjetiva

Año finalización del estudio: 2000

Cuarto trabajo: muestra=36
Análisis estadístico: -R. Guillamat-

Duñó R, Pousa E, Domènech C, Díez A, Ruíz A, Guillamat R (2001). Subjective quality of life in schizophrenic outpatients in a catalan urban site. The Journal of nervous and mental disease; 189: 685-690

RESULTADOS

RESULTADOS

Artículos publicados:

1. 'Ajuste premórbido vinculado al deterioro en habilidades de la teoría de la mente: un estudio en pacientes esquizofrénicos estabilizados'.
2. 'Poor premorbid adjustment and dysfunctional executive abilities predict theory of mind deficits in stabilized schizophrenia outpatients'.
3. 'Suicidality connected with mentalizing anomalies in schizophrenia: a study with stabilized outpatients'.
4. 'Subjective quality of life in schizophrenic outpatients in a catalan urban site'.

Ajuste premórbido pobre vinculado al deterioro en habilidades de teoría de la mente: estudio en pacientes esquizofrénicos estabilizados

R. Duñó^a, E. Pousa^a, M. Miguélez^a, A. Ruiz^b, K. Langohr^{c,d}, A. Tobeña^e

AJUSTE PREMÓRBIDO POBRE VINCULADO AL DETERIORO EN HABILIDADES DE TEORÍA DE LA MENTE: ESTUDIO EN PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS ESTABILIZADOS

Resumen. Introducción. Estudios previos indican que existe un déficit en teoría de la mente (ToM) en pacientes esquizofrénicos estabilizados. En particular, se ha señalado que un ajuste premórbido pobre covaría con las anomalías en habilidades ToM detectadas en esos pacientes. Se sugiere que este déficit podría ser un marcador de rasgo para el trastorno esquizofrénico. Pacientes y métodos. El objetivo del presente estudio fue investigar el rendimiento en habilidades mentalísticas en 36 pacientes esquizofrénicos estabilizados comparados con un grupo normativo control, así como explorar la relación entre las aptitudes ToM y el ajuste premórbido en la muestra diana. El ajuste premórbido se evaluó mediante la escala de ajuste premórbido modificada de Cannon-Spoor, y las medidas ToM se obtuvieron mediante tareas experimentales verbales de primer y segundo orden. Resultados. Los pacientes esquizofrénicos presentaron peores rendimientos, significativos estadísticamente, en las tareas ToM de primer y de segundo orden, a pesar de la ausencia de diferencias entre ellos y la muestra control en la agudeza cognitiva global. Un ajuste premórbido desfavorable en áreas de funcionamiento social en los pacientes se asoció, además, a un peor rendimiento, estadísticamente significativo, en ambas tareas ToM. Conclusión. El ajuste premórbido deficiente en la esquizofrenia puede vincularse a un déficit ToM evaluable en tareas sencillas. [REV NEUROL 2008; 47: 242-6]

Palabras clave. Ajuste premórbido. Esquizofrenia. Estable. Habilidades mentalísticas. Tareas experimentales de teoría de la mente de primer orden y de segundo orden.

INTRODUCCIÓN

La habilidad de atribuir estados mentales (pensamientos, intenciones, deseos, decisiones) a los demás con el propósito de predecir y explicar su comportamiento se conoce con el nombre de teoría de la mente (ToM) [1,2]. Diversos estudios han señalado que las serias dificultades en competencia y funcionamiento social características de los pacientes esquizofrénicos derivan, probablemente, de déficit en habilidades ToM [3,4]. Puede que existan distintos patrones para explicar la aparición de anomalías ToM en la esquizofrenia. Corcoran y Frith [3] indicaron que los pacientes con síntomas negativos no alcanzan a desarrollar una ToM apropiada, por lo que probablemente inician dificultades en la relación social desde la infancia. Además, Pickup y Frith [4] sugirieron que los pacientes con esas características clínicas no serían capaces de resolver correctamente tareas ToM de primer orden muy simples en condiciones experimentales. En cambio, los pacientes esquizofrénicos con síntomas positivos, y más específicamente aquéllos con ideas delirantes paranoides, adquirirían la habilidad mentalística en su desarrollo

cognitivo, de manera que las anomalías ToM serían secundarias a la aparición de la sintomatología psicótica [5].

Por otro lado, los datos procedentes de estudios sobre el ajuste premórbido en la patología esquizofrénica sugieren que la perturbación de las habilidades cognitivas y sociales necesarias para un adecuado funcionamiento durante la infancia y la adolescencia temprana derivan de las anomalías del neurodesarrollo prototípicas de ese trastorno, de ahí que los individuos manifiesten un comportamiento retraído y aptitudes sociales deficitarias desde etapas muy tempranas de la vida [6]. Schenkel et al [7], por ejemplo, demostraron que pacientes ingresados con un pobre funcionamiento social durante la infancia presentaban déficit en tareas ToM de segundo orden, junto con síntomas clínicos de desorganización y un inicio precoz de los síntomas psicóticos.

El objetivo de este estudio fue investigar el rendimiento en tareas ToM en un grupo de pacientes esquizofrénicos estabilizados comparados con un grupo normativo control, así como explorar la relación entre el deterioro ToM en tareas experimentales verbales de primer y segundo orden con diversas medidas del ajuste premórbido. Se eligieron los pacientes en fase de remisión clínica, para minimizar así la interferencia en el rendimiento de las pruebas y cuestionarios administrados.

PACIENTES Y MÉTODOS

Muestra

Se incluyeron en el estudio 36 pacientes esquizofrénicos según criterios del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, cuarta edición (DSM-IV) [8], en remisión clínica, cinco meses después del alta clínica del hospital de día del Servicio de Psiquiatría del Hospital Parc Taulí de Sabadell (Barcelona). Fueron reclutados de forma consecutiva durante los años 2001-2004, y se excluyó a aquéllos que obtuvieron una puntuación < 70 en el cociente intelectual (CI), según la forma abreviada de la escala de inteli-

Acceptado tras revisión externa: 15.07.08.

^a Servicio de Psiquiatría. Hospital Parc Taulí. Sabadell, Barcelona. ^b Servicio de Psiquiatría. Hospital del Mar. ^c Unidad de Investigación de Farmacología. Institut Municipal d'Investigació Mèdica. ^d Departamento de Estadística y de Investigación Operativa. Universitat Politècnica de Catalunya. ^e Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal. Institut de Neurociències. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona, España.

Correspondencia: Dra. Rosó Duñó. Servicio de Psiquiatría. Hospital Parc Taulí. Parc Taulí, s/n. E-08208 Sabadell (Barcelona). Fax: +34 937 237 181. E-mail: rduno@tauli.cat

Este estudio ha contado con el apoyo financiero de la Fundació Parc Taulí.

Agradecimientos. Al Dr. Moya, ex director del Servicio de Psiquiatría, y al equipo de enfermería del Hospital de Día, R. Prats, E. Polo y J. Romero.

© 2008, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Tabla. Características sociodemográficas y de cognición general del grupo con esquizofrenia y del grupo control. Perfil clínico y ajuste premórbido del grupo con esquizofrenia.

	Esquizofrenia (n = 36)	Control (n = 31)	Test estadístico
Características sociodemográficas			
Género masculino	77,8%	74,2%	$p = 0,780$
Edad (media, DE)	33,3 (7,6)	36,3 (7,2)	$t = -1,659$; $p = 0,102$
Escolaridad			$p = 0,203$
Saben leer y escribir	0,0%	9,7%	
< 8 años	72,2%	67,7%	
> 8 años	27,8%	22,6%	
Convivencia			$p < 0,001$
Familia de origen	77,8%	19,4%	
Familia propia	16,7%	77,4%	
Solo	5,5%	3,2%	
Hijos			$p < 0,001$
Si	16,7%	77,4%	
No	83,3%	22,6%	
Actividad ocupacional			$p < 0,001$
Activo	22,8%	83,3%	
Sin empleo	28,6%	16,7%	
Incapacitado	48,6%	0,0%	
Características clínicas (media, DE)			
Edad de inicio de la enfermedad	21,5 (5,8)		
PANSS positiva (7-49)	12,6 (4,5)		
PANSS negativa (7-49)	17,0 (9,2)		
PANSS general (16-112)	33,0 (11,0)		
PANSS total (30-210)	63,0 (21,1)		
Diagnóstico DSM-IV, eje V	62,97		

gencia de Wechsler para adultos III (WAIS-III) [9]. Tampoco se evaluó a los sujetos que no firmaron el consentimiento informado, aquellos con una incapacidad física (visual o auditiva) o enfermedad médica, aguda o crónica que interfiriera la aplicación de los cuestionarios, o a los pacientes con cualquier otro diagnóstico en el eje I/II de la clasificación DSM-IV [8].

Se comparó al grupo de esquizofrenia con 31 controles: un grupo formado por pacientes ingresados en el Departamento de Cirugía y Traumatología del mismo hospital, que fueron evaluados durante el mismo período de tiempo que el grupo de esquizofrénicos y emparejados con ellos por edad, sexo y nivel de escolarización. No se incluyó a los individuos con antecedentes psiquiátricos o con presencia de psicopatología y distrés en el momento de la evaluación –según medidas del listado de comprobación de 90 síntomas (SCL-90)– [10]. Asimismo, se excluyó a aquellos con un CI < 70.

Evaluación

Evaluación psicosocial, clínica y cognición general

Para confirmar el diagnóstico de esquizofrenia, se administró la entrevista semiestructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV [11]. En el gru-

po de esquizofrenia se evaluaron el ajuste premórbido (escala de ajuste premórbido modificada de Cannon-Spoor) [12], la gravedad clínica –escala de síntomas positivos y negativos (PANSS)– [13] y el nivel de funcionamiento global (eje V del DSM-IV) [8], mientras que en el grupo control se evaluó la ausencia de psicopatología a través de la escala SCL-90 [10]. En ambos grupos se examinó el CI, con la forma abreviada WAIS-III, incluyendo los cuatro subtest: información, cubos, aritmética y claves [9], así como también los dígitos inversos (DI) (subtest del WAIS-III) [14].

Tareas de ToM

Tanto en el grupo de esquizofrenia como en el grupo control, se administraron dos tareas ToM verbales de primer orden, ‘Los cigarrillos’ [15] y ‘Sally y Anne’ [16], y dos tareas ToM de segundo orden, ‘El ladrón’ [17] y ‘El heladero’ [18]. Las tareas ToM de primer orden miden la inferencia mental de un sujeto sobre lo que otro piensa en relación con hechos reales, mientras que las de segundo orden investigan la inferencia sobre los pensamientos que un segundo sujeto tiene acerca de lo que piensa un tercero [19]. En cada tarea, los pacientes respondían a dos preguntas, la cuestión ToM (que inquiría sobre la habilidad mentalística) y la control (relacionada tan sólo con la comprensión de la historia). Cada tarea ToM se clasificó según el siguiente esquema:

- *ToM correcta* (puntuación = 1): respuesta correcta en ambas cuestiones.
- *Déficit en ToM* (puntuación = 0): fallo en la cuestión ToM y correcta la cuestión control.
- *Error de comprensión*: respuesta correcta en la cuestión ToM y fallo en la control, o fallo en las dos cuestiones. En este caso, la tarea fue omitida del análisis.

Se excluyó del estudio a los pacientes que efectuaron fallos de comprensión en más de dos tareas. Si el error de comprensión fue en una tarea de segundo orden, no se consideró ninguna de las dos tareas de segundo orden para el análisis, mientras que sí las de primer orden. De la misma manera se llevó a cabo el análisis para las tareas de primer orden.

Posteriormente, se establecieron tres categorías del rendimiento ToM para cada grupo de tareas ToM de primer orden y de segundo orden, a partir de la suma de las puntuaciones previamente obtenidas: 0 = dos tareas con puntuación 0 (déficit grave); 1 = una tarea puntuó 1 y la otra 0 (bajo rendimiento); y 2 = dos tareas con puntuación 1 (buen rendimiento).

Los cuestionarios de ajuste premórbido y clínicos se aplicaron por la psiquiatra del equipo del hospital de día (R.D.), y los test de cognición general y de ToM por la psicóloga del mismo equipo (E.P.). El estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital Parc Taulí.

Análisis de datos

Las variables sociodemográficas y las puntuaciones en las tareas ToM del grupo esquizofrenia y del grupo control se contrastaron mediante el test *t* para variables continuas y el test de Fisher para variables discontinuas no paramétricas. Las relaciones entre el ajuste premórbido y el rendimiento en tareas ToM, en el grupo de esquizofrénicos, se estudiaron mediante la prueba de Kruskal-Wallis. Los valores $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Se utilizó el paquete estadístico SPSS v. 14.0.

RESULTADOS

La tabla recoge los datos sociodemográficos y de agudeza cognitiva de pacientes y controles, así como el perfil clínico y los datos de ajuste premórbido del grupo de esquizofrénicos. Puede observarse que los pacientes presentaron graves limitaciones, en diversas medidas, al contrastarlas con el grupo

control: estatus marital, paternidad, autonomía vital y situación ocupacional. El ajuste premórbido del grupo de esquizofrenia fue pobre, empeoró desde la infancia hasta la adolescencia tardía, y alcanzó las peores puntuaciones en áreas de funcionamiento socioescolar, concretamente en el rendimiento escolar. En cuanto al perfil clínico, las puntuaciones PANSS fueron bajas en todas las subescalas, lo que indica una gravedad moderada.

En la categoría ToM de primer orden, el grupo de esquizofrenia obtuvo peores rendimientos que el grupo control ($p = 0,001$), así como también obtuvo rendimientos inferiores en la categoría ToM de segundo orden, al compararlos con el grupo control ($p = 0,006$) (Figura), a pesar de la ausencia de diferencias respecto de los controles en las medidas de agudeza cognitiva global. Finalmente, la vinculación entre un peor ajuste premórbido de los esquizofrénicos y el deterioro ToM fue significativa en áreas de funcionamiento, concretamente en aislamiento social, en ambas categorías ToM de primer orden ($\chi^2 = 6,64$; $p = 0,036$) y de segundo orden ($\chi^2 = 5,74$; $p = 0,057$). La asociación fue casi significativa entre un peor ajuste premórbido por edades y un bajo rendimiento en la categoría ToM de primer orden, como se señala, en la adolescencia temprana ($\chi^2 = 5,35$; $p = 0,069$) y la adolescencia tardía ($\chi^2 = 6,64$; $p = 0,073$). Una asociación similar se encontró entre éste y la categoría ToM de segundo orden en la adolescencia temprana ($\chi^2 = 5,6$; $p = 0,061$) y la adolescencia tardía ($\chi^2 = 4,69$; $p = 0,096$).

DISCUSIÓN

El presente estudio describe una muestra de pacientes esquizofrénicos estabilizados de larga evolución, con un CI dentro del rango normativo. Los pacientes exhibieron importantes dificultades en distintas áreas de funcionamiento interpersonal, similares a las descritas en otras muestras [20]: la mayoría de los pacientes estaban solteros, convivían con sus familias de origen, no tenían hijos y estaban sin empleo o bien discapacitados laboralmente. En cuanto al ajuste premórbido, fue pobre en la mayoría de variables y con un progresivo declive con la edad, de acuerdo, asimismo, con lo obtenido en trabajos con muestras semejantes [21].

Los pacientes esquizofrénicos rindieron peor que los controles en las tareas ToM verbales de primer y segundo orden, aunque no se diferenciaban de aquéllos con capacidad cognitiva global, lo que coincide con otras investigaciones [22]. Esos bajos rendimiento en tareas ToM se asociaron a un pobre ajuste premórbido medido en áreas de funcionamiento social y con una tendencia al bajo rendimiento medido por épocas de edad [23]. Todos estos datos sugieren que las limitaciones graves en diversas áreas de competencia psicosocial que presentaron nuestros pacientes podrían atribuirse a un déficit primario en habilidades ToM, como defienden Corcoran y Frith [3].

Cabe destacar, sin embargo, que la mayoría de trabajos refieren que los pacientes esquizofrénicos pueden resolver tareas ToM de primer orden, mientras que fallan las de segundo orden [24], un patrón que reflejaría un desarrollo normal de la cognición social previo al inicio del trastorno. El presente estudio, por el contrario, indica que hay un subgrupo de pacientes esquizo-

Tabla. Características sociodemográficas y de cognición general del grupo con esquizofrenia y del grupo control. Perfil clínico y ajuste premórbido del grupo con esquizofrenia (*cont.*).

	Esquizofrenia (n = 36)	Control (n = 31)	Test estadístico
Tipo de antipsicótico			
Atípico	60,0%		
Convencional	14,0%		
Mixto	6,0%		
Dosis equivalentes de haloperidol (mg/día)	8,7 (3,3)		
SCL-90-R ^a			
Total de síntomas positivos		28,9 (15,0)	
Índice global de gravedad		0,4 (0,3)	
Índice de distrés de síntomas positivos		1,3 (0,3)	
Años de evolución de la enfermedad	10,0 (7,9)		
Medidas cognitivas generales (media, DE)			
Cociente de inteligencia (WAIS-III)	98,5 (21,3)	104,4 (21,9)	$t = -1,1$; $p = 0,279$
Dígitos inversos (WAIS-III)	5,5 (1,9)	6,0 (1,6)	$t = -1,1$; $p = 0,283$
Ajuste premórbido (0-1) ^b (media, DE)			
Épocas de edades			
Infancia	0,239 (0,2)		
Adolescencia temprana	0,370 (0,2)		
Adolescencia tardía	0,446 (0,2)		
Áreas de funcionamiento			
Aislamiento social	0,283 (0,2)		
Relación con compañeros	0,306 (0,2)		
Rendimiento académico	0,527 (0,2)		
Adaptación escolar	0,324 (0,2)		
Relación sociosexual	0,315 (0,2)		

DE: desviación estándar; DSM-IV: *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, cuarta edición; PANSS: escala de síntomas positivos y negativos; SCL-90-R: listado de comprobación de 90 síntomas revisado; WAIS-III: escala de inteligencia de Wechsler para adultos III. ^a Datos normativos; ^b Las puntuaciones crecientes indican un peor ajuste premórbido.

frénicos que no resolvieron las tareas ToM de primer orden. Estos resultados tienen interés, en el sentido de que pueden ayudar a sustentar las conjeturas formuladas por Murray et al [6] y Pickup y Frith [4], defendiendo la existencia de un subtipo de pacientes esquizofrénicos con anomalías graves en la cognición social desde etapas premórbidas de la vida. Por otro lado, apoyarán la noción de que aquel déficit podría considerarse no sólo como un índice de gravedad clínica, sino también como un factor de vulnerabilidad para el trastorno [22].

