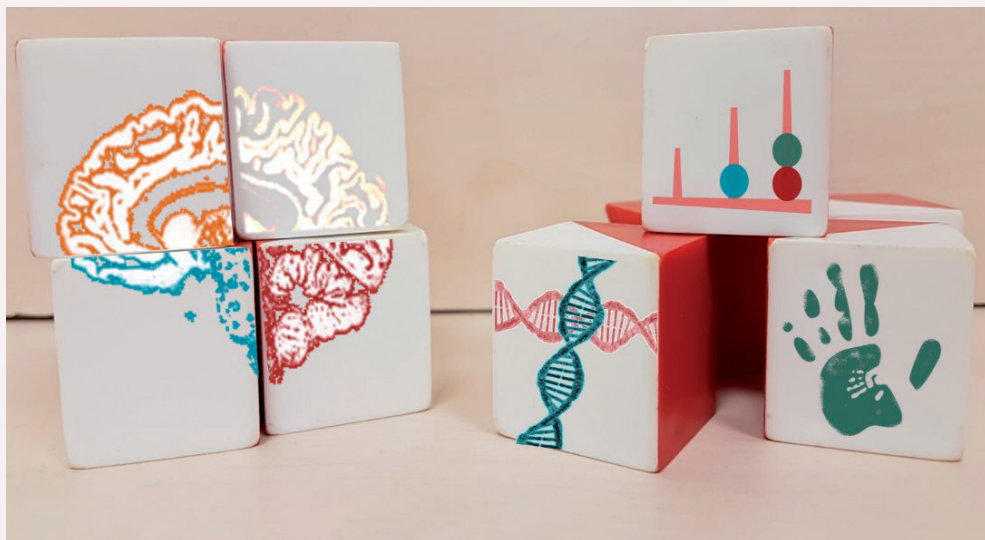


Avaluació i seguiment de fills de pacients amb esquizofrènia o trastorn bipolar

Discurs de presentació de Josefina Castro Fornieles
com a membre numerària de la Secció de Ciències
Biològiques, llegit el dia 19 de febrer de 2024



Institut
d'Estudis
Catalans

SECCIÓ
DE CIÈNCIES
BIOLÒGIQUES

Avaluació i seguiment
de fills de pacients
amb esquizofrènia
o trastorn bipolar

Avaluació i seguiment de fills de pacients amb esquizofrènia o trastorn bipolar

Discurs de presentació de Josefina Castro Fornieles
com a membre numerària de la Secció de Ciències
Biològiques, llegit el dia 19 de febrer de 2024

Barcelona, 2023



Institut
d'Estudis
Catalans

SECCIÓ
DE CIÈNCIES
BIOLÒGIQUES

Biblioteca de Catalunya. Dades CIP

Castro Fornieles, Josefina, autor

Avaluació i seguiment de fills de pacients amb esquizofrènia o trastorn bipolar. — Primera edició
ISBN 9788499657301

I. Institut d'Estudis Catalans. Secció de Ciències Biològiques. II. Títol

1. Esquizofrènia en els infants 2. Fills d'esquizofrènic 3. Trastorn bipolar en els infants 4. Fills de persones bipolars

616.895.8-53.2

616.895.1-53.2

© Josefina Castro Fornieles

© 2023, Institut d'Estudis Catalans, per a aquesta edició

Carrer del Carme, 47. 08001 Barcelona

Primera edició: desembre de 2023

Text revisat lingüísticament per la Unitat d'Edició del Servei Editorial de l'IEC

Disseny de la coberta: Azcunce | Ventura

Imatge de la coberta: Representació de diferents proves que du a terme el grup de recerca Psiquiatria i Psicologia Infantojuvenil de l'IDIBAPS. (Fotografia feta per aquest grup de recerca)

Compost per fotocomposició gama, s. l.

Imprès a ARTEOS DIGITAL

ISBN: 978-84-9965-730-1

Dipòsit Legal: B 20472-2023

DOI: 10.2436/10.1500.14.1



Aquesta obra és d'ús lliure, però està sotmesa a les condicions de la llicència pública de Creative Commons. Es pot reproduir, distribuir i comunicar l'obra sempre que se'n reconegui l'autoria i l'entitat que la publica i no se'n faci un ús comercial ni cap obra derivada. Es pot trobar una còpia completa dels termes d'aquesta llicència a l'adreça: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.ca>.

