



Artículo de Investigación:

Rendimiento Neuropsicológico en hermanos de personas enfermas de Esquizofrenia.

Neuropsychological Functioning in siblings of People with Schizophrenia.

Rev. chil. neuropsicol. 2009; 4 (1): 28-35
Publicado online: 30 julio 2009
(Rec.: 10 de febrero de 2009. Acep.: 10 de junio de 2009)

Álvaro Cavieres F. ^{a*}, César Solanas R. ^a, Mónica Valdebenito. ^a

^a Dpto. de Psiquiatría, Escuela de Medicina. Universidad de Valparaíso. Chile.

Resumen

Algunos autores han planteado dudas metodológicas respecto a las evaluaciones neuropsicológicas en familiares de personas con esquizofrenia. Nuestro objetivo es comparar el funcionamiento cognitivo en hermanos discordantes para la enfermedad y sujetos controles de similares características demográficas. Metodología: muestra compuesta por tres grupos de 20 individuos (pacientes, hermanos, controles), de 15 a 30 años de edad, sin comorbilidades. Los sujetos completaron la siguiente batería: Test de Stroop, Toulouse, COWAT, Letter-number, California Verbal Learning, WAIS y escala SOPS. Resultados: No hay diferencias de coeficiente intelectual intergrupos, ni de género en los rendimientos evaluados. Los hermanos obtienen puntajes inferiores a los controles en los test de Toulouse, dígitos y letras y CVLT 1 y 2, sin diferencias en los test de Stroop y COWAT. Además los síntomas negativos, se asociaron con un menor desempeño. Conclusiones: los hermanos de personas con esquizofrenia presentaron un rendimiento menor al grupo control, y semejante a los pacientes, en las pruebas de concentración, atención, memoria de trabajo y fluidez verbal. Este trabajo contribuye a identificar las áreas más sensibles al deterioro cognitivo en los hermanos de personas enfermas de esquizofrenia

Palabras Clave: Neuropsicología, esquizofrenia, hermanos.

Abstract

Some authors have raised methodological concerns regarding neuropsychological assessments in relatives of people with schizophrenia. Our goal is to compare cognitive function in siblings discordant for the disease and control subjects with similar demographic characteristics. Methodology: three groups of 20 individuals each (patients, siblings, controls), 15 to 30 years of age, no comorbidities. All subjects completed the following battery: Stroop Test, Toulouse, COWAT, Letter-number, California Verbal Learning, WAIS and SOPS. Results: there were no differences in IQ between groups. Scores in the tests did not vary with gender. Siblings scored lower than controls, in the Toulouse test, digits and letters and CVLT 1 and 2, there were no differences in the Stroop Test, and COWAT. Negative symptoms were associated with lower scores. Conclusions: siblings of people with schizophrenia scored lower than the control group and similarly to patients in tests of concentration, attention, working memory and verbal fluency. This work helps to identify the areas most sensitive to cognitive impairment in the siblings of people suffering from schizophrenia.

Key words: neuropsychology, schizophrenia, siblings.

* Correspondencia: cavieres@vtr.net

Introducción.

El déficit cognitivo constituye una de las manifestaciones centrales de la esquizofrenia. Se manifiesta previo al inicio clínico de la enfermedad y se mantiene sin mayor cambio durante el transcurso de ésta, determinando en gran medida, el pronóstico, calidad de vida y funcionamiento psicosocial de los pacientes. (Barrera, 2006; Cavieres y Valdebenito, 2005; Sharma y Antonova, 2003; Mueser, 2000)

Diversos estudios con familiares de personas enfermas de esquizofrenia (Faraone et cols, 2000; Snitz, McDonald y Carter, 2006; Toomey et cols, 1998; Seidman et cols, 2002) reportan, también, déficits en un amplio espectro de funciones cognitivas, aunque de menor gravedad que el exhibido por los pacientes. Según los resultados de meta análisis, los desempeños más comprometidos serían la atención, memoria de trabajo, pensamiento abstracto, memoria declarativa y la inteligencia general (Sitskoorn et cols, 2004; Snitz, McDonald y Carter, 2006).