Las limitaciones más obvias del presente estudio son el tamaño muestral relativamente pequeño, aunque se trata de un gru-

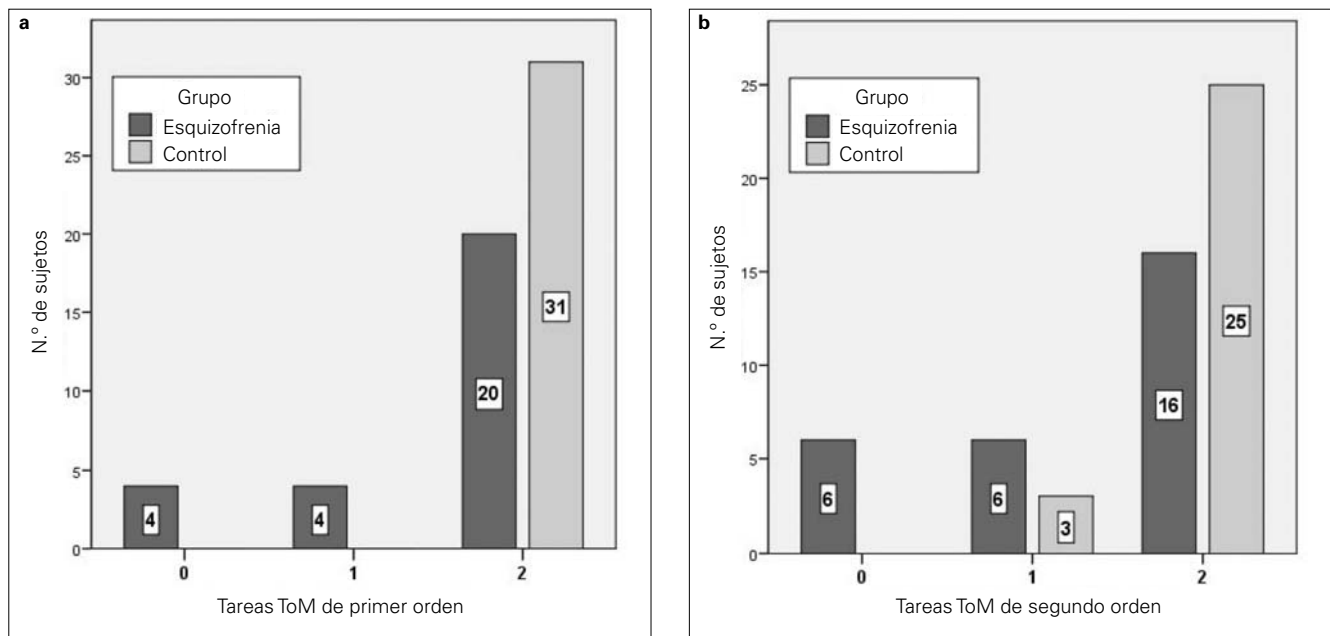


Figura. a) Comparación de tareas ToM de primer orden entre el grupo de esquizofrenia y el grupo control (prueba de Fisher, $p = 0,001$); b) Comparación de tareas ToM de segundo orden entre el grupo de esquizofrenia y el grupo control (prueba de Fisher, $p = 0,006$).

po de esquizofrénicos estabilizados bastante homogéneo en cuanto a su perfil y gravedad clínica. En segundo lugar, las tareas ToM empleadas se han utilizado ampliamente en estudios de investigación del mismo ámbito, aunque carecemos de datos

sistemáticos sobre su validez. Con todo, los resultados permiten avanzar que un pobre ajuste premórbido en la esquizofrenia puede estar vinculado a anomalías en habilidades mentalísticas evaluables mediante tareas ToM muy sencillas.

BIBLIOGRAFÍA

- Premack D, Woodruff G. Does the chimpanzee have a 'theory of mind'? *Behav Brain Sci* 1978; 4: 515-26.
- Tirapu-Ustárroz J, Pérez-Sayes G, Erekatxo-Bilbao M, Pelegrín-Valero C. ¿Qué es la teoría de la mente? *Rev Neurol* 2007; 44: 479-89.
- Corcoran R, Frith CD. Conversational conduct and the symptoms of schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry* 1996; 1: 305-18.
- Pickup G, Frith CD. Theory of mind impairments in schizophrenia: symptomatology, severity and specificity. *Psychol Med* 2001; 31: 207-20.
- Pousa E, Duñó R, Brébion G, David AS, Ruiz AI, Obiols JE. Theory of mind deficits in chronic schizophrenia: evidence for state dependence. *Psychiatry Res* 2008; 158: 1-10.
- Murray R, O'Callaghan E, Castle D, Lewis S. A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1992; 18: 319-32.
- Schenkel LS, Spaulding WD, Silverstein SM. Poor premorbid functioning and theory of mind deficit in schizophrenia: evidence of reduced context processing? *J Psychiatr Res* 2005; 39: 499-508.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4 ed. Washington DC: APA; 1994.
- Blyler CR, Gold JM, Iannone VN, Buchanan RW. Short form of the WAIS-III for use with patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2000; 46: 209-15.
- Martínez-Azumendi O, Fernández-Gómez C, Beitia-Fernández M. Factorial variance of the SCL-90-R in a Spanish out-patient psychiatric sample. *Actas Esp Psiquiatr* 2001; 29: 95-102.
- Williams JB, Gibbon M, First MB, Spitzer RL, Davies M, Borus J, et al. The structured clinical interview for DSM-III-R (SCID). II. Multi-site test-retest reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 630-6.
- Silverstein ML, Mavrolefteros G, Close D. Premorbid adjustment and neuropsychological performance in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2002; 28: 157-65.
- Kay SR, Fiszbein LA, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261-76.
- Wechsler D. Escala de inteligencia Wechsler para adultos. WAIS III. Madrid: TEA; 1999.
- Happé F. An advanced test of theory of mind: understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped and normal children and adults. *J Autism Dev Disord* 1994; 24: 129-54.
- Baron-Cohen S, Leslie A, Frith U. Does the autistic child have a 'theory of mind'? *Cognition* 1985; 21: 37-46.
- Happé F, Frith U. Theory of mind in autism. In Schopler E, Mesiboy G, eds. *Learning and cognition in autism*. New York: Plenum Press; 1994.
- Baron-Cohen S. The autistic child's theory of mind: a case of specific developmental delay. *J Child Psychol Psychiatry* 1989; 30: 285-97.
- Obiols J, Pousa E. La teoría de la mente como módulo cerebral evolutivo. La profecía de Darwin. Barcelona: Ars Medica; 2004. p. 105-14.
- Holley JM, Candela SF. Interpersonal functioning in schizophrenia. In Millon T, Blaney P, Davis R, eds. *Oxford textbook of psychopathology*. Oxford: Oxford University Press; 1999. p. 311-38.
- Foerster A, Lewis SW, Owen MJ, Murray RM. Premorbid adjustment and personality in psychosis. Effects of sex and diagnosis. *Br J Psychiatry* 1991; 158: 171-6.
- Sprong M, Schothorst P, Vos E, Hox J, Van Engeland H. Meta-analysis. Theory of mind in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2007; 191: 5-13.
- Duñó R, Pousa E, Miguélez M, Palao D, Langhor K, Tobeña A. Poor premorbid adjustment and dysfunctional executive abilities predict theory of mind deficits in stabilized schizophrenic outpatients. *Clinical Schizophrenia and Related Psychosis* 2008 [in press].
- Harrington L, Siegert RJ, Mc Clure J. Theory of mind in schizophrenia: a critical review. *Cogn Neuropsychiatry* 2005; 10: 249-56.

*POOR PREMORBID ADJUSTMENT LINKED TO DETERIORATION IN THEORY
OF MIND SKILLS: A STUDY IN STABILISED SCHIZOPHRENIC PATIENTS*

Summary. Introduction. *Previous studies suggest that there is a deficit in theory of mind (ToM) in stabilised schizophrenic patients. More specifically, it has been claimed that poor premorbid adjustment covaries with the abnormalities in ToM skills detected in such patients. It has also been suggested that this deficit could be a trait marker for schizophrenic disorders.* Patients and methods. *The aim of this study was to examine the performance in mentalistic skills in 36 stabilised schizophrenic patients in comparison to a standard control group. We also sought to examine the relation between ToM skills and premorbid adjustment in our target sample. Premorbid adjustment was evaluated using the modified Cannon-Spoor premorbid adjustment scale, and ToM measurements were obtained by means of first- and second-order verbal experimental tasks.* Results. *Schizophrenic patients presented statistically significant poorer performances in first- and second-order ToM tasks, although no differences were observed between these patients and the control sample as regards overall cognitive acuity. Poor premorbid adjustment in areas of social functioning in the patients was also associated with statistically significant poorer performance in both ToM tasks.* Conclusions. *Deficient premorbid adjustment in schizophrenia may be linked to a ToM deficit that can be assessed with simple tasks.* [REV NEUROL 2008; 47: 242-6]

Key words. *First- and second-order theory of mind experimental tasks. Mentalistic skills. Premorbid adjustment. Schizophrenia. Stable.*

Poor Premorbid Adjustment and Dysfunctional Executive Abilities Predict Theory of Mind Deficits in Stabilized Schizophrenic Outpatients

Rosó Duñó¹, Esther Pousa¹, Monica Miguez¹, Klaus Langohr^{2,3},
Diego Palao¹, Adolf Tobeña⁴

Abstract

Deficits in Theory of Mind (ToM) have been demonstrated in schizophrenia. The present study explored the relationship between ToM deficits, poor premorbid adjustment, and executive dysfunction in a sample of fifty-eight stabilized schizophrenic outpatients in contrast to a normative control group. Ordinal regression analysis revealed an association between deficits in both first- and second-order ToM tasks and poor social premorbid adjustment. In addition, deficits in first-order tasks showed an association with a low performance on the Trail Making Test B, while deficits in second-order tasks were related to male gender, a low performance on Block Design, and clozapine treatment. The R-square values amounted to 0.300 and 0.657, respectively. Years of illness evolution, the symptoms on the PANSS scale and *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)* diagnostic subtype were not significantly associated with first- or second-order ToM tasks. Results of this study define a homogeneous phenotypic subgroup of schizophrenia patients, characterized by poor prognostic outcome factors, together with deficits in ToM and dysfunctional executive capacities with a visuo-perceptual component. These deficits could explain social functioning impairment in patients' daily routine.

Key Words: Schizophrenia, Premorbid Adjustment, Theory of Mind, Executive Abilities

¹ Psychiatry Department, Parc Taulí Hospital, Barcelona, Spain

² Pharmacology Research Unit, Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Barcelona, Spain

³ Department of Statistics and Operations Research, Technical University of Catalonia, Barcelona, Spain

⁴ Department of Psychiatry and Forensic Medicine, Institute of Neurosciences, Autonomous University of Barcelona, Spain

Address for correspondence: Rosó Duñó, Psychiatry Department, Parc Taulí Hospital, Parc Taulí S/N, 08208 Sabadell, Barcelona, Spain
Phone: 003493 7231010, x22018; Fax: 003493 7237181;
E-mail: rduno@tauli.cat

Submitted: September 18, 2007; Revised: March 13, 2008;
Accepted: April 25, 2008

Introduction

Patients with schizophrenia show striking deficits in many areas of social functioning, which may derive from anomalies in social cognition (1). Social cognition has been defined as the ability to construct representations of the relation between oneself and others and to use those representations flexibly to guide social behavior (2). A series of recent studies with schizophrenic samples has shown that such patients present impaired performance in Theory of Mind (ToM) tasks (3-5), a particular attribute of social cognition. ToM, as defined by Premack and Woodruff (6), refers to the ability of attributing mental states (desires, intentions) to others in order to predict, anticipate and explain their be-

havior; attributions that include the possibility of holding false beliefs (7). ToM deficits in schizophrenia often appear in the most severely affected individuals (8) and are not restricted to the acute phase of the psychotic illness (9). ToM is usually explored by means of experimental false-belief tasks, the most common being first- and second-order ToM tasks or even more complex ones (10).

There is mounting evidence that a deficit in social cognition may reflect a core feature of schizophrenia-spectrum disorder. In this respect, Janssen et al. (11) reported a poor performance on ToM tasks in first-degree relatives of patients with schizophrenia. Similarly, Langdon and Coltheart (12) and Pickup (13) found ToM deficits in nonclinical adults scoring high in schizotypy. In the same way, Pilowsky et al. (14) found that ToM tasks were impaired in childhood-onset schizophrenia, and these findings have been also documented by Schenkel et al. (15) among inpatients with poor childhood premorbid adjustment. A recent meta-analysis concluded that schizophrenic patients in remission show impairment in ToM, favoring the notion that mentalizing represents a possible trait marker in the illness (16).

Schizophrenia patients exhibit widespread deficits in many domains that range from abnormalities in basic sensory registration and processing to impairments in higher cognitive operations, such as sustained attention, processing speed, executive functioning and social cues interpretation (17, 18). Current theories of schizophrenia emphasize that core aspects of the pathophysiology are due to deficits in different levels of organization of perceptual systems, from concurrent sensorial inputs to consequent impairment in the generation of coherent cognitive activity. Finally, these deficits could underlie disruption of real life functioning (19). Heterogeneities in these perceptual organization anomalies in schizophrenia have been related to the illness subtype. Thus, patients with poor premorbid social histories and poor prognosis show a defective performance in these measures (19). Recent evidence has linked perceptual organization abnormalities with social cognition impairment in schizophrenia patients. In this line, Schenkel et al. (15) reported that the degree of ToM impairment in schizophrenia patients was associated with poor performance on context-processing tasks. Similarly, Uhlhaas et al. (20) found that impaired performance on ToM tasks was associated with dysfunctional visual-context processing. However, few investigations have examined the relationship between ToM deficits and executive functioning anomalies in schizophrenia patients with poor premorbid adjustment.

The first aim of the present study was to evaluate whether first- and second-order ToM deficits in stabilized schizophrenic outpatients were associated with poor premorbid adjustment across different age epochs. A second aim consisted of exploring the relationships between ToM perfor-

mance and several basic to more complex neurocognitive abilities. Finally, we attempted to establish the relative weight of several variables at predicting ToM deficits including poor premorbid functioning, demographic and clinical data, response to antipsychotic treatment, as well as neurocognitive abilities. In line with the evidence reviewed above, it was hypothesized that an impaired ToM would significantly contribute to difficulties in social functioning together with neurocognitive and poor clinical prognostic factors.

Method

Fifty-eight schizophrenic patients according to the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)* (21) criteria were recruited for the study in a consecutive fashion during the years 2001–2005. The sample included forty-one males and seventeen females, with a mean age of 31.4 years (standard deviation [SD]=8.1). Sociodemographic and clinical characteristics are described in Table 1. Symptom severity (positive symptoms, negative symptoms and general psychopathology) was assessed with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (22). Extrapyramidal symptoms were scored with a subscale of neurological effects of the Scale of Extrapyramidal Symptoms (23). Clozapine treatment was prescribed only to patients who met the criteria for antipsychotic treatment resistance (24).

Subjects who did not give their consent to participate, and those patients with a physical disability (visual or auditory) limiting the application of the tests, a neurological disease, or another chronic or acute condition that could interfere with cognitive performance, were not considered for recruitment. Nor were patients with an additional *DSM-IV* (21) diagnosis on Axis I/II. Participants showing an IQ below 70 were excluded from the study (25). All subjects were on clinical remission at five months of discharge from the Day Hospital of the Department of Psychiatry of the Parc Taulí Hospital. This facility manages a population of 400,000 inhabitants of the semi-urban area of Sabadell (Barcelona) and is part of a University General Hospital with five hundred beds.

The schizophrenic group was compared to a control group of forty-eight patients with no psychiatric diagnosis who had been admitted to the Orthopedics and Surgery Department of the same hospital. The control subjects were recruited at the same time as the group with schizophrenia and were matched by sex, age and educational level. The exclusion criteria for this control group included a history of psychiatric disorders, the presence of psychopathology and distress at the time of the evaluation according to the three global indices of the Symptom Checklist-90-Revised scale (SCL-90-R) (Positive Symptom Total, Global Severity Index, Positive Symptom Distress Index) (26), the medical pre-

scription of psychoactive drugs and an IQ score below 70. Sociodemographic factors and medical diagnosis according to the *International Classification of Diseases (ICD-10)* classification (27) of this group are described in Table 1.

Assessment

Premorbid Adjustment Evaluation

The Premorbid Adjustment Scale (PAS) (28) is a 14-item rating scale that assesses sociability and withdrawal, peer relationship, adaptation to school and scholastic performance for three life stages (childhood, up to age 11; early adolescence, 12–15 years of age; late adolescence, 16–18 years of age), as well as social-sexual aspects of life after age 11. The adulthood stage (up to age 19) was excluded from our analysis in order to avoid spurious high scores due to prodromal symptoms (29). The fifth PAS nonspecific section (premorbid educational, occupational and social functioning, as well as energy level) was not considered for analysis in the present study. This information was gathered in retrospect through interviews with close relatives who had lived with the patients up to their adulthood. Final scores were completed on the basis of all available data from the clinical records. The PAS (28) was applied by the expert staff psychiatrist of the Day Hospital (R.D.) blind to ToM and neuropsychological tasks and trained at PAS administration.

Theory of Mind Tasks

A total of four Theory of Mind false belief tasks were used for ToM assessment: two first-order tasks (The Cigarettes [30] and Sally and Anne [31]), and two second-order tasks (The Burglar [32] and The Ice-Cream Van [33]). First-order tasks measure the recognition of a story character's false belief about the world, whereas second-order tasks investigate the understanding of the beliefs of a story character about another story character's thoughts (8). Stories were read aloud by the examiner and subjects were asked to listen and subsequently answer two questions. The first question had to be answered on the basis of the mental state of one of the characters (ToM question) and concerned that character's false belief within the situation. The second question (control question) reflected the subject's comprehension of the story. These tasks were rated according to the following schema:

- Correct ToM (task score=1): correct answer in both ToM and control questions.
- ToM deficit (task score=0): failure in ToM question and correct answer in control question.
- Comprehension error: correct answer in ToM question and failure in control question, or failure in both questions. Tasks in this category were omitted from the analysis.

Patients were excluded from the study if they showed comprehension errors in more than two ToM tasks. If the comprehension error was in a second-order ToM task, none of the second-order ToM tasks were considered for analysis, while first-order ones were. This was the same when comprehension errors appeared in first-order ToM tasks.

Subsequently, three categorical subgroups of ToM performance were established for both first- and second-order tasks by adding up scores previously obtained as follows: 0=two tasks with scores of 0 (severe ToM deficit); 1=one task scoring 1 and the other scoring 0 (low ToM performance); 2=score of 1 in both tasks (good ToM performance).

Neurocognitive Evaluation

In order to efficiently analyze the cognitive functioning tests, variables were grouped into cognitive domains, from basic to high level of cognitive processes according to Nuechterlein et al. (34). These domains were: Attention (Digit Span Forward) (35), Speed Processing (Trail Making Test A [TMT-A]) (36), Working Memory (Digit Span Backward) (35), Executive Functions (Stroop Color-Word [37], Trail Making Test B [TMT-B] [36], Block Design [35]) and Verbal Learning and Memory (California Verbal Learning Test) (38).

The Intelligence Quotient was examined through the abbreviated form of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III), which included the following four subtests of the complete WAIS-III: information, block design, arithmetic, and digit symbol (24).

All study subjects were administered experimental ToM tasks and a comprehensive neuropsychological assessment by a psychometrist trained in standardized assessment and scoring procedures (E.P.).

Statistical Analysis

Sociodemographic characteristics of schizophrenia patients and subjects of the control group were compared by means of either the χ^2 -test (for categorical variables) or the t-test (for age). Among the schizophrenia patients, the relationship between premorbid adjustment during childhood and both early and late adolescence, on one hand, and the performance on both first- and second-order ToM tasks, on the other hand, was examined. For this purpose, the median values of premorbid adjustment of patients of category 2 ToM performance were compared separately with those of categories 1 and 0 using the nonparametric Wilcoxon test. The same test was applied to compare the neuropsychological test scores among the study subjects. For this analysis, schizophrenia patients of category 2 ToM performance were compared separately with those of categories 0 and 1, as well as with control subjects.