LA PSIQUIATRIA I L'ESTUDI DELS TRASTORNS MENTALS

La psiquiatria està considerada com la ciència que estudia els trastorns mentals. Aquesta especialitat es va consolidar a partir d'observacions clíniques que van definir quadres sindròmics al llarg del segle XIX i la primera meitat del segle XX. Durant el passat segle i l'actual conviuen diversos models etiològics i de tractament. El model mèdic, les arrels del qual s'enclaven en el segle anterior, es reforça gràcies a l'eclosió de la psicofarmacologia i els avenços de la neurobiologia. El model conductista i cognitivista ve avalat també pels resultats en la recerca clínica. El model psicodinàmic va decreixent progressivament en les seves versions més ortodoxes, ja que no ofereix resultats encoratjadors en el camp de la patologia psiquiàtrica greu. I, finalment, el model social adquireix força amb el moviment que va liderar l'antipsiquiatria en la dècada dels anys setanta i la dels vuitanta, fins a consolidar-se més recentment en la psiquiatria comunitària. En el moment actual es treballa amb un model integrador biopsicosocial, ja que respon millor a la complexitat de la patologia psiquiàtrica. D'aquesta forma, la patologia s'entén des de la influència de diferents factors biològics, psicològics i socials, encara que no tots participen amb la mateixa força en l'origen dels diferents trastorns.

Segons l'Organització Mundial de la Salut (OMS), una de cada vuit persones al món pateix un trastorn mental greu i una de cada quatre en tindrà al llarg de la seva vida (dades de l'OMS, consultades el 24 d'abril de 2023), amb una gran repercussió en el funcionament del subjecte. Mitjançant avaluacions com els AVAD (anys de vida ajustats en funció de la discapacitat; en anglès, DALY, *disability-adjusted life year*), es pot quantificar no només el nombre de defuncions per una

malaltia sinó també les conseqüències de les morts prematures i les discapacitats d'una població determinada, i combinar ambdós factors en un únic indicador de la càrrega global de morbiditat. Amb aquest canvi de perspectiva les malalties mentals adquireixen una major dimensió. S'estima que el 4,9% dels AVAD mundials estan causats pels trastorns mentals. En altres paraules, 125,3 milions d'AVAD estan causats per malalties mentals (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators, 2022). Entre els trastorns mentals que més AVAD produeixen es troben la depressió major, seguida pels trastorns d'angoixa, el consum de tòxics, el consum d'alcohol, l'esquizofrènia (ES), el trastorn bipolar (TB), la distímia, l'autisme, el trastorn per dèficit d'atenció (TDAH) i els trastorns alimentaris. A més a més, són també aquestes malalties les que suposen un cost econòmic directe i indirecte més elevat a la societat europea (Gustavsson *et al.*, 2011). En nens i adolescents, la prevalença també és molt elevada (Erskine *et al.*, 2017), segons l'OMS d'un 14%, tot i que altres autors troben prevalences més altes, de fins al 31% (Lynch *et al.*, 2023), amb repercussions importants al llarg de la vida adulta. Donada la rellevància en prevalença i discapacitat dels problemes de salut mental, la detecció precoç i la prevenció són dos aspectes molt importants en la planificació de l'atenció a la població. La detecció primerenca i el tractament des de l'inici dels primers símptomes són predictors d'un pronòstic millor. Per tant, els estudis que ajuden a detectar els nens i adolescents amb un risc de patir aquestes malalties es converteixen en eines fonamentals per anticipar algun tipus d'intervenció i poder prevenir la patologia o algunes de les seves conseqüències.

IMPORTÀNCIA DELS ESTUDIS D'ALT RISC EN POBLACIÓ INFANTOJUVENIL EN MALALTIES COM L'ESQUIZOFRÈNIA I EL TRASTORN BIPOLAR

L'ES i el TB són dues malalties considerades trastorns mentals greus donada la seva repercussió en la vida dels pacients i les persones que els envolten. L'ES té una prevalença d'aproximadament un 1% en la població general. Es caracteritza per una pèrdua de contacte amb la realitat degut a l'aparició de símptomes com els deliris, les al·lucinacions o els trastorns de pensament. Per la seva banda, el TB té una prevalença entorn del 2% i es caracteritza per una alteració de l'estat d'ànim del pacient que alterna entre els episodis depressius i els de mania, durant els quals també pot presentar ideació delirant. Totes dues malalties tenen una heretabilitat elevada, que oscil·la entre el 80% i el 85%, motiu pel qual els fills de pacients amb esquizofrènia (Fills-ES) o trastorn bipolar (Fills-TB) són considerats població d'alt risc de patir aquestes i altres patologies. D'altra banda, la hipòtesi que tant l'ES com el TB impliquen un neurodesenvolupament anòmal es troba avui dia àmpliament acceptada. Això vol dir que algunes de les alteracions clíniques, neuropsicològiques o de neuroimatge estarien presents durant la infància i l'adoles-

cència i, per tant, serien observables a edats primerenques, la qual cosa fa possible la detecció precoç i la possible prevenció de complicacions.