Se ha sugerido que la presencia de alteraciones cognitivas, en familiares de personas con esquizofrenia, podría predecir la aparición de la enfermedad algún tiempo después (Pukrop et cols, 2007; Keefe et cols, 2006). Sin embargo, su verdadera utilidad parece ser identificar a los sujetos vulnerables, más que en predecir con certeza el inicio de la patología. (Walder et cols, 2008; Johnstone et cols, 2005) Una estrategia complementaria, consiste en caracterizar grupos de alto o ultra alto riesgo, (Yung, 2003) mediante la combinación de factores genéticos, clínicos y neuropsicológicos.

Por su parte, Tsuang (2000) ha reformulado el término esquizotaxia, introducido originalmente por Meehl, (Meehl, 1962) para designar a una entidad clínicamente significativa, caracterizada por la presencia de déficits cognitivos, junto a alteraciones psicopatológicas y conductuales en parientes de personas con esquizofrenia, y cuya expresión variable, depende de la concurrencia de un origen poligénico y diversos factores ambientales.

Otras líneas de investigación, postulan el empleo de las alteraciones cognitivas de la esquizofrenia, como marcadores endofenotípicos de la misma, es decir, indicado-

res sensibles y específicos, presentes en los parientes de los enfermos y detectables de manera más directa y precoz que los síntomas clínicos y cuya transmisión involucran una menor cantidad de genes. (Turetsky et cols, 2007)

Las alteraciones neuropsicológicas cumplen claramente con los criterios propuestos por Gottesman (2003), en la definición clásica de endofenotipo. Están presentes en los familiares, con mayor frecuencia que en la población general, y si bien tienden a asociarse con los síntomas negativos, existe consenso en que se trata de fenómenos autónomos y en su persistencia más allá de la resolución de los síntomas psicóticos.

A pesar de su evidente utilidad, se han formulado críticas metodológicas respecto a las investigaciones del déficit cognitivo en los familiares de pacientes con esquizofrenia (Heydebrand, 2006). En particular, la falta de estandarización de las baterías neuropsicológicas, puede determinar resultados dispares o incluso contradictorios. Por otra parte, ciertas alteraciones cognitivas podrían ser transitorias o dependientes del estado psicopatológico (marcadores de estado) mientras otras, permanentes, reflejarían más claramente la transmisión genética (marcadores de rasgo).

Al igual que en los enfermos de esquizofrenia, el rendimiento neuropsicológico de sus familiares, también se ve afectado por factores tales como, edad, nivel educacional y otras alteraciones psicopatológicas, además de diferencias en las cargas genéticas (familias con uno o múltiples sujetos afectados) y grado de consanguinidad.

Las comparaciones de los rendimientos cognitivos con muestras de la población general, también pueden arrojar variaciones dependientes de la selección de los sujetos. Un estudio concluyó que las diferencias en los resultados de un grupo de hermanos y los controles se anulaban al corregir estadísticamente las variables de edad, educación, género y especialmente, el Coeficiente Intelectual (Hughes, Kumari y Das, 2005).

Debido a lo anterior, se ha recomendado la elección de pares de hermanos discordantes para la esquizofrenia, como grupo de estudio, esto asegura una población que comparte el 50% de su material genético, y cuyas caracte-

rísticas educacionales y socioculturales son similares. (Heydebrand, 2006)

El propósito de este estudio es evaluar, en una muestra de sujetos chilenos, los rendimientos neuropsicológicos de un grupo de hermanos de enfermos de esquizofrenia, comparando sus resultados, con el de sus familiares y el de un grupo control, todos pertenecientes a un mismo grupo etario y sociocultural.

Sujetos y Métodos.