Moreover, ordinal regression models were employed to

Table 1 Sociodemographic and Clinical Characteristics of Study Cohort			
	Schizophrenia Group (N=58)	Control Group (N=48)	p-Value
Sociodemographic Characteristics			
Males	41 (70.7%)	36 (75.0%)	$\chi^2=0.246; p=0.620$
Age (SD)	31.4 (8.1)	33.9 (8.6)	$t= -1.518; p=0.132$
Years of education:			$\chi^2=0.302; p=0.583$
≤8 years	42 (72.4%)	37 (77.1%)	
>8 years	16 (27.6%)	11 (22.9%)	
Marital status:			$\chi^2=33.331; p<0.001$
Single	47 (81.0%)	14 (29.2%)	
Couple	5 (8.6%)	27 (56.3%)	
Separated	6 (10.3%)	6 (12.5%)	
Widow	0	1 (2.1%)	
Living with own family	15 (25.9%)	35 (72.9%)	$\chi^2=23.336; p<0.001$
Children	8 (13.8%)	26 (54.2%)	$\chi^2=19.650; p<0.001$
Employed	12 (20.7%)	41 (85.4%)	$\chi^2=44.014; p<0.001$
Clinical Measures			
Age of illness onset (SD)	21.6 (4.9)		
Psychiatric diagnosis (DSM-IV):			
Paranoid schizophrenia	39 (67.2%)		
Disorganized schizophrenia	5 (8.6%)		
Undifferentiated schizophrenia	2 (3.4%)		
Residual schizophrenia	1 (1.7%)		
Schizophreniform disorder	6 (10.3%)		
Schizoaffective disorder	5 (8.6%)		
Global activity (DSM-IV) (SD)	61.6 (11.7)		
SCL-90-R*:			
Positive Symptom Total (SD)		24.9 (11.2)	
Global Severity Index (SD)		0.27 (0.12)	
Positive Symptom Distress Index (SD)		1.19 (0.20)	
PANSS:			
Positive (SD)	11.7 (4.2)		
Negative (SD)	17.3 (9.6)		
General (SD)	31.7 (9.4)		
Total (SD)	60.9 (19.1)		

—continued

Table 1 Sociodemographic and Clinical Characteristics of Study Cohort			
	Schizophrenia Group (N=58)	Control Group (N=48)	p-Value
Clinical Measures (continued)			
Years of illness evolution (SD)	9.6 (7.7)		
Drugs:			
Mean dose haloperidol (mg/day) (SD)	8.7 (7.3)		
Conventional antipsychotic	14 (24.1%)		
Atypical antipsychotic	35 (60.3%)		
Mixed antipsychotic	6 (10.3%)		
Clozapine [†]	17 (29.3%)		
Anticholinergic	8 (13.8%)		
Antidepressant	15 (25.9%)		
UKU scale:			
0	24 (41.4%)		
1	20 (34.5%)		
2	6 (10.3%)		
3	6 (10.3%)		
4	1 (1.7%)		
8	1 (1.7%)		
Medical diagnosis (ICD-10)			
Surgery department:		24	
Pneumothorax		6 (25.0%)	
Appendicitis		5 (20.8%)	
Diverticular disease		9 (37.5%)	
Cholelithiasis		4 (16.7%)	
Orthopedic surgery department:		24	
Degenerative disc disease		10 (41.7%)	
Fracture of rotula		3 (12.5%)	
Complicated fracture of radius/cubita		2 (8.3%)	
Complicated rupture of knee ligament		4 (16.7%)	
Fracture-dislocation of maleolar		2 (8.3%)	
Dislocation temporomandibular		3 (12.5%)	
Results are presented as mean (standard deviation [SD]) in case of continuous variables and as frequency (%) in case of categorical variables.			
*Mean normative values: Positive Symptom Total, 25.32 (SD: 14.3);			
Global Severity Index, 0.51 (SD: 0.36); Positive Symptom Distress Index, 1.75 (SD: 0.48)			
†Percentage of patients on clozapine from the total on atypical antipsychotics			
DSM-IV=Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition;			
SDL-90-R=Symptom Checklist-90-Revised; PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale;			
ICD-10=International Classification of Diseases			

analyze the association between the results of first-order and second-order ToM tasks with sociodemographic variables, premorbid adjustment and neuropsychological test scores. Starting with regression models including gender and the PAS for social isolation, further explanatory variables included in the model were those that significantly improved the model fit and yielded maximum R-square values. Several link functions for ordinal regression models were considered and those that yielded maximum R-square values were chosen. Finally, it was proved that the models for first- and second-order ToM tasks held the model assumption of parallel lines (39). Statistical analysis was performed with the statistical software packages R, v. 2.4.0 “exact RankTest” (40) and SPSS, version 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). P-values below 0.05 were considered statistically significant. In case of multiple comparisons, the Bonferroni correction was considered.

Results

ToM and Premorbid Adjustment

Retrospective median scores of the premorbid adjustment across age epochs and their relation with the performance on first- and second-order ToM tasks in the schizophrenia group are presented in Table 2. In general, ToM performance was worse than the more impaired premorbid

adjustment. The median scores of premorbid adjustment increased over the years in all three categories (for both first- and second-order tasks). Concerning first-order ToM tasks, significant differences were found between ToM performance categories 2 and 0. Regarding second-order ToM tasks, differences were found between category 2 and both categories 1 and 0 (see Figure 1).

ToM and Neurocognition

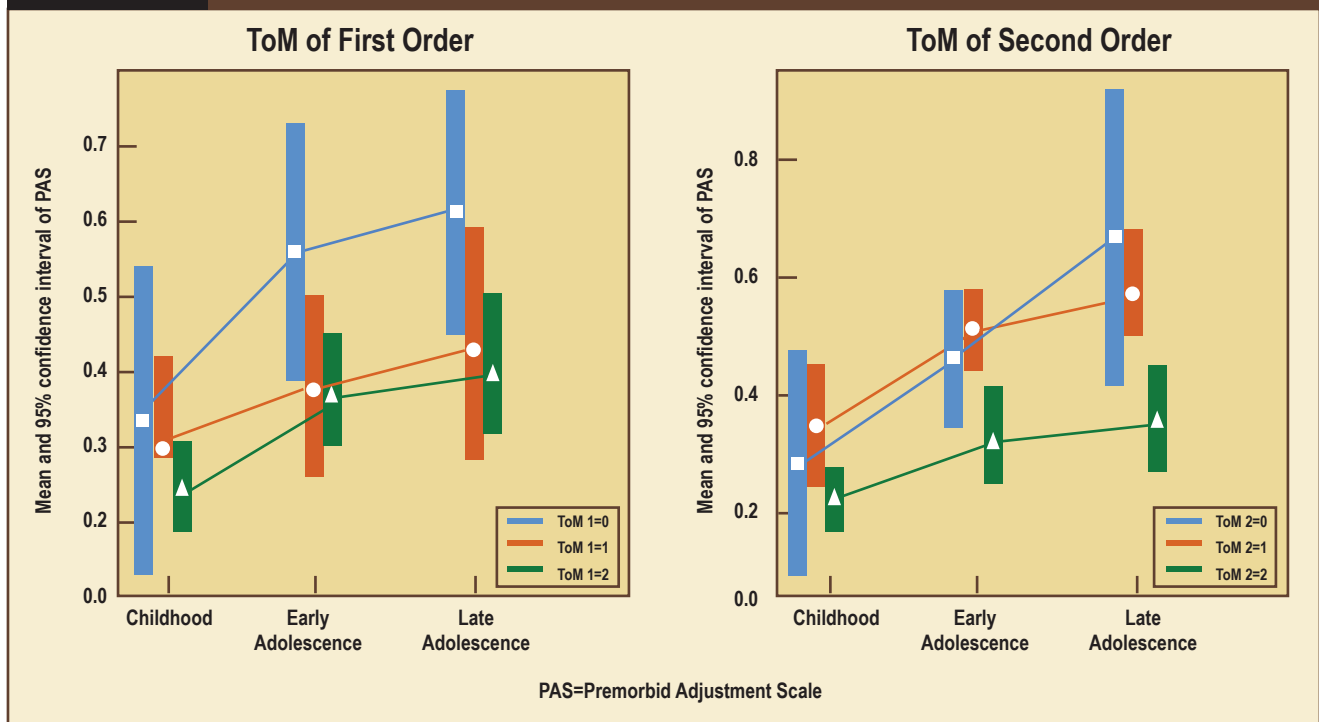
Median scores of the neurocognitive tests among schizophrenic patients and controls and their relation with first- and second-order ToM tasks are shown in Tables 3A and 3B, respectively. In both first- and second-order tasks a significant difference was revealed between category 2 schizophrenic patients and controls with regards to TMT-A. Concerning the schizophrenia groups for first-order ToM tasks, the median scores of categories 2 and 1 were higher than category 0. Using p-values of 0.017 as critical values for statistical significance, subjects of category 2 obtained higher scores only than those of category 0 with respect to TMT-A, Stroop Color-Word and TMT-B. Regarding second-order ToM tasks, the median scores of category 2 patients were better than categories 1 and 0. Category 2 patients showed a significantly better performance than those of category 1 with respect to TMT-A, Block Design and Free Immediate Recall. Furthermore, category 2 patients obtained higher

Table 2	Premorbid Adjustment Scale (PAS) Scores for Each Epoch by Category Grouping on the ToM Tasks				
	First-Order ToM Task			Pairwise Comparisons*	
	0 (N=6)	1 (N=6)	2 (N=39)	0 vs. 2	1 vs. 2
Childhood	0.36 (0.12–0.62)	0.33 (0.17–0.42)	0.27 (0.00–0.58)	W=144.5 p=0.308	W=139.5 p=0.396
Early adolescence	0.52 (0.37–0.83)	0.40 (0.20–0.50)	0.40 (0.00–0.87)	W=172.5 p=0.029	W=111.5 p=0.993
Late adolescence	0.57 (0.47–0.90)	0.43 (0.26–0.55)	0.40 (0.06–1.00)	W=169 p=0.015*	W=103.5 p=0.531
	Second-Order ToM Task			Pairwise Comparisons*	
	0 (N=6)	1 (N=14)	2 (N=32)	0 vs. 2	1 vs. 2
Childhood	0.27 (0.12–0.50)	0.40 (0.04–0.58)	0.21 (0.00–0.58)	W=105 p=0.636	W=314.5 p=0.016*
Early adolescence	0.47 (0.33–0.60)	0.52 (0.37–0.83)	0.32 (0.00–0.87)	W=136 p=0.050	W=343 p<0.001*
Late adolescence	0.68 (0.30–1.00)	0.55 (0.43–0.90)	0.33 (0.06–0.86)	W=142.5 p=0.006*	W=323 p<0.001*

PAS scores are presented as medians (range). Higher scores indicate worse premorbid adjustment.
*Bonferroni correction for two simultaneous tests per epoch: p-values <0.05/2=0.025 are considered statistically significant.

Figure 1

First- and Second-Order ToM Task Scores by Subgroups by Life Stages



scores than category 0 on Block Design, almost reaching statistical significance.

Ordinal Regression Model for ToM

Tables 4 and 5 show the variables included in the ordinal regression models for first- and second-order ToM tasks, respectively. The negative sign of the regression coefficients corresponding to premorbid adjustment (PAS Social Isolation) in both models indicates a negative relationship between that variable and the outcome. That is, ToM deficits were associated with poor premorbid adjustment. Concerning first-order ToM tasks, deficits also were related to a poor performance on the TMT-B. In contrast, the test that showed the highest significant association with second-order ToM tasks was the Block Design. In addition, significant gender differences and an effect of clozapine treatment were found. Specifically, male patients, as well as those taking clozapine, had higher probabilities of presenting ToM deficits. Regarding the goodness-of-fit of both regression models, the relatively high percentages of correct classification by the models (83.7% and 84.3%, respectively) indicate a satisfying model fit in both cases. Moreover, Nagelkerke's R-square amounted to 0.300 and 0.657, respectively, implying that deficits shown by the second-order task can be predicted more accurately by the variables considered in this study. Years of illness evolution, symptoms of the PANSS, and diagnostic subtype according to *DSM-IV* were not significantly associated with first- or second-order ToM tasks.

Discussion

The present study confirmed that one of the most important characteristics of schizophrenia, poor social functioning, is related to deficits in social cognition abilities (1, 41, 42). Furthermore, the study identified a subgroup of patients with poor prognostic clinical features who presented different degrees of deficit severity in social cognition and in executive capacities with a visuo-perceptual component.

Cohering with mainstream findings in schizophrenia, the present sample of stabilized outpatients exhibited difficulties across diverse interpersonal functions in contrast to normative controls: they were mainly single, with no children, living with their parents, and either unemployed or disabled (43). When the interdependence between ToM tasks and premorbid adjustment was explored, lower scores on first- and second-order ToM tasks were associated with a general tendency to show a worse premorbid functioning from infancy through adolescence. Declining premorbid adjustment across age epochs in which full-blown schizophrenia symptoms appear has been found in other studies (44, 45). Schenkel et al. (15) reported an association between poor premorbid adjustment, measured as quality of peer relationships during childhood, and ToM deficits in a sample of schizophrenic inpatients. These data suggest that problems in social cognition and interpersonal functioning may start during infancy in subjects who will develop schizophrenia later on. In our patients, second-order ToM tasks were more discriminative than first-order ones in re-

Table 3A Neuropsychological Test Scores among Schizophrenia Patients and Controls and Relation with First-Order ToM Tasks

	ToM of First Order			Controls (N=48)	Pairwise Comparisons*		
	0 (N=6)	1 (N=6)	2 (N=39)		0 vs. 2	1 vs. 2	2 vs. Controls
General Abilities:							
Intelligence Quotient	94.9 (77–103)	89.4 (73–143)	93.5 (69–158)	102.0 (72–154)	W=101.5 p=0.618	W=106.5 p=0.738	W=723.5 p=0.070
Attention:							
Digit Span Forward	8.0 (6–9)	8.5 (6–10)	8.0 (4–13)	9.0 (6–13)	W=110.5 p=0.841	W=128 p=0.731	W=679 p=0.026
Speed of Processing:							
Trail Making Test A	50.0 (36–57)	45.0 (36–109)	36.0 (17–82)	28.5 (14–60)	W=196 p=0.006*	W=150.5 p=0.049	W=1327.5 p=0.001*
Working Memory:							
Digit Span Backward	4.5 (2–7)	6.0 (4–9)	6.0 (2–11)	5.0 (2–9)	W=69.5 p=0.112	W=125 p=0.808	W=1026 p=0.439
Executive Function:							
Stroop Color-Word	24.0 (16–41)	42.0 (8–57)	35.0 (22–64)	42.0 (10–76)	W=43.5 p=0.013*	W=145.5 p=0.293	W=609 p=0.012
Trail Making Test B	151.5 (104–210)	78.0 (71–252)	85.0 (41–266)	81.0 (43–157)	W=211.5 p=0.001*	W=101.5 p=0.893	W=1074 p=0.241
Block Design	38.0 (19–56)	43.5 (22–52)	41.0 (12–64)	46.0 (24–64)	W=91 p=0.399	W=101.5 p=0.619	W=837.5 p=0.403
Verbal Learning and Memory:							
Total Recall A1–A5	33.5 (22–49)	47.0 (29–61)	43.0 (14–72)	44.0 (22–64)	W=58.5 p=0.050	W=116 p=0.980	W=887 p=0.679
Free Immediate Recall	6.0 (5–12)	10.5 (3–15)	10.0 (3–15)	10.0 (3–15)	W=68 p=0.102	W=131 p=0.651	W=822 p=0.331

Results are presented as median scores (range). Pairwise comparisons of median scores were carried out with the Wilcoxon test. *Bonferroni correction for three simultaneous tests per test score: p-values <0.05/3=0.017 are considered statistically significant.

lation with poor premorbid adjustment across the different age epochs, thus indicating that these tasks could be more suited to assess mentalistic abilities in schizophrenia. First-order ToM tasks were originally designed for children, though afterwards more complex versions were created for schizophrenic adults (46). Despite the higher sensitivity of second-order ToM tasks, a schizophrenic subgroup with low performance in first-order ToM tasks, in parallel with a poor premorbid adjustment, also was found in our study. Such a subgroup may be formed by a particular profile of autistic-like patients characterized by a severe deficit in social cognition and extreme disruption of social functioning from early life periods. This agrees with Pickup and Frith's (47) data indicating the existence of a developmental course subtype of schizophrenia presenting severe deficits in social

cognition in a premorbid stage. In general, we suggest that ToM deficits shown by the profile of patients identified in the present study may be trait-like, taking into account that in other subgroups of patients mentalizing impairments may be found only in relation to particular symptoms (48).

Concerning neurocognitive tests, when the schizophrenic subgroup with good performance on ToM tasks was compared with controls, only psychomotor speed measures distinguished between them. This indicates that neuropsychological functions were quite preserved in this subgroup. In addition, our data add weight to the idea that a reduction in psychomotor speed does not preclude good social inferences. This is further supported by Schenkel et al. (15), who found no significant associations between speed processing and second-order ToM tasks deficits in a schizophrenia sample.

Table 3B Neuropsychological Test Scores among Schizophrenia Patients and Controls and Relation with Second-Order ToM Tasks

	ToM of Second Order			Controls (N=48)	Pairwise Comparisons*		
	0 (N=6)	1 (N=14)	2 (N=32)		0 vs. 2	1 vs. 2	2 vs. Controls
General Abilities:							
Intelligence Quotient	84.3 (77–103)	83.0 (70–143)	100.4 (73–158)	102.0 (72–154)	W=50.5 p=0.069	W=132 p=0.027	W=717 p=0.620
Attention:							
Digit Span Forward	8.0 (6–10)	7.0 (5–13)	8.0 (4–13)	9.0 (6–13)	W=81 p=0.556	W=180.5 p=0.298	W=634.5 p=0.184
Speed of Processing:							
Trail Making Test A	49.0 (30–57)	45.0 (30–109)	36.0 (17–69)	28.5 (14–60)	W=139.5 p=0.084	W=310.5 p=0.009*	W=1076 p=0.002*
Working Memory:							
Digit Span Backward	4.0 (3–6)	5.0 (2–9)	6.0 (3–11)	5.0 (2–9)	W=42.5 p=0.029	W=167.5 p=0.176	W=920.5 p=0.130
Executive Function:							
Stroop Color-Word	32.5 (20–64)	30.5 (8–60)	39.0 (22–58)	42.0 (10–76)	W=68.5 p=0.326	W=175.5 p=0.315	W=565.5 p=0.096
Trail Making Test B	98.5 (63–165)	104.0 (70–269)	78.5 (41–182)	81.0 (43–157)	W=124 p=0.274	W=300 p=0.020	W=826.5 p=0.569
Block Design	34.5 (19–54)	35.5 (22–49)	49.5 (12–64)	46.0 (24–64)	W=43 p=0.032	W=100.5 p=0.002*	W=824 p=0.586
Verbal Learning and Memory:							
Total Recall A1–A5	43.5 (35–55)	39.5 (22–51)	46.0 (14–72)	44.0 (22–64)	W=79 p=0.512	W=136 p=0.035	W=832 p=0.533
Free Immediate Recall	9.0 (5–14)	8.0 (3–11)	10.0 (3–15)	10.0 (3–15)	W=73 p=0.367	W=109.5 p=0.005*	W=813.5 p=0.657

Results are presented as median scores (range). Pairwise comparisons of median scores were carried out with the Wilcoxon test.

*Bonferroni correction for three simultaneous tests per test score: p-values $<0.05/3=0.017$ are considered statistically significant.

Subsequent regression analysis showed that a low performance on TMT-B and Block Design was predictive of ToM deficits on first- and second-order tasks, respectively, together with a poor social premorbid adjustment. Results indicated that, consistent with others (1, 49, 50), schizophrenic patients with deficits in social cognition performed poorly on executive tests. Furthermore, the present study found that executive tests with a visuo-perceptual component were associated with specific ToM deficits, with a gradation of dysfunction severity from milder (planning—Block Design, second-order ToM tasks) to more severe (mental flexibility—TMT-B, first-order ToM tasks) (35, 51) in patients with poor premorbid adjustment. In this line, several studies have suggested that deficits in perceptual organization (grouping, integrating objects, forms) or in the

ability to modify perceptual selected demands are observed mainly when task-relevant processing requires top-down influences (52, 53). On this basis, it could be speculated that impairment severity, both on executive tasks with a visuo-perceptual component and on ToM tasks, could be due to integration or flexibility difficulties together with a dysfunction in top-down mechanisms that select relevant information in a dynamic fashion (15, 52).

These anomalies in cognitive/perceptual organization are heterogeneously manifested in the schizophrenia spectrum since they do not appear in all illness subtypes. There is also evidence of an association between the aforementioned anomalies and factors of clinical severity, such as poor premorbid adjustment and poor prognosis (52). Results of the present study would be in line with this proposal. Other fac-

Table 4A Regression Coefficients of Ordinal Regression Model for First-Order ToM Tasks of First Order including Premorbid Adjustment (Social Isolation), Trail B and Gender as Explanatory Variables

	Regression Coefficient	95% Confidence Interval	p-Value
Threshold (ToM1=0)	-3.225	(-4.700; -1.750)	<0.001
Threshold (ToM1=0)	-2.667	(-4.057; -1.278)	<0.001
PAS: Social Isolation	-1.990	(-3.754; -0.227)	0.027
Trail B	-0.009	(-0.016; -0.001)	0.026
Males	-0.385	(-1.357; 0.586)	0.586

The link function applied was the probit link. Pseudo R-square values amounted to: 0.224 (Cox and Snell); 0.300 (Nagelkerke); and 0.184 (McFadden).