L'ES i el TB s'han estudiat tradicionalment com a entitats separades, però en els darrers anys hi ha prou evidència científica que demostra que aquestes malalties comparteixen part de la seva base genètica, així com alguns símptomes clínics, neurocognitius i alteracions cerebrals. Els Fills-ES tenen set cops més probabilitats de desenvolupar una ES que la població general, i els Fills-TB tenen fins a quatre cops més risc de desenvolupar un TB que la població general. Però, potser, el més interessant és el fet que els Fills-ES tenen també un risc gairebé dos cops més elevat que la població general de desenvolupar un trastorn de l'estat d'ànim i, a la inversa, els Fills-TB tenen sis cops més possibilitats de desenvolupar una ES que la població general. Tot plegat fa que estudiar conjuntament els Fills-ES i els Fills-TB tingui implicacions importants en el nostre coneixement dels processos etiològics marcadors de vulnerabilitat, així com de les trajectòries evolutives de totes dues patologies. Amb aquest objectiu s'han publicat diversos estudis que han suggerit diferents tipus de marcadors genètics, clínics, cognitius i de neuroimatge. Aquests marcadors ajudarien a identificar els nens i adolescents amb un risc més elevat de desenvolupar psicopatologia.

L'ESTUDI BASYS: *BIPOLAR AND SCHIZOPHRENIA YOUNG OFFSPRING STUDY* (2007, EN CURS)

El projecte BASYS (*Bipolar and schizophrenia young offspring study*) sorgeix de la necessitat d'estudiar els nens i adolescents amb un risc elevat de patir ES i TB des d'una perspectiva diferent. La major part dels estudis fets fins al moment actual eren transversals i, malgrat les evidències existents que relacionaven ES i TB, els nens d'alt risc per a totes dues patologies eren estudiats per separat, sense possibilitat de fer una comparativa entre totes dues. A més a més, en moltes ocasions es barrejaven diferents tipus de familiars de primer grau (fills i germans) o, fins i tot, diferents tipus de patologies. Aquestes metodologies feien molt difícil, en primer lloc, poder extrapolar els resultats i, en segon lloc, determinar els factors de vulnerabilitat o que incrementen el risc de patir cadascuna de les patologies.

Per aquest motiu, l'any 2007 es va plantejar l'estudi BASYS per tal de fer un seguiment d'una cohort de Fills-ES, Fills-TB i controls comunitaris (a partir d'ara, Controls) entre els 6 i els 17 anys, amb diferents avaluacions, i que actualment es troba fent-ne el seguiment des de fa dotze anys. L'estudi BASYS va iniciar-se el 2007 gràcies al finançament de l'Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), mitjançant el Fondo de Investigación en Salud (FIS), que va permetre una primera visita que incloïa variables clíniques, cognitives i de neuroimatge. Dos anys més tard es va demanar el projecte a la Fundació La Marató de TV3, amb l'objectiu de fer el se-

guiment longitudinal al cap de dos anys de la mostra de Fills-ES, Fills-TB i Controls que s'havia reclutat prèviament i que, a més, incorporava al protocol d'avaluació les variables de genètica. El 2011, es demana un altre projecte FIS, que va permetre fer el seguiment de la cohort en totes les àrees avaluades als quatre anys. El 2015 també el FIS finança el projecte següent, que va fer possible el seguiment longitudinal als vuit anys i que va suposar la inclusió al protocol d'estudi de les variables d'epigenètica. Mentre es realitzava l'avaluació passats vuit anys de la mostra, la Generalitat de Catalunya va atorgar, mitjançant el Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut (PERIS), finançament per analitzar les puntuacions de risc poligènic (PRS, de l'anglès *polygenic risk scores*) de la mostra. D'altra banda, basant-nos en els resultats del primer projecte FIS, en què el percentatge de TDAH en els Fills-ES era del 60 %, es va demanar finançament al mateix FIS per fer un subestudi en què es comparessin els Fills-ES amb diagnòstic de TDAH amb nens amb TDAH fills de pares sans i Controls. L'any 2017, havent estudiat les dificultats que presenten els Fills-ES i els Fills-TB, es va impulsar l'estudi sobre l'eficàcia d'una intervenció psicològica en Fills-ES i Fills-TB que proposava la potenciació de la reserva cognitiva també al FIS. L'any 2021, conscients de la importància que té la genètica però també l'ambient que envolta els Fills-ES i els Fills-TB, es va proposar l'estudi d'interacció gen-ambient a la cohort BASYS i es va obtenir finançament del FIS i, darrerament, la Fundació La Marató de TV3 ha concedit nou finançament per fer el seguiment als dotze anys de totes les àrees valorades fins ara. L'objectiu també seria arribar a sobrepassar l'edat de risc de desenvolupar tant ES com TB, per poder realitzar prediccions amb el màxim rigor sobre quines variables són les que realment augmenten el risc de psicopatologia en general i d'ES i TB en particular. El projecte BASYS és un projecte viu, que no ha aturat mai el reclutament de la mostra i que pretén donar respostes a les incògnites que encara queden per resoldre. Actualment inclou 67 Fills-ES, 137 Fills-TB i 154 Controls, amb diversos anys de seguiment.