Sujetos:

La muestra estuvo compuesta por 3 grupos de 20 sujetos: personas enfermas de esquizofrenia (18 hombres, edad promedio 21,5 años), según criterios del DSM-IV, clínicamente estables y atendidas en forma ambulatoria en el Policlínico del Hospital del Salvador; hermanos consanguíneos de los pacientes (11 hombres, edad promedio 24,2 años) que no cumplieran criterios diagnósticos para el síndrome prodrómico u otros trastornos psiquiátricos y provenientes de familias con sólo un miembro afectado; y 20 sujetos controles (7 hombres; edad promedio 21,7 años)

No se incluyeron sujetos con comorbilidad médica, neurológica o psiquiátrica o con antecedentes de consumo de sustancias. Todos los participantes entregaron su consentimiento informado

Instrumentos:

Evaluación Neuropsicológica. Se administró una batería neuropsicológica para la medición de las siguientes funciones: atención, memoria de trabajo, memoria y aprendizaje verbal, fluidez verbal fonológica y semántica, y función ejecutiva (resistencia a la interferencia). Las pruebas administradas, corresponden respectivamente a:

- Test de Toulouse: Evalúa atención, consiste en la discriminación de estímulos visuales de acuerdo a tres modelos simples, permanentemente visibles por el examinado en un tiempo de 60 segundos. (Béla Székely, 1966)
- Controlled Oral Word Association Test (COWAT): Test de fluidez Verbal fonológica, en un período de 60 se-

gundos el examinado debe producir palabras que se inicien con letras "F", "S", "A". Fluidez verbal semántica consiste en la emisión verbal de palabras por categorías, en un período de 60 segundos; tales como "animales", "frutas", "verduras". (Benton y Hamsher, 1989)

- Letter-Number Test: evalúa la Memoria de Trabajo, corresponde a una serie de dígitos y letras entregadas oralmente para la reproducción inmediata por el examinado. (Wechsler, 1982)
- Test de memoria y aprendizaje verbal de California: consistente en 5 ensayos de aprendizaje de una lista de 16 ítems contenidos en cuatro categorías conceptuales: frutas, herramientas, verduras y animales. Se le pide al sujeto que reproduzca de manera inmediata los ítems de la primera lista y luego de manera diferida, éste último con una pausa de 20 minutos. (Delis et cols, 1987)
- Test de colores y palabras STROOP: mide la resistencia a la interferencia utilizando el rendimiento en la lectura de colores de palabras en un período de 45 segundos. (Golden, 2001)
- Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS) (Wechsler, 1982)

Evaluación Clínica: Adicionalmente, todos los sujetos fueron entrevistados por un médico psiquiatra para descartar la presencia de criterios de exclusión. El grupo de hermanos fue evaluado con la *Escala de Síndromes Prodrómicos (Scale of Prodromal Syndromes, SOPS)* (McGlashan, Miller y Woods, 2001) que evalúa presencia e intensidad de signos y síntomas prodrómicos de esquizofrenia. Comprende 4 ítems: síntomas positivos, negativos, de desorganización y generales en una escala tipo Likert de 7 valores, desde 0 (ausente) a 6 (psicótico)

Análisis Estadístico.

Los rendimientos en la batería neuropsicológica, fueron comparados determinando las diferencias estadísticas entre las medias de los tres subgrupos, con el test no paramétrico para muestras independientes Mann-Whitney.

Adicionalmente, el grupo "hermanos", se subdividió según la presencia de síntomas negativos (igual o mayor a

3 puntos escala SOPS) y se realizó la comparación de medias de los puntajes obtenidos en cada test aplicado.

Los cálculos fueron hechos con el programa estadístico SPSS.

Resultados.

La composición de los tres grupos fue similar respecto a su edad, escolaridad y coeficiente intelectual (tabla 1).

	Hermano	Enfermo	Control
Edad	21,5 (DS 3,33)	24,2 (DS 2,86)	21,7 (DS 3,57)
Coficiente int.	106 (DS 23,7)	100 (DS 22,6)	115 (DS 13,97)
Años estudio	8,6 (DS 1,95)	10,2 (DS 2,69)	13,8 (DS 0,61)

Tabla 1. Comparación de medias para cada población según edad, coeficiente intelectual y años de estudio.