Table 4B Accuracy of the Ordinal Regression Model for First-Order ToM Tasks of First Order including Premorbid Adjustment (Social Isolation), Trail B and Gender as Explanatory Variables

		Predicted Response Category			Total
		0	1	2	
Theory of Mind Tasks of First Order	0	3 6.1%	0	3 6.1%	6 12.2%
	1	1 2.0%	0	4 8.2%	5 10.2%
	2	0	0	38 77.6%	38 77.6%
Total		4 8.2%	0	45 91.8%	49 100%

Table 5A Regression Coefficients of Ordinal Regression Model for Second-Order ToM Tasks including Premorbid Adjustment (Social Isolation), Block Design, Clozapine and Gender as Explanatory Variables

	Regression Coefficient	95% Confidence Interval	p-Value
Threshold (ToM2=0)	-5.975	(-12.251; 0.300)	0.062
Threshold (ToM2=0)	-0.317	(-4.673; 4.040)	0.887
PAS: Social Isolation	-14.003	(-26.340; -1.666)	0.026
Block Design	0.291	(0.033; 0.549)	0.027
Clozapine	-3.379	(-6.734; -0.025)	0.048
Males	-5.580	(-10.775; -0.385)	0.035

The link function applied was the Cauchy link. Pseudo R-square values amounted to: 0.551 (Cox and Snell); 0.657 (Nagelkerke); and 0.440 (McFadden).

Table 5B Accuracy of the Ordinal Regression Model for Second-Order ToM Tasks including Premorbid Adjustment (Social Isolation), Block Design, Clozapine and Gender as Explanatory Variables

		Predicted Response Category			Total
		0	1	2	
Theory of Mind Tasks of Second Order	0	3 5.9%	1 2.0%	2 3.9%	6 11.8%
	1	0	11 21.6%	3 5.9%	14 27.5%
	2	0	2 3.9%	29 56.9%	31 60.8%
Total		3 5.9%	14 27.5%	34 66.7%	51 100%

tors that predicted poor performance on second-order ToM tasks were male gender and clozapine treatment. In this line, a recent study by Caspi et al. (54), exploring antipsychotic treatment resistance and prognostic factors, partially supports our findings in the sense that refractory treatment response was associated with male gender and a low social premorbid functioning. In addition, associations between a poor premorbid adjustment and unfavorable prognostic factors have been widely reported in the literature, defining a characteristic phenotype or subgroup of schizophrenic patients (55). Perhaps future studies combining mentalizing and neurocognitive measures along the lines studied here, with targeted genetic profiling of this subpopulation, would uncover fruitful pathways toward the etiology of this phenotype. Furthermore, future definitions of schizophrenia in

international classifications of mental disorders should consider the inclusion of social cognition deficits as core characteristics.

This study had obvious limitations. The ToM tasks employed, although widely used in the literature, have not been fully validated. Also, retrospective assessment of premorbid adjustment may have biased the results, although we cautioned against that through repeated testings with patient subsamples and their relatives. With this in mind, it may be summarized that stabilized schizophrenic outpatients with poor prognostic factors show deficits in ToM that go hand in hand with planning and flexibility dysfunctions, particularly those with a visuo-perceptual component. These factors help to understand social competence impairment shown by schizophrenic patients in their everyday lives.

Acknowledgments

We gratefully acknowledge the financial support of the Parc Taulí Foundation. We would like to thank the Day Hospital team, Roser Prats, Elena Polo and Josep Romero for their continuous support throughout the study.

References

- Brüne M, Abdel-Hamid M, Lehmkämer C, Sonntag C. Mental state attribution, neurocognitive functioning, and psychopathology: what predicts poor social competence in schizophrenia best? *Schizophr Res* 2007;92(1-3):151-159.
- Adolphs R. Neurobiology of social cognition. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11(2):231-239.
- Frith CD, Corcoran R. Exploring 'theory of mind' in people with schizophrenia. *Psychol Med* 1996;26(3):521-530.
- Doody GA, Götz M, Johnstone EC, Frith CD, Owens DG. Theory of mind and psychosis. *Psychol Med* 1998;28(2):397-405.
- Mazza M, De Risio A, Surian L, Roncone R, Casacchia M. Selective impairments of theory of mind in people with schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;47(2-3):299-308.
- Premack D, Woodruff G. Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behav Brain Sci* 1978;1(4):515-526.
- Wimmer H, Perner J. Beliefs about beliefs: representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition* 1983;13(1):103-128.
- Abdi Z, Sharma T. Social cognition and its neural correlates in schizophrenia and autism. *CNS Spectr* 2004;9(5):335-343.
- Harrington L, Siegert RJ, McClure J. Theory of mind in schizophrenia: a critical review. *Cognit Neuropsychiatry* 2005;10(4):249-286.
- Frith C. *Esquizofrenia: un enfoque neuropsicológico-cognitivo*. 2nd ed. Barcelona: Ariel; 2003.
- Janssen I, Krabbendam L, Jolles J, van Os J. Alterations in theory of mind in patients with schizophrenia and non-psychotic relatives. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108(2):110-117.
- Langdon R, Coltheart M. Mentalising, schizotypy, and schizophrenia. *Cognition* 1999;71(1):43-71.
- Pickup GJ. Theory of mind and its relation to schizotypy. *Cognit Neuropsychiatry* 2006;11(2): 177-192.
- Pilowosky T, Yirmiya N, Arbelle S, Mozes T. Theory of mind abilities of children with schizophrenia, children with autism, and normally developing children. *Schizophr Res* 2000;42(2):145-155.
- Schenkel LS, Spaulding WD, Silverstein SM. Poor premorbid functioning and theory of mind deficit in schizophrenia: evidence of reduced context processing? *J Psychiatr Res* 2005;39(5):499-508.
- Sprong M, Schothorst P, Vos E, Hox J, van Engeland H. Theory of mind schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2007;191:5-13.
- Light GA, Braff DL. Mismatch negativity deficits are associated with poor functioning in schizophrenia patients. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(2):127-136.
- Uhlhaas PJ, Singer W. Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron* 2006;52(1):155-168.
- Uhlhaas PJ, Mishara AL. Perceptual anomalies in schizophrenia: integrating phenomenology and cognitive neuroscience. *Schizophr Bull* 2007;33(1):142-156.
- Uhlhaas PJ, Linden DE, Singer W, Haenschel C, Lindner M, Maurer K, et al. Dysfunctional long-range coordination of neural activity during Gestalt perception in schizophrenia. *J Neurosci* 2006;26(31):8168-8175.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition*. Washington (D.C.): American Psychiatric Association Press; 1994.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13(2):261-276.
- Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1987;334:1-100.
- Brenner HD, Dencker SJ, Goldstein MJ, Hubbard JW, Keegan DL, Kruger G, et al. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990;16(4):551-561.
- Blyler CR, Gold JM, Iannone VN, Buchanan RW. Short form of the WAIS-III for use with patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2000;46(2-3):209-215.
- Martinez-Azumendi O, Fernández-Gomez C, Beitia-Fernández M. [Factorial variance of the SCL-90-R in a Spanish out-patient psychiatric sample.] *Actas Esp Psiquiatr* 2001;29(2):95-102. Spanish.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). *Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud (CIE10)*. Washington (D.C.): OPS; 1995.
- Cannon-Spoor HE, Potkin SG, Wyatt RJ. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 1982;8(3):470-484.
- Silverstein ML, Mavrolefteros G, Close D. Premorbid adjustment and neuropsychological performance in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2002;28(1):157-165.
- Happé F. An advanced test of theory of mind: understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistics, mentally handicapped, and normal children and adults. *J Autism Dev Disord* 1994;24(2):129-154.
- Baron-Cohen S. The autistic child's theory of mind: a case of specific developmental delay. *J Child Psychol Psychiatry* 1989;30(2):285-297.
- Happé F, Frith U. Theory of mind in autism. In: Schopler E, Mesiboy G, editors. *Learning and cognition in autism*. New York: Plenum Press; 1994.
- Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition* 1985;21(1):37-46.
- Neuchterlein KH, Barch DM, Gold JM, Golberg TE, Green MF, Heaton RK. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;72(1):29-39.
- Wechsler D. *Escala de inteligencia Wechsler para adultos. WAIS III*. Madrid: TEA Editores; 1999.
- Reitan RM. Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 1993;8:271-276.
- Golden CJ. *Stroop—test de colores y palabras*. Madrid: TEA Editores; 1994.
- Benedet MJ, Alexandre MA. *TAVEC. Test de aprendizaje verbal*. España-Complutense. Madrid: TEA Editores; 1998.
- Chen CK, Meharry JH Jr. Using ordinal regression model to analyze student satisfaction questionnaires. *IR Applications* 2004;26:1-13.
- Hothorn T, Hornik K. *exactRankTests: Exact distributions for rank and permutation tests*. R package version 0.8-15. Vienna, Austria: The R Foundation for Statistical Computing; 2006.
- Roncone R, Falloon IR, Mazza M, De Risio A, Pollice R, Necozone S, et al. Is theory of mind in schizophrenia more strongly associated with clinical and social functioning than with neurocognitive deficits? *Psychopathology* 2002;35(5):280-288.
- Penn DL, Corrigan PW, Bentall RP, Racenstein JM, Newman L. Social cognition in schizophrenia. *Psychol Bull* 1997;121(1):114-132.
- Holley JM, Candela SE. Interpersonal functioning in schizophrenia. In: Millon T, Blaney P, Davis R, editors. *Oxford textbook of psychopathology*. Oxford (UK): Oxford University Press; 1999. p. 311-338.
- Strous RD, Alvir JM, Robinson D, Gal G, Sheitman B, Chakos M, et al. Premorbid functioning in schizophrenia: relation to baseline symptoms, treatment response, and medication side effects. *Schizophr Bull* 2004;30(2):265-278.
- Vourdas A, Pipe R, Corrigan R, Frangou S. Increased developmental deviance and premorbid dysfunction in early onset schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;62(1-2):13-22.
- Green MF, Olivier B, Crawley JN, Penn DL, Silverstein S. Social cognition in schizophrenia: recommendations from the measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia new approaches conference. *Schizophr Bull* 2005;31(4):882-887.

47. Pickup GJ, Frith CD. Theory of mind impairments in schizophrenia: symptomatology, severity and specificity. *Psychol Med* 2001;31(2):207-220.
48. Pousa E, Duñó R, Brébion G, David AS, Ruiz AI, Obiols JE. Theory of mind deficits in chronic schizophrenia: evidence for state dependence. *Psychiatry Res* 2008;158(1):1-10.
49. Sergi MJ, Rassovsky Y, Widmark C, Reist C, Erhart S, Braff DL, et al. Social cognition in schizophrenia: relationships with neurocognition and negative symptoms. *Schizophr Res* 2007;90(1-3):316-324.
50. Lancaster RS, Evans JD, Bond GR, Lysaker PH. Social cognition and neurocognitive deficits in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2003;191(5):295-299.
51. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1995.
52. Uhlhaas P, Silverstein SM. Perceptual organization in schizophrenia spectrum disorders: empirical research and theoretical implications. *Psychol Bull* 2005;131(4):618-632.
53. Kieffaber PD, Kappenman ES, Bodkins M, Shekhar A, O'Donnell BF, Hetrick WP. Switch and maintenance of task set in schizophrenia. *Schizophr Res* 2006;84(2-3):345-358.
54. Caspi A, Reichenberg A, Weiser M, Rabinowitz J, Shmushkevich M, Lubin G, et al. Premorbid behavioral and intellectual functioning in schizophrenia patients with poor response to treatment with antipsychotic drugs. *Schizophr Res* 2007;94(1-3):45-49.
55. Schmael C, Georgi A, Krumm B, Buerger C, Deschner M, Nöthen MM, et al. Premorbid adjustment in schizophrenia—an important aspect of phenotype definition. *Schizophr Res* 2007;92(1-3):50-62.



Suicidality Connected with Mentalizing Anomalies in Schizophrenia

A Study with Stabilized Outpatients

Rosó Duñó,^a Esther Pousa,^a Mónica Miguélez,^a
Itziar Montalvo,^a David Suarez,^b and Adolf Tobeña^c

^a*Psychiatry Department, Parc Tauli Hospital, Barcelona, Spain*

^b*Epidemiology and Assessment Unit, Parc Tauli Foundation–Autonomous University of Barcelona, Sabadell, Spain*

^c*Department of Psychiatry and Forensic Medicine, Institute of Neurosciences, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain*

Deficits in social cognition contribute to the severe difficulties in daily functioning of schizophrenic patients, although they have never been connected with suicidality. Theory of mind (ToM) tasks explore basic social abilities and have been found to be defective in schizophrenia. The relationship between ToM anomalies and suicidal history was studied in a sample of 57 stabilized outpatients. Logistic regression analysis showed an association between poor performance on second-order ToM tasks and a greater likelihood of suicidality in schizophrenic patients (OR = 4.02, 95% CI 1.18–13.62), which was independent of current clinical and neuropsychological status, with the exception of poor premorbid adjustment in infancy and adolescence. We caution against potential biases from mixing cross-sectional ToM scores with lifetime suicidal records and retrospective assessments of premorbid adjustment through repeated testing of patients and their relatives. Hence, the present findings suggest that ToM deficits may contribute to the high risk of suicide in schizophrenia.

Key words: schizophrenia; theory of mind; suicidality; premorbid adjustment

Introduction

Suicide rates remain high in schizophrenia despite systematic measures to curtail them. Suicide attempts are a major complication of several psychiatric disorders and an important cause of death among patients with schizophrenia. Recent estimations indicate that at least 5–10% of schizophrenic patients commit suicide, whereas 20–40% may perform suicide attempts that often result in death at a later time.¹ There is mounting evidence that deficits on theory of mind (ToM) are a core feature of schizophrenia.^{2,3} Mentalizing anomalies seem to deeply

contribute to patients' difficulties in social interaction and daily functioning routines.⁴ Suicide represents a definitive cut from social life and is, therefore, relevant for investigating the potential links between mentalizing handicaps and lifetime suicide attempts in schizophrenia. Departing from previous data in which we showed that first- and second-order ToM deficits are related to dysfunctional visual-perceptual executive abilities in stabilized schizophrenic patients with poor premorbid adjustment,⁵ we tried to ascertain if ToM deficits in those patients were associated with a history of suicide attempts. Because mentalizing impairments were particularly severe in socially maladjusted patients both at premorbid stages and during the whole course of the illness, we expected to uncover a connection between

Address for correspondence: Rosó Duñó, Psychiatry Department, Parc Tauli Hospital, Parc Tauli S/N, 08208 Sabadell, Barcelona, Spain. Voice: +003493 7231010 ext. 22018; fax +003493 7237181. rduno@tauli.cat

ToM deficits and an increased risk of suicide in schizophrenic patients, reflecting perhaps a failure in the social engagement needed for survival.

Method

Fifty-seven schizophrenic patients fulfilling diagnostic and statistical manual (DSM) IV criteria⁶ were recruited in a consecutive fashion during the years 2001–2005. Subjects who did not give their consent to participate and those with a visual or auditory disability limiting test application, neurological disease, or another chronic/acute condition that could interfere with cognitive performance were not recruited. Patients with additional DSM-IV diagnosis on Axis I/II were also not recruited. Participants showing an IQ below 70⁷ were excluded from the study. All subjects were on clinical remission at 5 months after discharge from the Day Hospital of the Psychiatry Unit, Parc Tauli Hospital (Sabadell-Barcelona, Spain). Information about lifetime suicidality was obtained through detailed interviews of first-degree relatives, followed by a check of medical records. Based on these data, patients were divided into two groups: “suicidal attempts group,” schizophrenic patients who had attempted suicide at least once over their lifetime (43.9% of the total sample), and “no-suicidal attempts group,” patients without a record of suicidal behavior.

Assessment

Symptom severity was assessed with the positive and negative syndrome scale (PANSS),⁸ Calgary depression scale⁹ for mood measures, and the Cannon-Spoor premorbid adjustment scale (PAS).^{10,11} Four false belief ToM tasks were applied: two first-order tasks, “the cigarettes”¹² and “Sally and Anne,”¹³ and two second-order tasks, “the burglar”¹⁴ and “the ice-cream van.”¹⁵ Stories were read aloud by the examiner and subjects had to listen and

answer two questions. The first one (a ToM question) had to be answered on the basis of the mental state of one of the characters and concerned that character’s false belief within the situation. The second one (control question) reflected the subject’s comprehension of the story. These tasks were rated according to the following: * correct ToM (task score = 1)—correct answers in both ToM and control questions; * ToM deficit (task score = 0)—failure in ToM question and correct answer in control question; * comprehension error—correct answer in ToM question and failure in control question or failure in both (data in this category omitted from the analysis). Patients were excluded if they showed more than two comprehension errors. When comprehension errors appeared either on first- or second-order ToM tasks, none of these were considered for analysis. Two categorical subgroups of ToM performance were created for both first- and second-order tasks, with the scores added up as follows: poor ToM performance = two tasks scoring 0 or one task scoring 1 and the other scoring 0; good ToM performance = 1 in both tasks.

Neurocognitive measures were grouped into cognitive domains, from basic to high-level processing according to Nuechterlein *et al.*¹⁶ criteria: attention (digit span forward),¹⁷ speed processing (trail making test A (TMT-A),¹⁸ working memory (digit span backward),¹⁷ executive functions (stroop color-word,¹⁹ trail making test B [TMT-B],¹⁸ block design¹⁷), and verbal learning and memory (California verbal learning test).²⁰

Statistics

According to suicidality records, two groups were compared regarding sociodemographic, clinical, neuropsychological, and ToM variables. Chi-square tests or Mann-Whitney *U* test were used as appropriate. Logistic regression models were used to analyze the impact of ToM variables (first and second order) on lifetime suicidality. Moreover, the models were

TABLE 1. Sociodemographic, Clinical, Neuropsychological, and Social Cognition Characteristics of Schizophrenic Patients Who Attempted Suicide or Not across Their Lifetime

	Suicidal attempts group (N = 25)	No suicidal attempts group (N = 32)	P value
Sociodemographic characteristics			
Males	19 (76.0%)	21 (65.6%)	$\chi^2 = 0.722; P = 0.396$
Age	33.0 (6.9)	29.9 (8.8)	$U = 292.0; P = 0.082$
Years of education			
≤8 years	20 (80.0%)	21 (65.6%)	$\chi^2 = 1.436; P = 0.231$
Living situation			
Living with a partner	7 (28.0%)	2 (6.3%)	$\chi^2 = 6.141; P = 0.046$
Living with parents	15 (60.0%)	28 (87.5%)	
Alone	3 (12.0%)	2 (6.3%)	
Employed	6 (24.0%)	5 (15.6%)	$\chi^2 = 0.632; P = 0.427$
Clinical measures			
Age at illness onset	22.5 (5.3)	20.9 (4.6)	$U = 318.5; P = 0.274$
PAS			
Infancy	0.35 (0.2)	0.21 (0.2)	$U = 220.0; P = 0.006$
Early adolescence	0.47 (0.1)	0.33 (0.2)	$U = 221.0; P = 0.009$
Late adolescence	0.48 (0.2)	0.41 (0.25)	$U = 276.5; P = 0.275$
PANSS			
Positive	12.7 (5.1)	10.8 (3.2)	$U = 327.0; P = 0.235$
Negative	19.4 (10.2)	16.0 (8.9)	$U = 316.0; P = 0.175$
General	33.8 (10.8)	30.4 (7.9)	$U = 342.0; P = 0.350$
Total	65.9 (21.0)	57.5 (17.0)	$U = 320.0; P = 0.198$
Calgary depression scale	2.2 (4.2)	1.1 (1.8)	$U = 392.5; P = 0.887$
Neuropsychological measures			
General cognitive abilities			
Intelligence Quotient	92.6 (22.0)	100.1 (16.7)	$U = 271.0; P = 0.038$
Speed of processing			
Trail making test A	45.4 (19.3)	41.2 (15.0)	$U = 345.0; P = 0.483$
Working memory			
Digit span backward	5.2 (1.7)	5.9 (2.1)	$U = 324.5; P = 0.219$
Executive function			
Stroop word color	34.00 (13.4)	37.6 (9.5)	$U = 303.0; P = 0.179$
Trail making test B	114.8 (59.9)	101.2 (45.5)	$U = 360.0; P = 0.650$
Block design	37.44 (11.9)	43.7 (11.3)	$U = 265.0; P = 0.030$
Social cognition measures			
ToM category			
First order			
Poor performance	5 (22.7%)	4 (15.4%)	$P = 0.516 (*)$
Second order			
Poor performance	11 (55.0%)	7 (23.3%)	$\chi^2 = 5.223; P = 0.022$

Values are expressed as mean (SD) or N (%).