PSICOPATOLOGIA EN FILLS DE PACIENTS AMB ESQUIZOFRÈNIA O TRASTORN BIPOLAR

La major part dels estudis realitzats en Fills-ES i Fills-TB inclouen únicament un tipus de mostra, i comparen els percentatges de psicopatologia en mostres de Fills-TB amb Controls o de Fills-ES amb Controls. Així, els estudis que comparen Fills-TB i Controls han observat percentatges elevats de psicopatologia al llarg de la vida, que oscil·len entre el 52 % i el 72 %, mentre que en els Controls la prevalença se situa entre el 14 % i el 17 %. Concretament, els diagnòstics més freqüents en mostres de Fills-TB són els trastorns de l'estat d'ànim (21,1-32 %), els trastorns d'ansietat (25,8-44,2 %), el TDAH i trastorns de conducta (19,1-40 %)

(Axelson *et al.*, 2015; Goetz *et al.*, 2017). Els estudis longitudinals en aquest tipus de mostres corroboren aquests resultats i s'observen no només taxes elevades de psicopatologia respecte als diagnòstics mencionats sinó també un increment d'aquestes taxes al llarg del temps, que arribarien fins al 68 % en trastorns de l'estat d'ànim, el 43 % en trastorns d'ansietat o el 31 % en trastorns de conducta (Mesman *et al.*, 2013; Preisig *et al.*, 2016). Aquests resultats són interessants, ja que els estudis de persones adultes que pateixen un TB mostren que entre el 49 % i el 90 % havien estat diagnosticades de trastorns d'angoixa o de l'estat d'ànim durant la infància o l'adolescència (Duffy *et al.*, 2019; Hafeman *et al.*, 2016), la qual cosa dona suport a la teoria que els primers senyals d'alarma estarien presents i serien detectables abans de l'aparició completa dels símptomes. Pel que fa als estudis realitzats en mostres de Fills-ES, els diagnòstics més prevalents són similars als observats en mostres de Fills-TB, però amb percentatges diferents. Així, la prevalença de psicopatologia al llarg de la vida oscil·la entre el 60 % i el 81 %, i els diagnòstics més freqüents són el TDAH (20-46 %), els trastorns d'ansietat (20-39 %), els trastorns de la conducta (16-31 %) i els trastorns de l'estat d'ànim (12-16 %) (Serna *et al.*, 2011; Keshavan *et al.*, 2008). Els estudis longitudinals que han seguit les mostres de Fills-ES han observat que la prevalença de trastorns psicòtics estava entre el 15 % i el 40 % (Hameed i Lewis, 2016; Parnas *et al.*, 1993). A més, s'ha observat que els Fills-ES que havien estat diagnosticats d'algun trastorn psicopatològic presentaven un funcionament global més baix, un ajust premòrbid més deficient, més signes neurològics menors i puntuacions més elevades de símptomes psicòtics prodròmics que la població general (Keshavan *et al.*, 2008; Noguera *et al.*, 2018).

Malgrat que, com hem vist, hi ha alguns treballs sobre Fills-ES i Fills-TB, només dos estudis han inclòs una cohort de Fills-ES i Fills-TB amb l'objectiu de poder-les comparar; es tracta de l'estudi d'alt risc del Quebec en famílies densament afectades (Maziade *et al.*, 2008) i de «The Danish High Risk and Resilience Study» (Ellersgaard *et al.*, 2018). El primer, realitzat amb una mostra d'adults joves, va observar una prevalença del 60 % de psicopatologia als Fills-ES i Fills-TB sense diferències entre els grups. El segon aportava uns resultats una mica inferiors, amb taxes de psicopatologia que oscil·laven entorn del 54 %, en comparació amb el 37 % detectat als Controls, i s'observaren diferències significatives entre Fills-ES i Fills-TB a la prevalença de TDAH, que era superior als Fills-ES, i dels trastorns afectius, que eren més prevalents als Fills-TB.