Los varones constituyen el 90% del subgrupo de pacientes y el 55% y 35% de los hermanos y controles, respectivamente (tabla 2).

	Hermano	Enfermo	Control	Total
Hombre	11	18	7	36
Mujer	9	2	13	24
TOTAL	20	20	20	60

Tabla 2. Distribución de la población según sexo.

Sin embargo, el análisis por género del total de la muestra, y de cada subgrupo por separado, no encuentra diferencias significativas en el rendimiento en los distintos test aplicados (Tabla 3).

Variable	Sexo		media general
	Hombre	Mujer	
Toulouse	18	21	19,48
Stroop	49	49	49,22
Dig. y Letras	4	5	4,53
Cowat 1	12	13	12,12
Cowat 2	14	16	14,88
Cvlt 1	7	9	7,78
Cvlt 2	8	10	8,9
C.I.	108	105	106,92

Tabla 3. Comparación de medias para cada variable según sexo en el universo de la población.

Las medias de los puntajes de los hermanos de los pacientes, resultaron estadísticamente superiores a los de estos, en los test COWAT 2 y CVLT 1 y 2, e inferiores a los de los controles en las pruebas de Toulouse, dígitos y letras y CVLT 1 y 2. Por su parte, los pacientes muestran peores rendimientos que la población control en los test de Toulouse, dígitos y letras, COWAT 2, CVLT 1 y 2 (Tabla 4, Tabla 5, gráficos 1-7).

Variable	Hermano		Enfermo		Control	
	hombre	mujer	hombre	mujer	hombre	Mujer
Toulouse	19,33	16,18	15,82	19,67	22	25,77
Stroop	51,44	48,18	48,24	47,67	47,71	51
Dig y Let	4,44	4,36	4,0	4,33	4,43	5,54
COWAT 1	12,11	14,27	11,65	10,0	11,0	12,0
COWAT 2	15,67	16,0	13,18	11,0	14,29	16,85
CVLT 1	6,44	7,36	5,0	4,0	11,86	11,38
CVLT 2	8,1	8,55	6,65	5,67	12,29	12,92

Tabla 4. Comparación de rendimiento en las distintas variables a través de sus medias, según género por cada población en estudio.

Variable	Población		
	Hermano	Enfermo	Control
Toulouse	18 (DS 5,8)	16 (DS 7,3)	24 (DS 4,4)
Stroop	50 (DS 8,3)	48 (DS 5,7)	50 (DS 6,9)
Dígitos-Letras	4,4 (DS 0,8)	4 (DS 1,1)	5 (DS 1,3)
COWAT 1	13 (DS 3,3)	11 (DS 4,2)	12 (DS 3,6)
COWAT 2	16 (DS 3,7)	13 (DS 2,7)	16 (DS 3,1)
CVLT 1	7 (DS 2,3)	5 (DS 1,3)	12 (DS 1,9)
CVLT 2	8 (DS 2,6)	6 (DS 1,2)	13 (DS 2,3)

Tabla 5. Comparación de medias para cada variable según población.

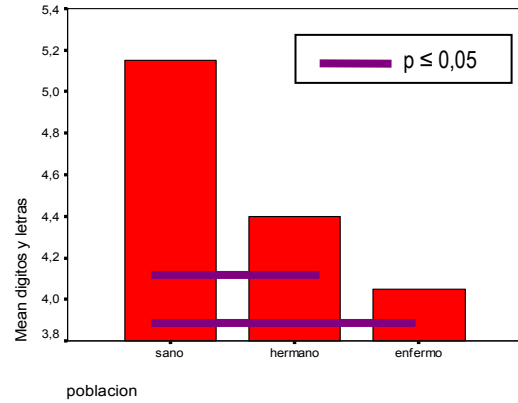


Gráfico 3. Comparación de medias en el test de Dígitos y letras, entre las poblaciones control, hermano y enfermo.