(*) Fisher exact test. Abbreviations: ToM, theory of mind.

refitted, including as covariates the variables that were statistically significant in the descriptive analysis. Because of sample size restrictions, the covariates were included one by

one.²¹ Statistical analysis was performed with the SPSS software package, version 14.0. P values below 0.05 were considered statistically significant.

Results

Table 1 shows that no significant group differences appeared regarding age of illness onset or psychopathological severity, but schizophrenic patients with suicidal attempts had poorer childhood and early adolescence premorbid adjustment than patients without suicidal history. Patients with a suicidal history also scored significantly lower on IQ and block design. Similarly, this group of patients performed lower on second-order ToM tasks. Logistic regressions showed no association between suicidality and first-order ToM (OR = 1.62, 95% CI 0.38–6.96), although there was an association between poor performance on second-order ToM and a greater likelihood of suicidality (OR = 4.02, 95% CI 1.18–13.62). This link remained significant after adding in the analysis, one by one, the variables that were significant in the descriptive comparisons, except for childhood and early adolescence premorbid adjustment (OR = 2.73, 95% CI 0.73–10.17 and OR = 2.20, 95% CI 0.56–8.62, respectively).

Discussion

The present findings suggest a connection between history of suicide attempts and ToM anomalies in schizophrenic stabilized outpatients. This sample had a high lifetime suicidal score (43.9%), although comparable with recent summaries.¹ Patients who had a record of suicidal attempts had (a) a worse premorbid functioning during childhood and early adolescence and (b) low general cognitive abilities, poor performance on executive tests, and deficits on second-order ToM tasks.⁵ Mentalizing anomalies significantly predicted suicidal attempt history; the link between these handicaps and increased likelihood of suicidality was present even after adjusting for other sociodemographic, clinical, and neuropsychological characteristics, except for premorbid adjustment at childhood and early adolescence. Mix-

ing cross-sectional ToM performance with suicidality records and retrospective assessments of premorbid adjustment may have biased the results, although we cautioned against that through repeated testing of patients and their relatives. Premorbid adjustment could have been an intermediate causal pathway between ToM and suicidality along early neurocognitive handicaps increasing illness burden.^{5,22,23} The present results concur with recent findings from Brüne and colleagues,⁴ underscoring that impaired mentalizing in schizophrenia constitutes a key element to the understanding of patients' difficulties in social interactions. Further research on the relationship revealed in this study is needed in order to confirm the role that mentalizing disabilities or singularities have upon the high risk of suicide among schizophrenic patients.

Acknowledgments

We gratefully acknowledge the financial support of the Parc Taulí Foundation. We would like to thank the Day Hospital team, Roser Prats, Elena Polo, and Josep Romero for their continuous support throughout the study. David Suárez was supported by a research grant from both the Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo, Spain and the Departament de Salut, Generalitat de Catalunya (FIS ECA07/041).

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Pompili, M, X.F. Amador, P. Girardi, *et al.* 2007. Suicide risk in schizophrenia: learning from the past to change the future. *Ann. Gen. Psychiatry* **6**: 10 (doi.10.1186/1744-859X-6-10).
2. Harrington, L., R.J. Sieger & J. McClure. 2005. Theory of mind in schizophrenia: a critical review. *Cognitive Neuropsychiatry* **10**: 249–256.

3. Sprong, M., P. Schothorst, E. Vos, *et al.* 2007. Theory of mind in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* **191**: 5–13.
4. Brüne, M., M. Abedel-Hamid, C. Lehmkämpfer & C. Sonntag. 2007. Mental state attribution, neurocognitive functioning, and psychopathology: what predicts poor social competence in schizophrenia best? *Schizophrenia Res.* **92**: 151–159.
5. Duñó, R., E. Pousa, M. Miguélez, *et al.* 2008. Poor premorbid adjustment and dysfunctional executive abilities predict theory of mind deficits in stabilized schizophrenic outpatients. *Clin. Schizophrenia Relat. Psychosis* **2**: 205–216.
6. American Psychiatric Association. 1994. *Diagnostic and Statistical Clinical. Manual of Mental Disorders*, 4th ed. APA Press. Washington.
7. Blyler, C.R., J.M. Gold, V.N. Iannone & R.W. Buchanan. 2000. Short form of the WAIS-III for use with patients with schizophrenia. *Schizophrenia Res.* **46**: 209–215.
8. Kay, S.R., L.A. Fiszbein & L.A. Opler. 1987. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bull.* **13**: 261–276.
9. Addington, D., J. Addington & B. Schissel. 1993. A depression rating scale for schizophrenics patients. *Schizophrenia Res.* **4**: 247–251.
10. Cannon-Spoor, H.E., G. Potkin & R.J. Wyatt. 1982. Premorbid Adjustment Scale (PAS). *Schizophrenia Bull.* **8**: 480–484.
11. Silverstein, M.L., G. Mavrolefteros & D. Close. 2002. Premorbid adjustment and neuropsychological performance in schizophrenia. *Schizophrenia Bull.*, **28**: 157–165.
12. Happe, A. 1994. An advanced test of theory of mind: understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistics, mentally handicapped and normal children and adults. *J. Autism Dev. Disord.* **24**: 129–154.
13. Baron-Cohen, S. 1989. The autistic child's theory of mind: a case of specific developmental delay. *J. Childhood Psychol. Psychiatry* **30**: 285–297.
14. Happe, F. & U. Frith. 1994. Theory of mind in autism. In *Learning and Cognition in Autism*. E. Schoper & G. Mesiboy, Eds. Plenum Press. New York.
15. Baron-Cohen, S., A. Leslie & U. Frith. 1985. Does autistic children have a "Theory of Mind"? *Cognition* **21**: 37–46.
16. Neuchterlein, K.H., D.M. Barch, J.M. Gold, *et al.* 2004. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia Res.* **72**: 29–39.
17. Wechsler, D. 1999. *Escala de Inteligencia Wechsler para adultos-WAIS III*. TEA Editores. Madrid.
18. Reitan, R.M. 1993. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept. Motor Skills* **8**: 271–276.
19. Golden, J.C. 1994. *Stroop-Test de colores y palabras*. TEA Editores. Madrid.
20. Benedet, M.J. y M.A. Alejandre. 1998. *Test de aprendizaje verbal TAVEC*. TEA Editores. Madrid.
21. Vittinghoff, E. & C.E. McCulloch. 2007. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am. J. Epidemiol.* **165**: 710–718.
22. Modestin, J., I. Zarro & D. Waldvogel. 1992. A study of suicide in schizophrenic in-patients. *Br. J. Psychiatry* **160**: 398–401.
23. Schenkel, L.S., W.D. Spaulding & S.M. Silverstein. 2005. Poor premorbid functioning and theory of mind deficit in schizophrenia: evidence of reduced context processing? *J. Psychiatric Res.* **39**: 499–508.

Subjective Quality of Life in Schizophrenic Outpatients in a Catalan Urban Site

ROSÓ DUÑÓ, M.D., ESTHER POUSA, M.Sc., CRISTINA DOMÈNECH, M.D., AINHOA DÍEZ, M.Sc., ADA RUIZ, Ph.D., and ROSER GUILLAMAT, M.D.¹

The aim of this cross-sectional study was to assess the subjective quality of life of chronic schizophrenic outpatients living in an urban site in Catalonia (Spain) during a stable phase of the illness. We included 44 patients with a DSM-IV diagnosis of psychotic disorder. Sociodemographic, clinical, and treatment variables were obtained and compared with the subjective quality of life as assessed by the Lehman Quality of Life Interview—short version. The descriptive analysis of the subjective quality of life profile obtained in our sample shows moderate levels of satisfaction in most subscales. Results regarding comparisons showed that sociodemographic, clinical, premorbid adjustment and treatment variables were only related to subjective quality of life in particular life domains and in a nonconclusive way. The need to include other relevant variables such as insight or psychological traits in the study of the quality of life phenomenon in schizophrenia is highlighted.

—*J Nerv Ment Dis* 189:685–690, 2001

The concept of quality of life (QOL) has evolved considerably over the last few decades in parallel with the advances in medicine and is now considered an outcome measure in its own right. In 1994 the WHO defined quality of life as “the perception that an individual has of his/her position in life, within the framework of the culture and system of values in which he/she is immersed and in function of his/her goals, standards and concerns” (WHO, 1994). In the field of psychiatry, the first studies approaching quality of life concentrated on the measurement of objective quality of life conditions. Regarding schizophrenic patients, the literature showed that from an objective standpoint their quality of life is low in most life areas. They are generally unemployed, unmarried, suffer from residual symptoms and disabilities, have limited social relations, remain distant from their families, and rely on disability funds for financial support (Lamb and Goertzel, 1977; Rog and Raush, 1975; Segal and Aviram 1978; Talbott, 1978). Later, with the idea of determining the therapeutic priorities for these patients in the face of their apparently numerous necessities and the lack of available resources, an emphasis was placed on the need to evaluate patients’ satisfaction with their lives, and so placing more importance on the subjective concept of qual-

ity of life. So far, findings from cross-sectional studies have repeatedly shown an impoverished subjective quality of life among community based patients with schizophrenia or other severe mental illness (Bobes and Gonzales, 1997; Browne et al., 1996; Kemmler et al., 1997; Lehman et al., 1982; Skantze et al., 1990). The specific areas of subjective dissatisfaction that have mostly been noted have concerned finances, social relationships, and health (Bengtsson-Tops and Hansson, 1999; Oliver et al., 1997; Skantze et al., 1990), including personal safety in studies with American populations (Lehman et al., 1982, 1986). On the other hand, investigations of predictors of subjective quality of life in the severely mentally ill have shown inconsistent and weak associations between sociodemographic characteristics and objective indicators of quality of life, and subjectively reported levels of life satisfaction (Bobes and Gonzales, 1997); probably due to the difference in methods and sample populations (acute, institutionalised, in partial hospitalization, protected homes, outpatients, etc.) used in the studies. Other studies of interest have analyzed the relationship between psychopathology and quality of life, showing that there is an association between psychopathology and subjective quality of life, with depressed mood and anxiety factors particularly associated with a worse quality of life. The relationship between positive and negative psychotic symptoms and quality of life, however, has shown to be much more uncertain (Browne et al., 1996; Corrigan and Buican, 1995; Dickerson et al., 1998). In the last few years, quality

¹ Servei de Psiquiatria, Corporació Parc Taulí, Sabadell (Barcelona), Spain. Send reprint requests to Dr. Duñó, Servei de Psiquiatria, Corporació Parc Taulí, Parc Taulí s/n, 08208 Sabadell (Barcelona), Spain.

of life assessment has also been relevant as a means of providing a tool for the comparative analysis of new and conventional antipsychotic medications, particularly regarding their impact on functional status and satisfaction. Some studies find a better subjective quality of life among patients treated with atypical instead of conventional antipsychotic agents (Franz et al., 1997; Voruganti et al., 1997, 2000), even though these results are still open to discussion and need to be confirmed in large scale well-designed studies (Awad and Voruganti, 1999).

In this study, we aimed to assess the subjective quality of life of stable schizophrenic outpatients living in a Catalan city (Spain) and examine the relationship between subjective quality of life—measured as global well-being as well as level of satisfaction in specific life domains—and objective life conditions, clinical characteristics, premorbid adjustment, and type of pharmacological treatment.

Methods

The study was designed as a cross-sectional study of the quality of life of stabilized schizophrenic outpatients recruited from the Mental Health Center of the Corporació Sanitària Parc Taulí Hospital. Parc Taulí Hospital is a town hospital in Catalonia, which covers a population of about 380,000 inhabitants of the city of Sabadell and surrounding towns. Informed oral consent was obtained from the patients before entry to the study. A total of 44 patients participated. All patients had a DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) psychosis in the schizophrenia spectrum, such as schizophrenia ($N = 33$), schizophreniform disorder ($N = 7$), or schizoaffective disorder ($N = 4$). Schizophrenia patients were of the paranoid ($N = 27$), residual ($N = 5$), and undifferentiated ($N = 1$) type. Subjects were of 18 to 65 years of age and had been psychopathologically stable during the 6 months preceding inclusion. Participants were on stable doses of antipsychotic medication for the last 3 months, being 23 subjects (52.3%) on conventional antipsychotics, 14 (31.8%) on atypical antipsychotics, 5 (11.4%) on mixed treatment of the last two drugs, and finally 2 patients (4.5%) were on mood stabilizers. Patients had been attending the outpatient service during the 12-month period preceding inclusion. The inclusion period lasted 1 year. Patients fulfilling the inclusion criteria were identified by means of the hospital outpatient case registers and subsequently approached for interview by a member of the research team. A close family member or significant other was also recruited for interview. Sociodemographic, clinical,

TABLE 1
Sociodemographic Characteristics of the Sample

	<i>N</i>	%
Age, mean (SD)	36 (10.6)	
Sex		
Women	10	22.7
Men	34	77.3
Marital status		
Single	38	86.4
Stable partner	6	13.6
Children		
No	41	93.2
Yes	3	6.8
Cohabitation		
Own family	5	11.4
Original family	39	88.6
Education		
Primary	39	79.5
Secondary/higher studies	5	20.5
Employment		
No	30	68.2
Yes	14	31.8

treatment, and quality of life data were obtained from the interviews.

The sociodemographic characteristics of the sample are shown in Table 1. As can be seen, sex, marital status, level of education, number of children, occupation, and type of cohabitation were obtained. The clinical data registered included duration of illness, family psychiatric history, clinical diagnosis, premorbid adjustment as measured by the Premorbid Adjustment Scale (PAS; Cannon-Spoor et al., 1982), course of the illness in the last year as measured by the Strauss-Carpenter evolution scale (Strauss and Carpenter, 1972), clinical symptoms as assessed with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS; Kay et al., 1987) and the Global Assessment Scale (GAS; Endicott et al., 1976), presence of past suicide attempts, and extrapyramidal symptoms as rated in the STC-HANS Scale for Extrapyramidal Syndrome (see Table 2). Treatment variables, pharmacological treatment, frequency of psychiatric visits, therapeutic compliance as measured with a 5-point Likert scale, and need of hospitalization in the last year were obtained (see Table 3). Quality of life was assessed by means of the Quality of Life Interview (QLI)—Abbreviated Version (Lehman et al., 1993). This is a simple, easy to administer structured interview (20 to 25 minutes) that covers eight levels of subjective satisfaction and one item of general satisfaction with life. Satisfaction indexes for each level range from 1 (very dissatisfied) to 7 (very satisfied). The questionnaire also includes several functional items that make an objective assessment of six of the quality of life dimensions. However, in view of the aim of this study, only

TABLE 2

Characteristics of the Sample in Relation to Clinical Data

	N	%
Family psychiatric history		
Yes	31	70.5
No	13	29.5
Diagnosis (DSM-IV)		
Paranoid schizophrenia	27	61.4
Schizophreniform disorder	7	15.4
Residual schizophrenia	5	11.4
Schizoaffective disorder	4	9.1
Undifferentiated schizophrenia	1	2.3
Duration of illness, mean (SD)	9.6 (7.9)	
History of suicidal attempts		
No	28	63.6
Yes	16	36.4
PAS, Mean global index	0.493	
Strauss-Carpenter, mean (SD)	8.39 (3.5)	
GAF, mean (SD)	54.84 (18.3)	
PANSS		
P, mean (SD)	13.9 (3.5)	
N, mean (SD)	26.6 (13.3)	
G, mean (SD)	42.8 (15.9)	
TT, mean (SD)	83.5 (30.7)	

TABLE 3

Characteristics of the Sample in Relation to Treatment

	N	%
Annual psychiatric control		
1-5 Visits/year	3	6.8
6-18 Visits/year	40	90.9
>18 Visits/year	1	2.3
Hospital admissions during last year		
No	20	45.5
Yes	24	54.5
Pharmacological treatment		
Conventional antipsychotic	23	52.3
Atypical	14	31.8
Mixed	5	11.4
Mood stabilizers	2	4.5
Equivalent dose of haloperidol/day, mean (SD)	9.23 mg (6.73)	
Anticholinergics		
No	27	61.4
Yes	17	38.6
Compliance		
Good/very good	37	84.1
Medium	3	6.8
Poor/very poor	4	9

the subjective scales were considered for analysis (see Table 4). A one-way analysis of variance did not reveal any significant differences in any of the subjective quality of life subscales between diagnostic subgroups, and results are therefore presented for the sample as a whole.

The statistical analysis was carried out using the SPSS statistical package. The relationships between quantitative variables were analyzed using Pearson's correlations. The comparison between quantitative

TABLE 4

Subjective Quality of Life

	Mean	SD
Satisfaction with living situation	4.8	1.5
Satisfaction with daily activities	4.1	1.4
Satisfaction with family relations	4.8	1.6
Satisfaction with social relations	4.1	1.5
Satisfaction with finances	3.8	1.9
Satisfaction with employment ^a	1.4	2.3
Satisfaction with safety	4.9	1.5
Satisfaction with health	3.9	1.2
General well-being	3.3	1.5

^a Based on the number of participants with jobs.

and qualitative variables used the Student-*t*-test or ANOVA, as appropriate.

Results

From the 44 patients included in the sample obtained, the majority were men (77.3%) with an average age of 36 years, mostly single (86.4%) and cohabiting with their original family (88.6%). They had mainly a low level of education (79.5%) and were mostly unemployed (68.2%). The predominant diagnostic subgroup was paranoid schizophrenia (61.4%). Premorbid adjustment, as measured by the PAS, resulted in a mean total index of .49, indicating a medium level of average premorbid functioning. The mean value for the Strauss-Carpenter evaluation was 8.39, showing again a medium level of functioning during the last year. The mean GAF score of 54.84 indicated a moderately to severely impaired level of functioning among the patients. In the analysis of the PANSS scale, mean scores for the positive symptoms (PANSS-P = 13.98) showed low levels of severity while mean scores for negative symptoms (PANSS-N = 26.66) showed moderate levels of severity. As can be seen, mean scores for negative symptoms were found to be significantly higher, although in a low rank, than mean scores for the positive symptoms (PANSS-P - PANSS-N = -12.68), indicating an average profile of a negative schizophrenia subtype in our sample. Mean score for general psychopathology (PANSS-G) was 42.89, which again corresponds to a moderate level, being the mean total score (PANSS-TT) 83.52.

Comparisons regarding sociodemographic and QOL data showed statistically significant results between sex and QLI scores in the general well-being dimension, there being better general well-being in men than in women ($t = 2.01, p = .05$). In the age comparison, there was a negative correlation with the general well-being item of the QLI: the older the person, the lower the score in the general well-being item ($r = -.31, p < .05$). As for employment, those

TABLE 5
Correlations between Clinical Data and Ratings on the QOL Subscales

Clinical Scale	QOL Subscales	<i>r</i>	Significance (<i>p</i>)
Strauss Carpenter	General well-being	.279	.067
	Satisfaction with job	.279	.067
	Satisfaction with health	.286	.060
PANNS-P	General well-being	-.397	.008
	Satisfaction with daily activities	-.385	.01
	Satisfaction with family relations	-.438	.003
PANSS-G	General well-being	-.405	.006
	Satisfaction with daily activities	-.463	.002
	Satisfaction with job	-.291	.055
	Satisfaction with health	-.312	.039

patients that did have a job had higher scores in the satisfaction with job item of the QLI than those that did not ($t = 3.26, p < .005$). No statistically significant associations were found between QLI ratings and the following variables: marital status, finances, and education. Results regarding clinical data can be seen in Table 5. The HANS-SCT Scale for Extrapiramidal Syndrome, specifically designed to assess parkinsonism, did not correlate with any of the QLI dimensions, although it is important to note that it was positively correlated with the PANSS-N ($r = 5.40, p < .0001$) and with the general PANSS ($r = .59, p < .0001$). On the other hand, duration of illness showed a tendency for a negative association with the QLI dimensions of general well-being ($r = -.28, p = .62$) and satisfaction with job ($r = -.28, p = .06$), without these reaching statistical significance. Even though a poorer premorbid adjustment was not found to be associated with lower QLI scores, there was a positive correlation between a poorer premorbid adjustment and the PANSS-N ($r = .39, p = .031$) and PANSS-G ($r = .51, p < .005$) scales. As for the remaining variables such as family psychiatric history, clinical diagnosis, past suicide attempts, and the GAF scale, none of them showed any statistically significant relationship with QLI scores. Finally, no statistically significant associations were found between QOL and any of the following treatment variables: psychiatric control, hospitalization, type of antipsychotic, dosage, and compliance.