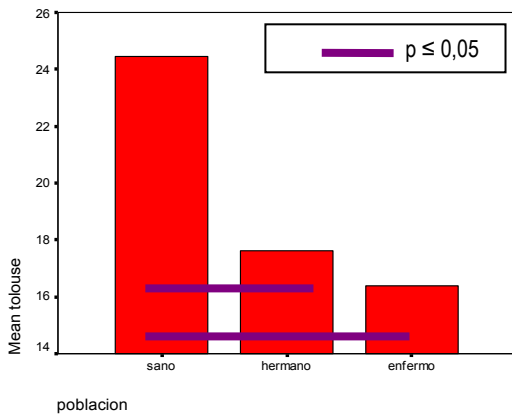


Gráfico 1. Comparación de medias en el test de Toulouse entre las poblaciones control, hermano y enfermo.

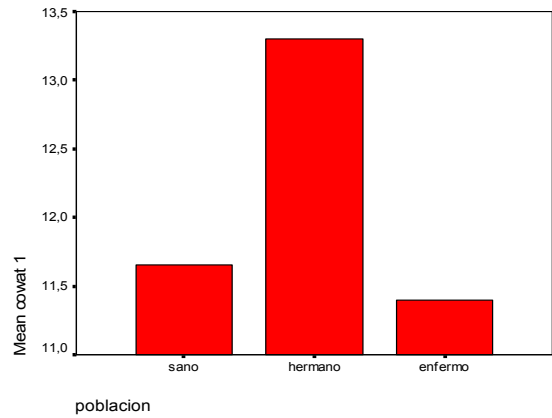


Gráfico 4. Comparación de medias en el test COWAT 1, entre las poblaciones control, hermano y enfermo.

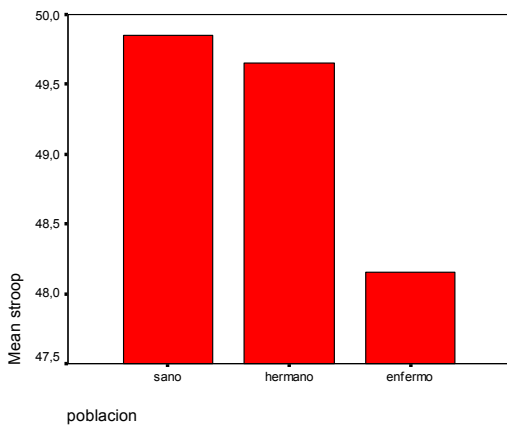


Gráfico 2. Comparación de medias en el test de Stroop entre las poblaciones control, hermano y enfermo.

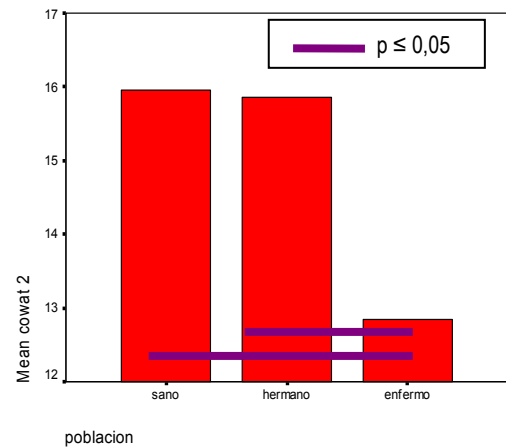


Gráfico 5. Comparación de medias en el test COWAT 2, entre las poblaciones control, hermano y enfermo.