Discussion

The aim of the present study was to explore the quality of life of schizophrenic patients in a Catalan urban clinical setting. It was decided to base our

research on psychiatrically stable outpatients because the variables related to clinical condition and treatment are considered to be less variable and more persistent in time in this population, and this in turn allows for a more valid approximation to the quality of life of these patients. In general, one outstanding limitation of this study is the sample size, which is rather small and so has possibly not allowed the statistical analysis to be sensitive enough to show other relationships between variables. Nevertheless, we feel that this piece of research has provided relevant information, which may be useful for consideration in further studies. The descriptive analysis of the subjective quality of life profile obtained in our study population is very similar to that already defined for schizophrenic outpatients, as far as general well-being, satisfaction with finances and with employment are concerned (Barry and Crosby, 1996; Bengtsson-Tops and Hansson, 1999; Hansson et al., 1999; Simpson et al., 1989). However, in the areas of living situation and family relations, the mean scores obtained in our sample are quite high in comparison with other studies (Barry and Crosby, 1996; Lehman et al., 1982). We believe that this might be due to the particular characteristics of the Catalan context. In our country, no community-based psychiatric and social services were established after the deinstitutionalization national policy, and National Health Service resources for psychiatric patients living in the community are limited to outpatient psychiatric visits for medication control. Only recently and very slowly are some additional psychological and social programs being provided. As a consequence, together with the traditional family structure in our society, most patients live with their original family, who assumes the role of being the main support system for them. Another finding that could be attributed to our specific context is the relatively high levels of satisfaction with personal safety, particularly in comparison with the low levels found in this subscale in American samples (Lehman et al., 1982, 1986). This is probably because in Catalonia victimization and social adversity are very low in comparison with what takes place in some American cities.

On the other hand, the lack of any association of sociodemographic variables as predictors of the subjective quality of life found in our study has already been described in the literature (Hansson et al., 1999). Moreover, the lack of any consistency between our results and others that have been published (McGlashan and Bardenstein, 1990) make it difficult to draw any conclusions in this regard.

One highlight of the clinical and treatment data is that only a few variables have been shown to have

an influence on improving or deteriorating quality of life. On one hand, we found that, as already reported in the literature (Barcia et al., 1992, 1995; Borgoños, 1993), lower levels of subjective general well-being were significantly associated with longer duration of illness. On the other hand, significant results were found regarding psychopathological severity, with higher scores in the Strauss and Carpenter evolution scale and the positive and global PANSS scales associated with lower levels of satisfaction in the areas of general well-being, daily activities, employment, and health.

Results in relation to the different treatment variables did not show any association with any of the quality of life aspects taken into consideration. In this sense, the most surprising point is that subjective quality of life neither seems to be influenced by the type of antipsychotic agent (conventional/atypical) nor by the presence or absence of medication side effects. The meaning of these results may be taken with caution as, reviewing the literature, the evidence regarding the effects of different pharmacological treatments on quality of life is not conclusive (Franz et al., 1997; Gerlach and Larsen, 1999; Kaiser and Priebe, 1998). As for psychiatric control and compliance with treatment, our results should be understood in terms of the intrinsic characteristics of the sample population (outpatients that have adequate monitoring and who comply with treatment).

An interesting point to highlight from the present study is the finding that the predominance of negative symptoms, characteristic of a large part of the sample population, has a positive correlation with both a more difficult premorbid adjustment and the presence of extrapyramidal symptoms. These are striking results as they contradict the common-sense view that experiencing extrapyramidal symptoms and having a worse premorbid adjustment leads one to assess his or her own quality of life as poorer. Our finding that it is precisely this group of patients that report the highest levels of quality of life leads us to consider the possibility that this group may be characterized by poor insight, low levels of motivation, or cognitive deficits, which may influence the perception of their quality of life. In fact, variables such as insight, internal states, and psychological traits such as personality structure, mastery, perceived control, self-efficacy, and self-esteem have been proposed to be important mediating factors and predictors of subjective quality of life (Atkinson et al., 1997; Barry and Zissi, 1997; Doyle et al., 1999; Kentros et al., 1997; Rosenfield, 1992). We therefore think that future studies should give added weight to these aspects in order to obtain a more

valid approximation to the phenomenon of quality of life in schizophrenia.

References

- American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed). Washington, DC: Author.
- Atkinson M, Zibin S, Chuang H (1997) Characterising quality of life among patients with chronic mental illness: A critical examination of the self-report methodology. *Am J Psychiatry* 154:99–105.
- Awad AG, Voruganti LN (1999) Quality of life and new antipsychotics in schizophrenia: Are patients better off? *Int J Soc Psychiatry* 45:268–275.
- Barcia Salorio D, Morcillo L, Borgoños E (1995) Esquizofrenia, calidad de vida y formas clínicas. *An Psiquiatría II* 3:81–87.
- Barcia Salorio D, Ruiz ME, Borgoños E, Salorio P, Morcillo L (1992) Calidad de vida del paciente esquizofrénico. *Psicopatología (Madrid)* 12:96–104.
- Barry MM, Crosby C (1996) Quality of life as an evaluative measure in assessing the impact of community care on people with long-term psychiatric disorders. *Br J Psychiatry* 168: 210–216.
- Barry MM, Zissi A (1997) Quality of life as an outcome measure in evaluating mental health services: A review of the empirical evidence. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 32:38–47.
- Bengtsson-Tops A, Hansson L (1999) Clinical and social needs of schizophrenic outpatients living in the community: The relationship between needs and subjective quality of life. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 34:513–518.
- Bobes J, Gonzales MP (1997) Quality of life in schizophrenia. In H Katschnig, H Freeman, N Sartorius (Eds), *Quality of life in mental disorders*. Chichester, England: Wiley.
- Borgoños Martínez E (1993) Estudio de calidad de vida en pacientes esquizofrénicos. Tesis doctoral. Universidad de Murcia, 1993.
- Browne S, Roe M, Lane A, Gervin M, Morris M, Kinsella A, Larkin C, O'Callaghan E (1996) Quality of life in schizophrenia: Relationship to sociodemographic factors, symptomatology and tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 94:118–124.
- Cannon-Spoor HE, Potkin SG, Wyatt RJ (1982) Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull.* 8:470–484.
- Corrigan PW, Buican B (1995) The construct validity of subjective quality of life for the severely mentally ill. *J Nerv Ment Dis* 183:281–285.
- Dickerson FB, Ringel NB, Parente F (1998) Subjective quality of life in outpatients with schizophrenia: Clinical and utilization correlates. *Acta Psychiatr Scand* 98:124–127.
- Doyle M, Flanagan S, Browne S, Clarke M, Lyndon D, Larkin E, O'Callaghan C (1999) Subjective and external assessments of quality of life in schizophrenia: relationships to insight. *Acta Psychiatr Scand* 99:466–472.
- Endicott, J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J (1976) The global assessment scale. *Arch Gen Psychiatry* 33:766–771.
- Franz M, Lis S, Pluddemann K, Gallhofer B (1997) Conventional versus atypical neuroleptics: subjective quality of life in schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 170:422–425.
- Gerlach, J, Larsen EB (1999) Subjective experience and mental side-effects of antipsychotic treatment. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 395:113–117.
- Hansson L, Middelboe T, Merinder L, Bjarnason O, Bengtsson-Tops A, Nilsson L, Sandlund M, Sourander A, Sorgaard KW, Vinding H (1999) Predictors of subjective quality of life in schizophrenic patients living in the community. A Nordic multicentre study. *Int J Soc Psychiatry* 45:247–258.
- Kaiser W, Priebe S (1998) Measuring changes in subjective quality of life in chronic schizophrenic patients. *Nervenarzt* 69: 219–227.

- Kay S, Fiszbein A, Opler L (1987) The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull* 13:261–276.
- Kemmler G, Holzner B, Neudorfer C, Meise U, Hinterluber H (1997) General life satisfaction and domain-specific quality of life in chronic schizophrenic patients. *Qual Life Res* 6:265–273.
- Kentros MK, Terkelsen K, Hull, J, Smith TE, Goodman M (1997) The relationship between personality and quality of life in persons with schizoaffective disorder and schizophrenia. *Qual Life Res* 6:118–122.
- Lamb HR, Goertzel V (1977) The long-term patient in the era of community treatment. *Arch Gen Psychiatry* 34:679–682.
- Lehman AF, Possidente S, Hawker F (1986) The quality of life in chronic patients in a state hospital and in community residences. *Hosp Community Psychiatry* 37:901–907.
- Lehman AF, Postrado LT, Rachuba LT (1993) Convergent validation of quality of life assessments for persons with severe mental illness. *Qual Life Res* 2:327–333.
- Lehman AF, Ward NC, Linn LS (1982) Chronic mental patients: The quality of life issue. *Am J Psychiatry* 139:1271–1276.
- McGlashan T, Bardenstein K (1990) Gender differences in affective, schizoaffective and schizophrenic disorders. *Schizophr Bull* 16:319–329.
- Oliver, J, Huxley P, Priebe S, Kaiser W (1997) Measuring the quality of life of severely mentally ill people using the Lancashire Quality of Life Profile. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 32: 76–83.
- Rog DJ, Raush HL (1975) The psychiatric halfway house: how is it measuring up? *Community Ment Health J* 11:155–162.
- Rosenfield S (1992) Factors contributing to the subjective quality of life of the chronic mentally ill. *J Health Soc Behav* 33:299–315.
- Segal SP, Aviram U (1978) *The mentally ill in community-based sheltered care*. New York: Wiley.
- Simpson CJ, Hyde CE, Faragher EB (1989) The chronically mentally ill in community facilities: a study of quality of life. *Br J Psychiatry* 154:77–82.
- Skantze K, Malm U, Dencker SJ, May PR (1990) Quality of life in schizophrenia. *Nordic J Psychiatry* 44:71–75.
- Strauss JS, Carpenter WT (1972) The prediction of outcome in schizophrenia. I. Characteristics of outcome. *Arch Gen Psychiatry* 27:739–746.
- Talbott JA (1978) *The chronic mental patient*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Voruganti LN, Cortese, L, Oyewumi L, Cernovsky Z, Zirul S, Awad A (2000) Comparative evaluation of conventional and novel antipsychotic drugs with reference to their subjective tolerability, side-effect profile and impact on quality of life. *Schizophr Res* 43:135–145.
- Voruganti LN, Heslegrave RJ, Awad AG (1997) Quality of life measurement during antipsychotic drug therapy of schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*. 22:267–274.
- World Health Organization (1994) Quality of life assessment: An annotated bibliography. Geneva: Author (MNH/PSF/94.1).

DISCUSSION

DISCUSION

En la presente tesis he podido aportar datos sólidos mostrando que un grupo de pacientes esquizofrénicos estabilizados presentaban un déficit en tareas de ToM de primer y segundo orden. He podido confirmar que un pobre funcionamiento premórbido social está vinculado con las anomalías en las habilidades mentalísticas. He identificado, además, un subgrupo de pacientes con factores clínicos de mal pronóstico asociado a diferentes grados de déficit en cognición social y de capacidades ejecutivas con un componente visuo-perceptual preferente. He reunido indicios, además, de que el porcentaje de pacientes con antecedentes de tentativas de suicidio es particularmente alto en los que presentan anomalías ToM. Finalmente, he mostrado que el predominio de síntomas positivos en pacientes esquizofrénicos, pero no aquellos con predominio de los negativos, covaría negativamente con aspectos de satisfacción de la vida. El uso de antipsicóticos de primera o segunda generación no se vincula con calidad de vida subjetiva de los pacientes.

En el primer artículo '*Ajuste premórbido pobre vinculado en habilidades de teoría de la mente: estudio en pacientes esquizofrénicos estabilizados*', se describe una muestra de pacientes esquizofrénicos estabilizados de larga evolución, con un cociente intelectual dentro del rango normativo. Los pacientes exhibieron importantes dificultades en distintas áreas de funcionamiento interpersonal, similares a las descritas en

otras muestras (Holey y Candela, 1999): la mayoría de los pacientes estaban solteros, convivían con sus familias de origen, no tenían hijos, estaban sin empleo o discapacitados laboralmente. En cuanto al ajuste premórbido, fue pobre en la mayoría de variables y con un progresivo declive con la edad, de acuerdo, asimismo, con lo obtenido en trabajos con muestras semejantes (Foester y col., 1991).

Los pacientes esquizofrénicos rindieron peor que los controles en las tareas ToM verbales de primer y segundo orden, aunque no se diferenciaban de aquellos en capacidad cognitiva global, coincidiendo así con otras investigaciones (Sprong y col., 2007). Esos bajos rendimiento en tareas ToM se asociaron a un pobre ajuste premórbido medido en áreas de funcionamiento social y con una tendencia al bajo rendimiento medido por épocas de edad. Todos estos datos sugieren, que las limitaciones severas en diversas áreas de competencia psicosocial que presentaron nuestros pacientes podrían ser atribuibles a un déficit primario en habilidades ToM, tal como defienden Corcoran y Frith (Corcoran y Frith, 1996).

Cabe destacar, sin embargo, que la mayoría de trabajos refieren que los pacientes esquizofrénicos pueden resolver tareas ToM de primer orden, mientras que fallan las de segundo orden (Harrington y col., 2005), un patrón que reflejaría un desarrollo normal de la cognición social previo al inicio del trastorno. El presente estudio, por el contrario, indica que hay un subgrupo de pacientes esquizofrénicos que no resolvieron las tareas ToM de primer orden. Estos resultados tienen interés, en el sentido de que pueden

ayudar a sustentar las conjeturas formuladas por Murray (Murray y col, 1992) y Pickup y Frith (2001), defendiendo la existencia de un subtipo de pacientes esquizofrénicos con anomalías severas en la cognición social desde etapas premórbidas de la vida. Por otro lado apoyarían la noción de que aquel déficit podría considerarse no sólo como un índice de severidad clínica, sino también como un factor de vulnerabilidad para el trastorno (Srong y col., 2007).

En cuanto a los resultados del segundo estudio '*Poor premorbid adjustment and dysfunctional executive abilities predict theory of mind deficits in stabilized schizophrenic outpatients*', se obtuvieron puntuaciones bajas de tareas ToM tanto de primer como de segundo orden vinculadas con una tendencia general de un empeoramiento del ajuste premórbido a partir de la infancia y adolescencia. La asociación entre un déficit ToM y un pobre ajuste premórbido, significaría que estos pacientes presentan problemas para mentalizar desde etapas tempranas de la vida, más severas para el subgrupo que no resuelve las tareas de primer orden. Estos problemas se manifestarían con una competencia psicosocial perturbada previa al inicio de los síntomas, a la vez que se prolongaría a lo largo de los años. De esto, se podría inferir, que las limitaciones que presentan los pacientes en áreas de funcionamiento diario (véase datos socio-demográficos) podrían ser consecutivos al déficit ToM. En consonancia con nuestro trabajo, durante el último año se han publicado artículos de individuos con elevado riesgo de padecer la esquizofrenia, asociados a perturbaciones de la cognición social: Chung y col. (2008), han informado sobre un rendimiento deficitario en

tareas ToM y Couture y col. (2008), reseñan anomalías en el procesamiento facial de desconfianza en estos sujetos de alto riesgo. Estos resultados, junto con los nuestros, permitirían avanzar en la hipótesis de que los déficit ToM son de tipo rasgo o estructurales, puesto que las anomalías preceden al inicio de la enfermedad. Sin embargo, esta observación no excluye que además los déficits ToM vayan ligados a distinta severidad de síntomas positivos, incluso subclínicos (Pousa, 2008a; Pousa, 2008b).

Otros trabajos, Brüne y col (2007) y Roncone y col. (2002), han confirmado además que el déficit en la cognición social es crucial para explicar las anomalías severas en el funcionamiento social de los esquizofrénicos. Similarmente, Park y col. (2008) señalan una asociación entre un rendimiento alterado en la imitación y simulación y una competencia social pobre. Podría conjeturarse que la perturbación más o menos severa en la cognición social que presentan algunos pacientes, no les permite establecer la cercanía, vínculo o intimidad en sus relaciones, lo cual imposibilita un adecuado funcionamiento en las rutinas que implican la interacción con los demás.

En cuanto a la relación existente entre la neurocognición y la cognición social existe un consenso general en la literatura, que ambas habilidades están relacionadas aunque se trate de constructos distintos (Penn y col., 1997). Los datos sobre las bases neurales de la neurocognición y las habilidades de la cognición social, sugieren que existen sistemas relativamente independientes para el procesamiento de las entradas

sociales y no-sociales (Bozikas y col., 2004; Lee y col., 2004; Pinkham y col., 2003) y que sólo existe una modesta asociación entre ambos (Couture y col., 2006). Partiendo de ahí y en cuanto a los factores predictivos de déficit ToM, en tareas de primer orden, en primer lugar cabe destacar que resultaron ser los errores en el Trail Making Test-B (Reitan, 1993), junto con un aislamiento social premórbido acentuado. Se podría especular que una defectuosa habilidad mentalística simple junto a una disminuida flexibilidad mental, elemento clave para moldear y maximizar la sociabilidad en primates (Dunbar and Shultz, 2007), explicarían el fracaso de la interacción social básica en los humanos. En otras palabras, los elementos esenciales para la interacción social serían la habilidad cognitiva social sencilla y la flexibilidad mental. En segundo lugar, los factores predictivos del déficit ToM de segundo orden fueron, un rendimiento bajo en el test de los cubos (Wechsler, 1999), junto con un marcado aislamiento social premórbido. De estos resultados se podría deducir, asimismo, que una defectuosa habilidad cognitiva social más compleja, junto con dificultades en coordinarse y organizarse dentro de un grupo, llevarían a limitaciones en la integración dentro del entorno social.

Tal como se discute en el artículo, en relación a los factores predictivos del déficit ToM, se encontró asociación entre una gradación en deterioro de habilidades ejecutivas, con un componente visuo-perceptual y déficit en tareas ToM específicas, de las menos severas (test de los cubos, tareas ToM de segundo orden) (Wechsler, 1999), a las más severas (Trail Making Test-B y tareas ToM de primer orden) (Reitan, 1993), junto a un pobre

ajuste premórbido social. Desde un punto de vista neurocognitivo, algunos estudios han sugerido que el déficit en organización perceptual (Uhlhaas y Silverstein, 2005) o en la habilidad de modificar demandas perceptuales selectivas (Kieffaber y col., 2006), se observa principalmente cuando las tareas de procesamiento requieren una influencia 'top-down'. En relación a esta idea, quizás la severidad del deterioro de las funciones ejecutivas con un componente visuo-perceptual y de tareas ToM, podrían ser debidas a dificultades de integración o de flexibilidad junto a una disfunción en los mecanismos 'top-down' que seleccionan la información en una acción dinámica. De hecho, Silverstein y Schenkel (1997) proponen que la esquizofrenia estaría caracterizada por fallos en la coordinación para la integración y la modificación de información procedente de distintos dominios, el perceptivo, del pensamiento, del lenguaje, de la cognición social y del comportamiento, en un contexto determinado. Similarmente, Sarfati y Hardy-Baylé (1999) sugieren que el déficit ToM sería una manifestación de la dificultad en contextualizar, integrar y modificar información en el reconocimiento de estados mentales de los demás. Existen datos que sugieren que el déficit de organización cognitivo/perceptual en la esquizofrenia estaría asociado a una disminución en la sincronización de las oscilaciones gamma, así como de la actividad de los receptores glutaminérgicos N-methyl D-aspartate y con anomalías de la actividad gabérgica (Silverstein y col., 2006).