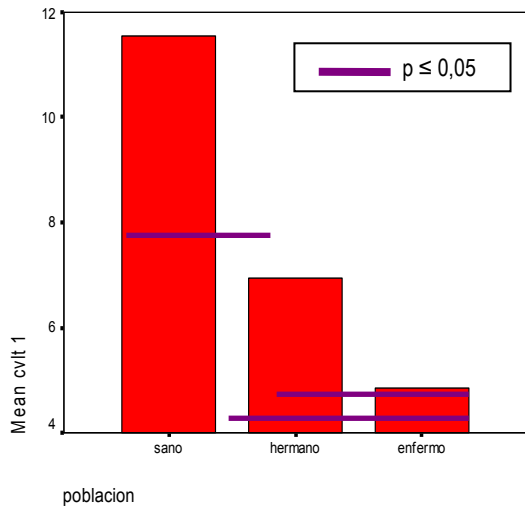


Gráfico 6. Comparación de medias en el test CVLT 1, entre las poblaciones control, hermano y enfermo.

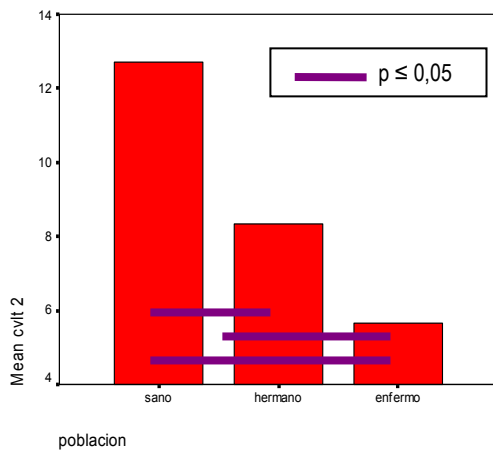


Gráfico 7. Comparación de medias en el test CVLT 2, entre las poblaciones control, hermano y enfermo.

Los puntajes en la escala SOPS, muestran que 6 individuos (30%) del grupo de hermanos, presentan síntomas negativos significativos. Los rendimientos cognitivos de este subgrupo, son menores que los de su contraparte no afectada, aunque esta diferencia sólo alcanza validez estadística en los test de Toulouse y COWAT 2 (tabla 6), y resultan similares a los puntajes de las personas enfermas de esquizofrenia (tabla 7). Por su parte, los hermanos sin síntomas negativos rinden mejor que los pacientes en las pruebas de Toulouse, COWAT 1 y 2, y CVLT 1 y 2, sin diferencias en el resto de las evaluaciones (tabla 8).

Test	Hermano 1	Hermano 2	Estadístico T
Toulouse	12,5	16	-3,055 (*)
Stroop	46,5	48	-1,118
Dig y Let	4	4,57	-1,470
COWAT 1	12,17	11	-0,983
COWAT 2	13,17	13	-2,329 (*)
CVLT 1	6	5	-1,185
CVLT 2	6,83	6	-1,758

* p ≤ 0,05

Tabla 6. Análisis estadístico de medias entre población "hermano 1" y "hermano 2"

Test	Hermano 1	Enfermo	p valor
Toulouse	12,5	16	0,295
Stroop	46,5	48	0,976
Dig y Let	4	4	0,494
COWAT 1	12,17	11	0,387
COWAT 2	13,17	13	0,700
CVLT 1	6	5	0,242
CVLT 2	6,83	6	0,355

Tabla 7. Comparación de medias entre población "hermano 1" con población "enfermo".

Test	Hermano 2	Enfermo	p valor
Toulouse	19,79	16	0,017
Stroop	51	48	0,138
Dig y Let	4,57	4	0,396
COWAT 1	13,79	11	0,047
COWAT 2	17	13	0,001
CVLT 1	7,36	5	0,001
CVLT 2	9	6	0

Tabla 8. Comparación de medias entre población "hermano 2" con población "enfermo".

Discusión.

Los sujetos participantes en esta investigación fueron incluidos sólo si provenían de familias con un único pariente enfermo, a fin de controlar la carga genética de la enfermedad y evitar distorsiones de los rendimientos cognitivos. Igualmente, al estudiar parejas de hermanos se aseguró un mismo nivel socio-cultural y educacional. A pesar de haber diferencias en la proporción de género, esto no se vio reflejado en los resultados de las evaluaciones.