Estas anomalías en la organización cognitivo-perceptual sólo se manifiestan en las formas más severas de esquizofrenia, asociadas además a factores

clínicos de mal pronóstico, entre ellos un pobre ajuste premórbido (Uhlaas y Silverstein, 2005). Los resultados de nuestro estudio irían en esa línea, al encontrar entre los factores predictivos de déficit ToM de segundo orden, el género masculino y el tratamiento con clozapina, que también son factores clínicos de un pobre pronóstico. Caspi y col (2007) explorando la resistencia al tratamiento antipsicótico y factores pronóstico, encuentran asimismo que la refractariedad al tratamiento se asocian al género masculino y un bajo funcionamiento social premórbido. Además las asociaciones entre un desfavorable ajuste premórbido y un mal pronóstico están ampliamente reseñadas en la literatura, definiendo un fenotipo particular de pacientes con esquizofrenia (Caspi y col., 2008; MacBeth y Gumley, 2008; Rabinowitz y col., 2002).

En el tercer artículo '*Suicidality connected with mentalizing anomalies in schizophrenia: a study with stabilized outpatients*', identificamos que los pacientes con déficit en mentalización (tareas ToM de segundo orden) asociado a un pobre ajuste social premórbido, presentaron un mayor riesgo de tentativa de suicidio. El porcentaje de pacientes con historia de tentativa de suicidio era relativamente alta en nuestra muestra, en contraste con los datos que reporta la literatura (Pompili y col., 2007). Hasta el momento actual, no existe información en relación al riesgo de suicidio en pacientes con déficits en mentalización. No obstante, entre los factores de riesgo de suicidio en estos pacientes, está descrito el aislamiento social (Montross y col., 2005; Pompili y col., 2007) y el funcionamiento social pobre desde etapas premórbidas (Modestin y col.,

1992; Müller y col., 2005; Stephens y col., 1999), lo cual apoyaría en parte nuestros resultados. En estudios de población general, se describen entre los factores de riesgo suicida más potentes los trastornos mentales y la adicción a drogas, frecuentemente co-ocurrentes (Moscicki, 1997). Adicionalmente, se ha incluido entre los grupos de riesgo suicida, a las personas con problemas de relaciones sociales: la falta de relaciones, la pérdida o la inestabilidad en las mismas (King y Merchant, 2008; Moscicki, 1997).

En un abordaje más general, existen estudios consistente sobre salud y morbilidad asociados a la calidad de las relaciones interpersonales. En 1988 se publicó un estudio clásico (House y col., 1988) en el que se vinculaba las relaciones sociales con la salud. En este estudio se plantearon cuestiones como la siguiente: ¿la falta de contacto social conlleva a la enfermedad o la muerte?. Revisando estudios experimentales y casi experimentales con animales y humanos demostraron que la integración social era un factor de protección para la salud y que los individuos socialmente menos integrados o aislados presentaban un mayor riesgo de mortalidad. Además, en otros estudios prospectivos el aislamiento social ha demostrado ser un factor predictivo de mortalidad y de morbilidad seria, tanto en población general, como en individuos enfermos (House y col., 1988; Berkman, 1995). Cohen (2004) informa además de lo esencial que es para la supervivencia del ser humano, al igual que para otros animales sociales, un efectivo funcionamiento social, al garantizar protección, favorecer la salud y longevidad en los mismos.

En el cuarto artículo '*Subjective quality of life in schizophrenic outpatients in a catalan urban site*', en el análisis descriptivo, el perfil subjetivo de calidad de vida obtenido en la muestra es similar al definido en pacientes esquizofrénicos ambulatorios (Barry y Crosby, 1996; Hansson y col., 1999; Simpson y col., 1989), en donde las áreas de mayor insatisfacción son el trabajo, la salud y las finanzas. Sin embargo, en áreas de convivencia y relaciones familiares, la media de puntuaciones obtenidas en nuestra muestra era más alta en contraste con otros estudios (Barry y Crosby, 1996; Lehman y col., 1982). Pensamos que esta característica es debido a las condiciones de soporte socio-familiares existentes en el contexto local. En nuestro entorno, los servicios comunitarios y psiquiátricos no fueron establecidos después de la desinstitucionalización, limitándose los recursos sanitarios para los pacientes que viven en la comunidad, a las visitas psiquiátricas de control de medicación. Sólo recientemente y muy lentamente ciertos programas especializados psicológicos y sociales han sido puestos en marcha. Consecuentemente, debido a la tradicional estructura familiar de nuestra sociedad, la mayoría de pacientes viven con sus familias originales, quienes asumen el rol de cuidadores y son el principal sistema de soporte para estos pacientes. Otro hallazgo que puede ser atribuido a nuestro contexto es el relativo elevado nivel de satisfacción con la seguridad personal en comparación con los bajos niveles registrados en esta subescala en muestras americanas (Lehman y col., 1982, 1986). Estos es así, probablemente porque en nuestro entorno la adversidad social y la victimización es baja comparada con la algunas ciudades americanas. En cuanto a la influencia de las variables clínicas sobre la calidad de vida,

encontramos que bajos niveles de bienestar general se asociaron con más años de evolución de la enfermedad (Barcia y col., 1995). Asimismo puntuaciones elevadas en la escala psicosocial de Strauss-Carpenter, síntomas positivos y generales de las subescalas PANSS se relacionaron con niveles bajos de bienestar general y poca satisfacción en las actividades diarias, trabajo y salud, similarmente a otros estudios publicados en la literatura (Bow-Thomas y col., 1999). Los síntomas negativos, un pobre ajuste premórbido y los efectos secundarios de la medicación no se vincularon con la calidad de vida subjetiva. Se podría especular que los pacientes con estas características clínicas probablemente presentan poco *insight* o un deterioro cognitivo marcado, lo cual quizás no les permite autoevaluarse de forma realista. Por último, no se halló ninguna relación entre el tipo de tratamiento antipsicótico, de primera o segunda generación y la calidad de vida subjetiva. Aunque hasta el momento, los datos sobre la calidad de vida en relación al uso de antipsicóticos de primera y segunda generación eran poco concluyentes, recientemente se ha publicado un meta-análisis (Leucht y col. 2009), vinculando una ventajosa calidad de vida con el uso de clozapina y amisulpiride, antipsicóticos considerados de segunda generación, en comparación con la administración de antipsicóticos de primera generación.

Finalmente, queremos destacar de los estudios que componen la tesis, que se han llevado a cabo con muestras de pacientes estabilizados bastante homogéneas en cuanto al perfil y gravedad clínica. Los resultados son novedosos y reflejo de los problemas que tienen los pacientes en sus rutinas

diarias, en consonancia además con la clínica que manifiestan. Por otro lado presentan ciertas limitaciones, como la información retrospectiva que se recoge en el ajuste premórbido y la falta de datos sistemáticos sobre la validez de las tareas ToM empleadas, aunque han sido utilizadas ampliamente en estudios de investigación del mismo ámbito. Además, cabe mencionar los posibles proyectos de futuro. Nos gustaría centrar nuestra investigación en la etiología, es decir, en el estudio genético de las subpoblaciones de pacientes esquizofrénicos, con o sin déficit en cognición social (habilidades mentalísticas). Al mismo tiempo que, determinar a través de neuroimagen funcional, si la actividad neural de los sistemas fronto-parietales de las neuronas espejo, en estos subgrupos de pacientes está alterada.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Los esquizofrénicos estabilizados presentan déficits en tareas ToM de primer y segundo orden. Se confirma nuestra primera hipótesis.

El deterioro en el funcionamiento social premórbido está vinculado con las anomalías en las habilidades mentalísticas. Se verifica así nuestra segunda hipótesis.

Hemos identificado un subgrupo de pacientes con factores clínicos de mal pronóstico asociados a déficits en cognición social y en capacidades ejecutivas con un componente visuo-perceptual preferente. Se confirma nuestra tercera hipótesis.

Se han obtenido indicios de que el porcentaje de pacientes con antecedentes de tentativas de suicidio es singularmente alto en los pacientes esquizofrénicos que presentan anomalías ToM. Se verifica nuestra cuarta hipótesis.

El predominio de síntomas positivos en esquizofrénicos covaría negativamente con aspectos de satisfacción vital y no existe asociación cuando predominan los síntomas negativos, El uso de antipsicóticos de primera o segunda generación no se vincula con la calidad de vida subjetiva de los pacientes. Nuestra última hipótesis queda refutada.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

- Abu-Akel A, Bayley AL (2000). Correspondence. *Psychological medicine*; 30: 735-738.
- Addington J, van Mastrigt S, Addington D (2003). Patterns of premorbid functioning in first-episode psychosis: initial presentation. *Schizophrenia research*; 62: 23-30.
- Adolphs R (2001). The neurobiology of social cognition. *Current opinion in neurobiology*; 11: 231-239.
- Adolphs R (2003). Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nature reviews. Neuroscience*; 4: 165-178.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders (4th ed)*. Washington DC: American Psychiatric Association Press.
- Arellano D, Varona J, Perales FJ (2008). Generation and visualization of emotional states in virtual characters. *Computer Animation and Virtual Worlds* 19: 259-270. DOI: 10.1002/cav.234
- Barcia Salorio D, Morcillo L, Borgeñós E (1995). Esquizofrenia, calidad de vida y formas clínicas. *Annales de Psiquiatria II*; 3: 81-87.
- Baron-Cohen S (1989). The autistic child's theory of mind: a case of specific developmental delay. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*; 30: 285-297.
- Baron-Cohen S (1997). Hey!. It was just a joke!. Understanding propositions and propositional attitudes by normally developing children and children with autism. *Israel journal of psychiatry*; 34: 174-178.

Baron-Cohen S, Leslie A, Frith U (1985). Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition*; 21: 37-46.

Baron-Cohen S, O'Riordan M, Stone V, Jones R, Plaistead K (1999). Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger Syndrome or high-functioning autism. *Journal of autism and developmental disorders*; 29: 407-418.

Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I (2001). The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*; 42: 241-251.

Barresi J, Moore C (1996). Intentional relations and social understanding. *The Behavioral and brain sciences*; 19: 107-154.

Barrett L, Henzi P, Rendall D (2007). Social brains, simple minds: does social complexity require really cognitive complexity? *Philosophical transactions of the Royal Society of London*; 362: 561-575.

Barrett L, Lycett R, Dunbar R (2002). *Human Evolutionary Psychology*. UK: Basingstoke.

Barry MM, Crosby C (1996). Quality of life as an evaluative measure in assessing the impact of community care on people with long-term psychiatric disorders. *British journal psychiatry*; 168:210-216.

Bartolette J, Mc Gorry P (2005). Early intervention and recovery for young people with early psychosis: Consensus statement. *British journal psychiatry*; 187 (Supplementum 48) 116-119.

Barton RA, Dunbar RIM (1997). In: Evolution of the social brain. In: Machiavellian Intelligence II. Whiten A, Byrne RW (Eds) Cambridge: Cambridge University Press. pp. 260-263

Bartsch K, Wellman H (1995). Children talk about the mind. Oxford: Oxford University Press.

Bechdolf A, Pukrop R, Köhn D, Tschinkel S, Veith V, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Geyer C, Pohlmann B, Klosterkötter J (2005). Subjective quality of life in subjects at risk for a first episode of psychosis: a comparison with first episode schizophrenia patients and healthy controls. *Schizophrenia research*; 79: 137-143.

Bell M, Fiszdon J, Richardson R, Lysaker P, Bryson G (2007). Are self-reports valid for schizophrenia patients with poor insight? Relationship of unawareness of illness to psychological self-report instruments. *Psychiatry research*; 151: 37-46.

Bellack AS, Morrison RL, Wixted JT, Mueser KT (1990). An analysis of social competence in schizophrenia. *British journal psychiatry*; 156:809-818.

Blakemore SJ, Ouden H, Choudhury S, Frith C (2007). Adolescent development of the neural circuitry for thinking about intentions. *Social cognitive and affective neuroscience*; 2 :130-139

Bow-Thomas CC, Velligan DI, Miller AL, Olsen J (1999). Predicting quality of life from symptomatology in schizophrenia at exacerbation and stabilization. *Psychiatry research*; 86: 131-142.

Bozikas VP, Kosmidis MH, Anezoulaki D, Giannakou M, Karavatos A (2004). Relationship of affect recognition with psychopathology and cognitive performance in schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society*; 10:549-558.

Brothers L (1990). The social brain: a project for integrating primate behaviour and neurophysiology in a new domain. *Concepts neurosciences*; 1: 27-61.

Brüne M (2005). Theory of mind in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophrenia bulletin*; 31: 21-42.

Brüne M, Abdel-Hamid M, Lehmkämer C, Sonntag C (2007). Mental state attribution, neurocognitive functioning, and psychopathology: what predicts poor social competence in schizophrenia best? *Schizophrenia research*; 92: 151-159.

Brunet E, Sarfati Y, Hardy-Baylé MC, Decety J (2000). A PET investigation of the attribution of intentions with a nonverbal task. *Neuroimage*; 11:157-166.

Brunet-Gouet E, Decety J (2006). Social brain dysfunctions in schizophrenia: a review of neuroimaging studies. *Psychiatry research*; 148:75-92.

Burns T, Patrick D (2007). Social functioning as an outcome measure in schizophrenia studies. *Acta psychiatrica Scandinavica*; 116:403-418.

Byrne RW, Corp N (2004). Neocortex size predicts deception rate in primates. *Proceedings the royal society. Biological Sciences* 271: 1693-1699.

Cannon M, Jones P, Huttunen MO, Tanskanen A, Huttunen T, Rabe-Hesketh S, Murray RM (1999). School performance in Finnish children and later development of schizophrenia: a population-based longitudinal study. *Archives general psychiatry*; 56: 457-463.

Cannon-Spoor HE, Potkin SG, Wyatt RJ (1982). Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*; 8: 470-484.

Carpenter M, Nagell K, Tomasello M (1998). Social cognition, joint attention, and communicative competence from 9 to 15 months of age. *Monographs of the Society for Research in Child Development*; 63: 1-145.

Carr L, Iacoboni M, Dubeau MC, Mazziotta JC, Lenzi GL (2003). Neural mechanisms of empathy in humans: a relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 100: 5497-5502.

Caspi A, Reichenberg A, Weiser M, Rabinowitz J, Shmushkevich M, Lubin G, Nahon D, Vishne T, Davidson M (2007). Premorbid behavioral and intellectual functioning in schizophrenia patients with poor response to treatment with antipsychotic drugs. *Schizophrenia research*; 94:45-49.

Castelli F, Happé F, Frith U, Frith C (2000). Movement and mind: a functional imaging study of perception and interpretation of complex intentional movement patterns. *Neuroimage*; 12:314-325.

Chand PK, Mattoo SK, Sharan P (2004). Quality of life and its correlates in patients with bipolar disorder stabilized on lithium prophylaxis. *Psychiatry and clinical neurosciences*; 58: 311-318.

Choudhury S, Blakemore SJ, Charman T (2006) Social cognitive development during adolescence. *Social cognitive and affective neuroscience*; 1: 165-174.

Chung YS, Kang DH, Shin NY, Yoo SY, Kwon JS (2008). Deficit of theory of mind in individuals at ultra-high-risk for schizophrenia. *Schizophrenia research*; 99: 111-118.

Cohen S (2004). Social relationships and health. *The American psychologist*; 59: 676-684.

Corcoran R, Cahill C, Frith CD (1997). The appreciation of visual jokes in people with schizophrenia: a study of "mentalizing" ability. *Schizophrenia research*; 24: 319-327.

Corcoran R, Frith CD (1996). Conversational conduct and the symptoms of schizophrenia. *Cognitive neuropsychiatry*; 1: 305-318.

Corcoran R, Mercer G, Frith CD (1995). Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating "theory of mind" in people with schizophrenia. *Schizophrenia research*; 17: 5-13.

Corrigan PW, Toomey R (1995). Interpersonal problem solving and information processing in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*; 21: 395-403.

Couture SM, Penn DL, Addington J, Woods SW, Perkins DO (2008). Assessment of social judgments and complex mental states in the early phases of psychosis. *Schizophrenia research*; 100: 237-241.

Couture SM, Penn DL, Roberts DL (2006). The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophrenia bulletin*; 32: 44-63.

Damasio A, Meyer K (2008). Behind the looking glass. *Nature*; 454: 167-168.

Davidson M, Reichenberg A, Rabinowitz J, Weiser M, Kaplan Z, Mark M. Behavioral (1999) and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *American journal psychiatry*; 156 :1328-1335.

Dennett DC (1978). Beliefs about beliefs. *Behaviour and brain sciences*. 4: 568-570.

Den Ouden, HEM, Frith U, Frith CD, Blakemore SJ (2005). Thinking about intentions. *Neuroimage*; 28: 787-796.

Diez-Martin J, Hoenicka J, Martinez I, Aragúés M, Rodríguez-Jiménez R, Jiménez-Arriero MA, Ponce G, Rubio G, Palomo T. Psychosis and Addiction Research Group (2007).

Polimorfismo Val 158 Met de COMT y esquizofrenia: estudio de asociación en una muestra de pacientes españoles. *Medicina clínica (Barc)* 128: 41-44.

Doody GA, Gotz M, Johnstone EC, Frith CD, Owens DE (1998). Theory of mind and psychosis. *Psychological medicine*; 28: 397-405.

Dunbar RIM (1992). Neocortex size as a constraint on group size in primates. *Journal human evolution*; 20: 469-493.

Dunbar RIM (1998). The social brain hypothesis. *Evolutionary anthropology*; 6: 178-190.

Dunbar RIM, Shultz S (2007). Evolution in the social brain. *Science*. 317: 1344-1347.

Duñó R, Pousa E, Domènech C, Díez A, Ruíz A, Guillamat R (2001). Subjective quality of life in schizophrenic outpatients in a catalan urban site. *The Journal of nervous and mental disease*; 189: 685-690.

Duñó R, Pousa E, Miguélez M, Langohr K, Tobeña A (2008). Ajuste premórbido pobre vinculado al deterioro en habilidades de Teoría de la Mente: estudio en pacientes esquizofrénicos estabilizados. *Revista de Neurología*; 47: 242-246.

Duñó R, Pousa E, Miguélez M, Langohr K, Tobeña A (2008). Poor premorbid adjustment and dysfunctional executive abilities predict theory of mind deficits in stabilized schizophrenia outpatients. *Clinical Schizophrenia & Related Psychosis*; 2: 205-216.

Duñó R, Pousa E, Miguélez M, Montalvo I, Suárez D, Tobeña A (2009). Suicidality connected with mentalizing anomalies in schizophrenia: a study with stabilized outpatients. *Annals of the New York Academy of Sciences* (in press).

Fakra E, Salgado-Pineda P, Delaveau P, Hariri AR, Blin O (2008). Neural bases of different cognitive strategies for facial affect processing in schizophrenia. *Schizophrenia research*; 100: 191-205.

Farroni T, Johnson MH, Menon E, Zulian L, Faraguna D, Csibra G (2005). Newborns' preference for face-relevant stimuli: effects of contrast polarity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 102: 17245-17250.

Franz M, Lis S, Plüddemann K, Gallhofer B (1997). Conventional versus atypical neuroleptics: subjective quality of life in schizophrenic patients. *British journal psychiatry*; 170: 422-425.

Foerster A, Lewis SW, Owen MJ, Murray RM (1991). Premorbid adjustment and personality in psychosis: effects of sex and diagnosis. *British medical journal*; 158: 171-176.

Forum Salut Mental (2006) Proposta de desenvolupament d'un model d'atenció als trastornos psicòtics incipients.

Friston K (2005). Disconnection and cognitive dysmetria in schizophrenia. *American journal psychiatry*; 162: 429-432.

Frith CD (1992). *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. Hove, UK: Psychology Press.

Frith CD (2004). Schizophrenia and theory of mind. Editorial. *Psychological medicine*; 34:385-389.

Frith CD, Corcoran R (1996). Exploring theory of mind in people with schizophrenia. *Psychological medicine*; 26: 521-530.

Frith U, Morton J, Leslie AM (1991). The cognitive basis of a biological disorder: autism. *Trends in neurosciences*; 14: 109-128.

Frost DO, Tamminga CA, Medoff DR, Caviness V, Innocenti G, Carpenter WT (2004). Neuroplasticity and schizophrenia. *Biological psychiatry*; 56: 540-543.

Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G (1996). Action recognition in the premotor cortex. *Brain*; 119: 593-609.

Gallese V, Keysers C, Rizzolatti G (2004). A unifying view of the basis of social cognition. *Trends in cognitive sciences*; 8: 396-403.

Gerlach J, Larsen EB (1999). Subjective experience and mental side-effects of antipsychotic treatment. *Acta psychiatrica scandinavica (Supplementum 395)* 113-117.

Ghazanfar AS, Santos LR (2004). Primate brains in the wild: the sensory bases for social interactions. *Nature reviews. Neuroscience*; 5: 603-616.

Gogtay N, Greenstein D, Lenane M, Clasen L, Sharp W, Gochman P, Butler P, Evans A, Rapoport J (2007). Cortical brain development in nonpsychotic siblings of patients with childhood-onset schizophrenia. *Archives general psychiatry*; 64:772-780.

Gold JM, Harwey P (1988). Cognitive deficit in schizophrenia. *The Psychiatric clinics of North America*; 16: 295-312.

Golberg TE, Gold JM (1995). Neurocognitive functioning in patients with schizophrenia. In: *Psychopharmacology. The fourth generation of progress*. Blean FE, Kupfer DJ (Eds). New York: Raver Press. pp: 1245-1257.

Hansson L, Middelboe T, Merinder L, Bjarnason O, Bengtsson-Tops A, Nilsson L, Sandlund M, Sourander A, Sørgaard KW, Vinding H (1999). Predictors of subjective quality of life in

schizophrenic patients living in the community. A Nordic multicentre study. *The International journal of social psychiatry*; 45: 247-258.

Happé F (1994). An advanced test of theory of mind: understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *Journal of autism and developmental disorders*; 24: 129-154.

Happé F, Brownell H, Winner E (1999). Acquired "theory of mind" impairments following stroke. *Cognition*; 70: 211-240.

Happé F, Frith U (1994). Theory of mind in autism. In: *Learning and Cognition in Autism*. Schopler E, Mesiboy G (Eds). New York: Plenum Press.

Harrington L, Siegert RJ, McClure J (2005). Theory of mind in schizophrenia: a critical review. *Cognitive neuropsychiatry*; 10: 249-286.

Harrison PJ, Weinberger DR (2005). Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Molecular psychiatry*; 10: 40-68.

Hartmann E, Milofsky E, Vaillant G, Oldfield M, Falke R, Ducey C (1984). Vulnerability to schizophrenia. Prediction of adult schizophrenia using childhood information. *Archives general psychiatry*; 41: 1050-1060.

Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Deeks JJ (2005). Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. *British journal psychiatry*; 187: 9-20. Review.

Hirao K, Miyata J, Fujiwara H, Yamada M, Namiki C, Shimizu M, Sawamoto N, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T (2008). Theory of mind and frontal lobe pathology in schizophrenia: a voxel-based morphometry study. *Schizophrenia research*; 105: 165-174.

Hoffman RE (1999). New methods for studying hallucinated 'voices' in schizophrenia. *Acta psychiatrica Scandinavica (Supplementum 395)* 89-94.

Hogrefe GJ, Wimmer H, Perner J (1986). Ignorance versus false belief. A developmental lag in attribution of epistemic states. *Child development*; 57: 567-582.

Holley JM, Candela SF (1999). Interpersonal functioning in schizophrenia. In: *Oxford textbook of psychopathology*. Millon T, Blaney P, David R (Eds). Oxford: Oxford University Press. pp: 311-338.

House JS, Landis KR, Umberson D (1988). Social relationships and health. *Science*; 241: 540-545.

Iacoboni M, Dapretto M (2006). The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction. *Nature neurosciences*; 7: 942-949.

Iacoboni M, Koski LM, Brass M, Bekkering H, Woods RP, Dubeau MC, Mazziotta JC, Rizzolatti G (2001). Reafferent copies of imitated actions in the right superior temporal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 98: 13995-13999.

Iacoboni M, Molnar-Szakacs I, Gallese V, Buccino G, Mazziotta JC, Rizzolatti G (2005). Grasping the intentions of others with one's own mirror neuron system. *PLoS Biology*; 3:1-7.

Iacoboni M, Woods RP, Brass M, Bekkering H, Mazziotta JC, Rizzolatti G (1999). Cortical mechanisms of human imitation. *Science* 24; 286: 2526-2528.

Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, Day R, Bertelsen A (1992). Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization Ten country study. *Psychological medicine (Supplementum 20)* 1-97.

Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L (1976). Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*; 2 (7992): 924-926.

Jones PB, Murray RM, Rodgers B (1994). Child development preceding adult schizophrenia in a natural birth cohort. *Schizophrenia research*; 11: 97.

Kieffaber PD, Kappenman ES, Bodkins M, Shekhar A, O'Donnell BF, Hetrick WP (2006). Switch and maintenance of task set in schizophrenia. *Schizophrenia research*; 84:345-358.

King CA, Merchant CR (2008). Social and interpersonal factors relating to adolescent suicidality: a review of the literature. *Archives suicide research*; 12: 181-196.

Kircher TT, Seiferth NY, Plewnia C, Baar S, Schwabe R (2007). Self-face recognition in schizophrenia. *Schizophrenia research*; 94: 264-272.

Kohler CG, Turner TH, Bilker WB, Brensinger CM, Siegel SJ, Kanes SJ, Gur RE, Gur RC (2003). Facial emotion recognition in schizophrenia: intensity effects and error pattern. *American journal psychiatry*; 160: 1768-1774

Kolluri N, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA (2005). Lamina-specific reductions in dendritic spine density in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *American journal psychiatry*; 162: 1200-1002.

Lamb HR, Goertzel V (1977). The long-term patient in the era of community treatment. *Archives general psychiatry*; 34: 679-682.

Langdon R, Coltheart M, Ward PB, Catts SV (2002). Disturbed communication in schizophrenia: the role of poor pragmatics and poor mind-reading. *Psychological medicine*; 32: 1273-1284.

Langdon R, Michie P, Ward P, Mc Conaghy N, Catts SV, Colheart M (1997). Defective self and/or other mentalizing in schizophrenia: a cognitive neuropsychological approach. *Cognitive neuropsychiatry*; 2: 167-193.

Lawrie SM, Abukmeil SS (1998). Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *British journal psychiatry*; 172: 110-120.

Lee KH, Farrow TF, Spence SA, Woodruff PW (2004). Social cognition, brain networks and schizophrenia. *Psychological medicine*; 34: 391-400.

Lee J, Kwon JS, Shin YW, Lee KJ, Park S (2007). Visual self-recognition in patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*; 94: 215-220.

Lehman AF (1983). The well-being of chronic mental patients. *Archives general psychiatry*; 40:369-373.

Lehman AF, Possidente S, Hawker F (1986). The quality of life of chronic patients in a state hospital and in community residences. *Hospital community psychiatry*; 37:901-907.

Lehman AF, Ward NC, Linn LS (1982). Chronic mental patients: the quality of life issue. *American journal psychiatry*; 139: 1271-1276.

Leslie AM (1987). Pretence and representation in infancy: the origins of "theory of mind". *Psychological review*; 94: 84-106.

Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM (2009). Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*; 373: 31-41.

Lewis DA, Gonzalez-Burgos G (2008). Neuroplasticity of neocortical circuits in schizophrenia. *Neuropharmacology*; 33: 141-165. Review.

Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW (2005). Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nature review. Neurosciences*; 6: 312-324.

Lonnqvist JK (2003). El suicidio. En: *Tratado de psiquiatria*. Gelder MG, López-Ibor JJ Jr, Andreasen N (Eds). Madrid: Ars Médica. pp: 1233-1246.

MacBeth A, Gumley A (2008). Premorbid adjustment, symptom development and quality of life in first episode psychosis: a systematic review and critical reappraisal. *Acta psychiatrica Scandinavica*; 117: 85-99.

Mann JJ (2003). Neurobiology of suicidal behaviour. *Nature review. Neurosciences*; 4: 819-828.

Martin RM (1996). *Neuroanatomy. Text & Atlas 2nd edn*. Stamford, Connecticut: Appleton and Lande.

Mathalon DH, Rapoport JL, Davis KL, Krystal JH (2003). Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry. *Archives general psychiatry*; 60:846-848.

Mazza M, De Risio A, Surian L, Roncone E, Casacchia M (2001). Selective impairments of theory of mind in people with schizophrenia. *Schizophrenia research*; 47: 299-308.

McGurk SR, Moriarty PJ, Harvey PD, Parrella M, White L, Davis KL (2000). The longitudinal relationship of clinical symptoms, cognitive functioning, and adaptive life in geriatric schizophrenia. *Schizophrenia research*; 42: 47-55.

Meltzoff AN, Moore MK (1994). Imitation, memory, and the representation of persons. *Infant behavior & development*; 17: 83-89.

Mitchell JP, Heatherton TF, Macrae CN (2002). Distinct neural systems subserve person and object knowledge. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 99: 15238-15243.

Modestin J, Zarro I, Waldvogel D (1992). A study of suicide in schizophrenic in-patients. *British journal psychiatry*; 160: 398-401.

Moghaddam B (2003). Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. *Neuron*; 40: 881-884. Review.

Montross LP, Zisook S, Kasckow J (2005). Suicide among patients with schizophrenia: a consideration of risk and protective factors. *Annals of clinical psychiatry*; 17: 173-182.

Mościcki EK (1997). Identification of suicide risk factors using epidemiologic studies. *The Psychiatric clinics of North America*; 20: 499-517.

Mueser K, Tarrrier N (1998). *The Handbook of social functioning in schizophrenia*. Boston: Allyn and Bacon.

Müller DJ, Barkow K, Kovalenko S, Ohlraun S, Fangerau H, Kölsch H, Lemke MR, Held T, Nöthen MM, Maier W, Heun R, Rietschel M (2005). Suicide attempts in schizophrenia and affective disorders with relation to some specific demographical and clinical characteristics. *European psychiatry*; 20: 65-69.

Murray R, Lewis SW (1987). Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *British medical journal (Clinical research ed.)* 19; 295: 681-682.

Murray R, O'Callaghan E, Castle D, Lewis S (1992). A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*; 18: 319-332.

Narvaez JM, Twamley EW, McKibbin CL, Heaton RK, Patterson TL (2008). Subjective and objective quality of life in schizophrenia. *Schizophrenia research*; 98: 201-208.

Obiols J, Pousa E (2004). La teoría de la mente como módulo cerebral evolutivo. En: *La profecía de Darwin*. Sanjuán J, Cela CJ (Eds) Barcelona: Ars Médica. pp: 105-114.

Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM (2005). The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Archives general psychiatry*; 62: 247-253.

Palmer BW, Heaton RK, Gladsjo JA, Evans JD, Patterson TL, Golshan S, Jeste DV (2002). Heterogeneity in functional status among older outpatients with schizophrenia: employment history, living situation, and driving. *Schizophrenia research*; 55: 205-215.

Pantelis C, Yücel M, Wood SJ, Velakoulis D, Sun D, Berger G, Stuart GW, Yung A, Phillips L, McGorry PD (2005). Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia.. *Schizophrenia bulletin*; 31: 672-696.

Paradiso S, Andreasen NC, Crespo-Facorro B, O'Leary DS, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD (2003). Emotions in unmedicated patients with schizophrenia during evaluation with positron emission tomography. *American journal psychiatry*; 160: 1775-1783.

Park S, Matthews N, Gibson C (2008). Imitation, simulation, and schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*; 34: 698-707.

Penn DL, Corrigan PW, Bentall RP, Racenstein JM, Newman L (1997). Social Cognition in Schizophrenia. *Psychological bulletin*; 121: 114-132.

Penn DL, Spaulding W, Reed D, Sullivan M (1996). The relationship of social cognition to ward behavior in chronic schizophrenia. *Schizophrenia research*; 20:327-335.

Pérez-Barbería FJ, Shultz S, Dunbar RI (2007). Evidence for coevolution of sociality and relative brain size in three orders of mammals. *Evolution*; 61: 2811-2821.

Perner J (1991). *Understanding the representational mind*. Cambridge, MA: Bradford Books, MIT Press.

Perner J, Wimmer H (1985). "John that Mary thinks that": Attribution of second order beliefs by five to ten year old children. *Journal of experimental child psychology*; 39: 437-471.

Pickup G, Frith CD (2001) Theory of mind impairments in schizophrenia: symptomatology, severity and specificity. *Psychological medicine*; 31: 207-220.

Pinkham AE, Penn DL, Perkins DO, Lieberman J (2003). Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. *American journal psychiatry*; 160: 815-824.

Pompili M, Amador XF, Girardi P, Harkavy-Friedman J, Harrow M, Kaplan K, Krausz M, Lester D, Meltzer HY, Modestin J, Montross LP, Mortensen PB, Munk-Jørgensen P, Nielsen J, Nordentoft M, Saarninen PI, Zisook S, Wilson ST, Tatarelli R (2007). Suicide risk in schizophrenia: learning from the past to change the future. *Annals of general psychiatry*; 16, 6:10. DOI: 10.1186/1744-859X-6-10.

Pousa E, Duñó R, Brébion G, David AS, Ruiz AI, Obiols JE (2008a). Theory of mind deficits in chronic schizophrenia: evidence for state dependence. *Psychiatry research*; 158: 1-10.

Pousa E, Ruiz AI, David AS (2008b). Mentalising impairment as a trait marker of schizophrenia?. Correspondence. *British journal psychiatry* 192: 312-315.

Premack D, Woodruff G (1978). Does chimpanzee have a 'theory of mind'?. *Behavioural brain research*; 4: 515-526.

Rabinowitz J, De Smedt G, Harvey PD, Davidson M (2002). Relationship between premorbid functioning and symptom severity as assessed at first episode of psychosis. *American journal psychiatry*; 159: 2021-2026.

Rapoport JL, Giedd JN, Blumenthal J, Hamburger S, Jeffries N, Fernandez T, Nicolson R, Bedwell J, Lenane M, Zijdenbos A, Paus T, Evans A (1999). Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia. A longitudinal magnetic resonance imaging study. *Archives general psychiatry*; 56: 649-654.

Rapoport JL, Inoff-Germain G (2000). Update on childhood-onset schizophrenia. *Current psychiatry reports*; 2: 410-415.

Reicher-Rossler A, Hafner H (2000). Gender aspects in schizophrenia: bridging the border between social and biological psychiatry. *Acta psychiatrica Scandinavica (Supplementum 407)* 58-62.

Reitan RM (1993). Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and motor skills*; 8: 271-276.

Rizzolatti G, Craighero E (2004). The mirror neuron system. *Annual review of neuroscience*; 27: 169-192.

Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L (1996). Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain research. Cognitive brain research*; 3: 131-141.

Roncione R, Falloon IR, Mazza M, De Risio A, Pollice R, Necozone S, Morosini P, Casacchia M (2002). Is theory of mind in schizophrenia more strongly associated with clinical and social functioning than with neurocognitive deficits? *Psychopathology*; 35: 280-288.

Roth G, Dicke U (2005). Evolution of the brain and intelligence trends in cognitive science. *Trends in cognitive sciences*; 9: 250-257.

Ruggeri M, Nosè M, Bonetto C, Cristofalo D, Lasalvia A, Salvi G, Stefani B, Malchiodi F, Tansella M (2005). Changes and predictors of change in objective and subjective quality of life: multiwave follow-up study in community psychiatric practice. *British journal psychiatry*; 187: 121-130.

Sanjuán J, González JC (2005). La esquizofrenia y el proceso de la especiación del *Homo sapiens*. En: La profecía de Darwin. Sanjuán J, Cela CJ (Eds) Barcelona: Ars Médica. pp: 201-222.

Sarfati Y, Hardy-Bayle MC (1999). How do people with schizophrenia explain the behaviour of others?. A study of theory of mind and its relationship to thought and speech disorganization in schizophrenia. *Psychological medicine*; 25: 613-620

Sarfati Y, Hardy-Baylé MC, Besche C, Widlocher D (1997). Attribution of intentions to others in people with schizophrenia: a non-verbal exploration with comic strips. *Schizophrenia research*; 25: 199-209.

Sawaguchi T, Kudo H (1990). Neocortical development and social structure in primates. *Primates*; 31: 283-290.

Saxe R (2006). Uniquely human social cognition. *Current Opinion in Neurobiology*; 16: 235-239.

Schenkel LS, Spaulding WD, Silvertstein SM (2005) Poor premorbid functioning and theory of mind deficit in schizophrenia: evidence of reduced context processing?. *Journal of psychiatric research*; 39: 499-508.

Selemon LD, Goldman-Rakic PS (1999). The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. *Biological psychiatry*; 45: 17-25

Silverstein ML, Mavrolefteros G, Close D (2002). Premorbid adjustment and neuropsychological performance in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*; 28: 157-165.

Silverstein SM, Schenkel L (1997). Schizophrenia as a model of context-deficient cortical computation. *The Behavioral and brain sciences*; 20: 696-625.

Silverstein S, Uhlhaas PJ, Essex B, Halpin S, Schall U, Carr V (2006). Perceptual organization in first episode schizophrenia and ultra-high-risk states. *Schizophrenia research*; 83: 41-52.

Singer T, Seymour B, O'Doherty J, Kaube H, Dolan RJ, Frith C (2004). Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science*; 303: 1157-1162.

Simpson CJ, Hyde CE, Faragher EB (1989). The chronically mentally ill in community facilities. A study of quality of life. *British journal psychiatry*; 154:77-82.

Sodian B, Taylor C, Harris P, Perner J (1992). Early deception and the child's theory of mind: false trails and genuine markers. *Child development*; 62: 468-483.

Sowell ER, Thompson PM, Tessner KD, Toga AW (2001). Mapping continued brain growth and gray matter density reduction in dorsal frontal cortex: Inverse relationships during post adolescent brain maturation. *The Journal of neuroscience*; 21 :8819-8829

Sprong M, Schothorst P, Vos E, Hox J, Van Engeland H (2007). Theory of mind schizophrenia. Meta-analysis. *British journal psychiatry*; 191: 5-13.

Steinberg L (2005). Cognitive and affective development in adolescence. *Trends in cognitive sciences*; 9: 69-74.

Steinberg L, Morris AS (2001). Adolescent development. *Annual review of psychology*; 52: 83-110.

Stephens JH, Richard P, McHugh PR (1999). Suicide in patients hospitalized for schizophrenia: 1913-1940. *The Journal of nervous and mental disease*; 187: 10-14.

Stroup TS, Alves WM, Hamer RM, Lieberman JA (2006). Clinical trials for antipsychotic drugs: design conventions, dilemmas and innovations. *Nature reviews. Drug discovery*; 5: 133-146.

Surian L, Baron-Cohen S, Van der Lely H (1996). Are children with autism deaf to Gricean maxims?. *Cognitive neuropsychiatry*; 1: 55-71.

Tien AY, Eaton WW (1992). Psychopathologic precursors and sociodemographic risk factors for the schizophrenia syndrome. *Archives general psychiatry*; 49: 37-46.

The WHOQOL Group (1995). The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Social science & medicine*; 41: 1403-1409.

Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, Gochman P, Blumenthal J, Nicolson R, Toga AW, Rapoport JL (2001). Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 98: 11650-11655.

Uhlhaas PJ, Silverstein SM (2005). Perceptual organization in schizophrenia spectrum disorders: empirical research and theoretical implications. *Psychological bulletin*; 131 :618-632.

Umiltà MA, E Kohler, V Gallese, L Fogassi, L Fadiga, C Keysers, G Rizzolatti (2001). I Know What You Are Doing: A Neurophysiological Study. *Neuron*, 31: 155-165.

Wechsler D (1999). Escala de inteligencia para adultos. WAIS III. Madrid: TEA.

Weinberger DR (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives general psychiatry*; 44: 660-666.

Wimmer H, Perner J (1983). Beliefs about beliefs: representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition*; 13: 107-128.

Wood JN, Glynn DD, Phillips BC, Hauser MD (2007). The perception of rational goal-directed action in non-human primates. *Science*; 317: 1402-1405.

Yamada M, Hirao K, Namiki C, Hanakawa T, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T (2007). Social cognition and frontal lobe pathology in schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage*; 35: 292-298.