Estudios previos (Kremen y Faraone, 1998; Nien-dam y Bearden, 2003) han reportado un menor coeficiente intelectual en los familiares de personas enfermas de esquizofrenia, comparados con la población general. Nuestros resultados, no apoyan esta conclusión. Esta discrepancia podría deberse a que al comparar "familiares" (hijos, padres, hermanos), las variaciones en edad, grado de influencia genética y experiencias ambientales (Heydebrand, 2006), pueden afectar el nivel intelectual, lo que no ocurre al homogeneizar la muestra.

Los datos obtenidos en esta investigación, con una muestra seleccionada de sujetos, muestran que los hermanos de las personas enfermas de esquizofrenia, exhiben un deterioro específico en las pruebas de concentración, atención, memoria de trabajo y fluidez verbal, donde obtienen puntajes similares a sus familiares, e inferiores al grupo control.

Se podría desprender de lo anterior, que los test Toulouse, Dígitos y Letras y CVLT, presentan una mayor sensibilidad, y por el contrario, la evaluación con el test de Stroop y la primera parte del COWAT, no permite apreciar diferencias entre los hermanos y los controles.

Existen importantes coincidencias con investigaciones previas. Un meta-análisis de Snitz (2006), muestra un menor desempeño cognitivo en el 75% de los parientes, comparados con controles. Kremen (1998) identifica a la atención sostenida y velocidad perceptiva-motora como indicadores de riesgo para la esquizofrenia; y por su parte, Szöke (2005) también incluye la fluencia verbal, semántica y fonológica. Sitskoorn (2004), encuentra diferencias moderadas en la memoria verbal y función ejecutiva, entre los

familiares de los pacientes y un grupo control, y mínimas en el test de Stroop.

Alrededor del 30% del grupo de hermanos de nuestro estudio presentó síntomas negativos significativos, concordando con descripciones de otros autores (Tsuang, Stone y Faraone, 2002). Este subgrupo de familiares, obtuvo rendimientos similares a los pacientes, en todas las pruebas neuropsicológicas evaluadas, concordando con la hipótesis de que ambas alteraciones se originan en estados de hipoactividad dopaminérgica de la corteza frontal (Hoff, 2003).

El conjunto de los resultados, demuestran la sensibilidad de las evaluaciones neuropsicológicas, para detectar la vulnerabilidad genética para la esquizofrenia. Sin embargo, se puede concluir de nuestros resultados, que el déficit cognitivo, en los parientes de las personas enfermas de esquizofrenia, no es una entidad homogénea. Nuestra investigación intenta describir un perfil específico para los hermanos, ya que probablemente, los familiares expresan una variedad de fenotipos, según el grado de influencias ambientales y genéticas. El refinamiento de los diseños de estudio, y la estandarización de las mediciones, permitirá determinar las pruebas más sensibles para detectar dichas deficiencias, proporcionando una importante herramienta para el diagnóstico y tratamiento precoz.

Referencias.

- Barrera A, Los trastornos cognitivos de la esquizofrenia, *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2006; 44(3): 215-221.
- Béla Székely. *Prueba de Atención de Toulouse*, Buenos Aires: Kapelusz, 1966
- Benton, A. y Hamsher, K. (1989). *Multilingual Aphasia Examination* (2ªed.). Iowa City: AJA Associates
- Cavieres A., Valdebenito M., Funcionamiento cognitivo y calidad de vida en la esquizofrenia; *Rev chil neuro-psiquiat* 2005; 43(2):97-108.
- Delis, D, Kramer J, Kaplan, E, Ober, B. (1987). *California Verbal Learning Test Manual-Research*, Edition. San Diego, CA: The Psychological Corporation
- Faraone S, Seidman L, Kremen W, Toomey R, Pepple J, Tsuang. Neuropsychologic functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: the effect of genetic loading. *Biological Psychiatry* 2000; 48:120-126
- Golden C Stroop. *Test de Colores y Palabras*. Manual Madrid: TEA, 2001
- Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*. 2003; 160:636-645.

- Heydebrand G, Cognitive deficits in the families of patients with schizophrenia, *Curr Opin Psychiatry* 2006; 19: 277-281.
- Hoff A, Kremen W. Neuropsychology in schizophrenia: an update. *Curr Opin Psychiatry* 2003; 16: 149-55.
- Hughes C, Kumari V, Das M, Cognitive functioning in siblings discordant for schizophrenia, *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111: 185-192
- Johnstone E, Ebmeier K, Miller P, Owens D, Lawrie S, Predicting schizophrenia: findings from the Edinburgh High-Risk Study, *Br J Psychiatry* 2005; 186: 18-25
- Keefe R, Perkins D, Gu H, Zipursky R, Christensen B, Lieberman. A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at risk for psychosis. *Schizophr Res.* 2006; 88: 26-35
- Kremen W, Faraone S, Neuropsychological risk indicators for schizophrenia: a preliminary study of female relatives of schizophrenic and bipolar probands *Psychiatry Res.* 1998; 79: 227-240
- McGlashan T, Miller T, Woods S, A Scale for the assessment of prodromal symptoms and states. En Miller T, Mednick S, McGlashan T, Libiger J, Johannessen J eds. *Early intervention in psychotic disorders*, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers 2001; 135-139
- Meehl, P. Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia. *American Psychologist* 1962; 17: 827-838
- Mueser K. Cognitive Functioning, Social Adjustment and Long-Term Outcome in Schizophrenia. En: *Cognition in Schizophrenia*. Sharma T, Harvey P, eds. New York: Oxford University Press, 2000. pp 157-177
- Niendam T, Bearden C. A prospective study of childhood neurocognitive functioning in schizophrenic patients and their siblings. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 2060-2062
- Pukrop R, Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Bechdolf A, Brockhaus-Dumke A, Klosterkötter J Neurocognitive indicators for a conversion to psychosis: comparison of patients in a potentially initial prodromal state who did or did not convert to a psychosis. *Schizophr Res.* 2007; 92: 116-25
- Seidman L, Kremen W, Koren D, Faraone S, Goldstein J, Tsuang M. A comparative profile analysis of neuropsychological functioning in patients with schizophrenia and bipolar psychoses. *Schizophr Res* 2002; 53: 31-44.
- Sharma T, Antonova L, Cognitive function in schizophrenia. Deficits, functional consequences, and future treatment, *Psychiatr Clin North Am* 2003; 26(1): 25-40.
- Sitskoorn M, Aleman A, Ebisch S, Appels M, Kahn R., Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2004; 71(2-3): 285-295
- Snitz B, McDonald A, Carter C. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull.* 2006; 32: 179-194.
- Szöke A, Schurhoff F, Tests of executive functions in first-degree relatives of schizophrenic patients: a meta-analysis. *Psychol Med* 2005; 35: 771-782.
- Toomey R, Faraone S, Seidman L, Kremen W, Pepple J, Tsuang M. Association of neuropsychological vulnerability markers in relatives of schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 1998; 31: 89-98.
- Tsuang M, Stone W, Faraone S, Schizophrenia: vulnerability versus disease, *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2000; 3: 257-266
- Tsuang M, Stone W, Faraone S, Understanding predisposition to schizophrenia: toward intervention and prevention, *Can J Psychiatry* 2002; 47: 518-526
- Turetsky B, Calkins M, Light G, Olincy A, Radant A, Swerdlow Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: The viability of selected candidate measures, *Schizophr Bull* 2007; 33: 69-94
- Wechsler DH. *Escala de Inteligencia para Adultos WAIS Redacción en Castellano*, Marta Hermosilla Valencia Santiago, Chile 1982
- Walder D, Mittal V, Trotman H, McMillan A, Walker E Neurocognition and conversion to psychosis in adolescents at high-risk *Schizophr Res* 2008; 101(1-3): 161-8
- Yung A, The Schizophrenia Prodrome: A high-risk concept, *Schizophr Bull* 2003; 29: 859-865