Així, el projecte BASYS va ser un dels primers a comparar Fills-ES, Fills-TB i Controls alhora, i que inclou d'entrada només nens i adolescents, que mira tot tipus de diagnòstic i que no és de famílies densament afectades. L'estudi demostra l'existència d'un gradient de gravetat en el qual els Fills-ES tenien uns percentatges més elevats de psicopatologia (58,5 %) que els Fills-TB (36,7 %) i els Controls (17,8 %), i els Fills-TB mostraven uns percentatges intermedis entre els Fills-ES i els Controls.

Concretament, els Fills-ES mostraven taxes més altes de TDAH (46,3 %) que els Fills-TB (17,6 %) i els Controls (7,5 %), mentre que els Fills-TB tenien percentatges intermedis entre Fills-ES i Controls. En canvi, els trastorns de l'estat d'ànim, com ara la depressió, eren més prevalents únicament en el grup Fills-TB (del 15,6 %, enfront del 4,9 % dels Fills-ES i del 4,7 % dels Controls). Això va posar de manifest dues coses; en primer lloc, tant els Fills-ES com els Fills-TB semblaven donar mostres de símptomes precoços en la infància i l'adolescència i, en segon lloc, obria la porta a estudiar si el TDAH i la depressió estaven presents en aquestes mostres com a marcadors de risc (Sánchez-Gistau *et al.*, 2015). Paral·lelament a aquest primer treball, es va estudiar també el paper dels símptomes prodròmics de TB en els Fills-TB i dels símptomes psicòtics prodròmics en els Fills-ES. Els símptomes prodròmics són aquells símptomes inicials que es manifesten abans de desenvolupar la malaltia, és a dir, que no arriben a tenir la intensitat o gravetat que tenen els símptomes quan ja tenim el trastorn de forma clara. Acostumen a ser indicatius d'un increment del risc de patir aquestes malalties. Així, en un primer estudi es va observar que els Fills-TB tenien més símptomes prodròmics de depressió i mania que els Controls (Morón-Nozaleda *et al.*, 2017). En la mateixa línia vàrem observar que els Fills-ES tenien puntuacions més elevades que els Controls en símptomes psicòtics prodròmics o subclínic (Noguera *et al.*, 2018). Continuant amb l'exploració clínica, es va analitzar si variables pròpies del nen o l'adolescent, com ara el temperament, podrien tenir influència en la seva adaptació socioacadèmica. El resultat d'aquest estudi va concloure que tant els Fills-ES com els Fills-TB tenen més dificultats de regulació de les emocions que els Controls i aquest fet es relaciona amb un ajust socioacadèmic pitjor en tots dos grups (Díaz-Caneja *et al.*, 2018).

Després de dos anys de seguiment, els tres grups augmentaven els seus percentatges de psicopatologia: els Fills-ES arribaven a una prevalença del 68 %, els Fills-TB a una prevalença del 42 % i els Controls a una del 27 %. A més a més, els Fills-ES tenien més símptomes psicòtics prodròmics i un funcionament psicossocial (capacitat de les persones de funcionar adequadament en l'àmbit social, personal i acadèmic) pitjor que els altres dos grups. Els Fills-TB semblaven tenir un patró intermedi (Serna *et al.*, 2021a). La figura 1 mostra el percentatge de psicopatologia en els tres grups tant a l'avaluació basal com al cap de dos anys.

Fent un pas més, actualment ja hem realitzat la comparativa dels tres grups després de quatre anys de seguiment i hem analitzat el paper d'algunes variables dels pares sobre el risc de patir psicopatologia dels fills. Els resultats, pendents de publicació, ens mostren que els Fills-ES tenen gairebé tres cops més risc de patir un trastorn psicopatològic que els Controls [HR (quocient de risc) 2,82; IC (índex de confiança) 95 % 1,71-4,65], i els Fills-TB tenen gairebé dos cops més risc que els Controls (HR 1,82; IC 95 % 1,18-2,82). De fet, la psicopatologia havia continuat pujant en els tres grups; així, als Fills-ES, la prevalença de psicopatologia era

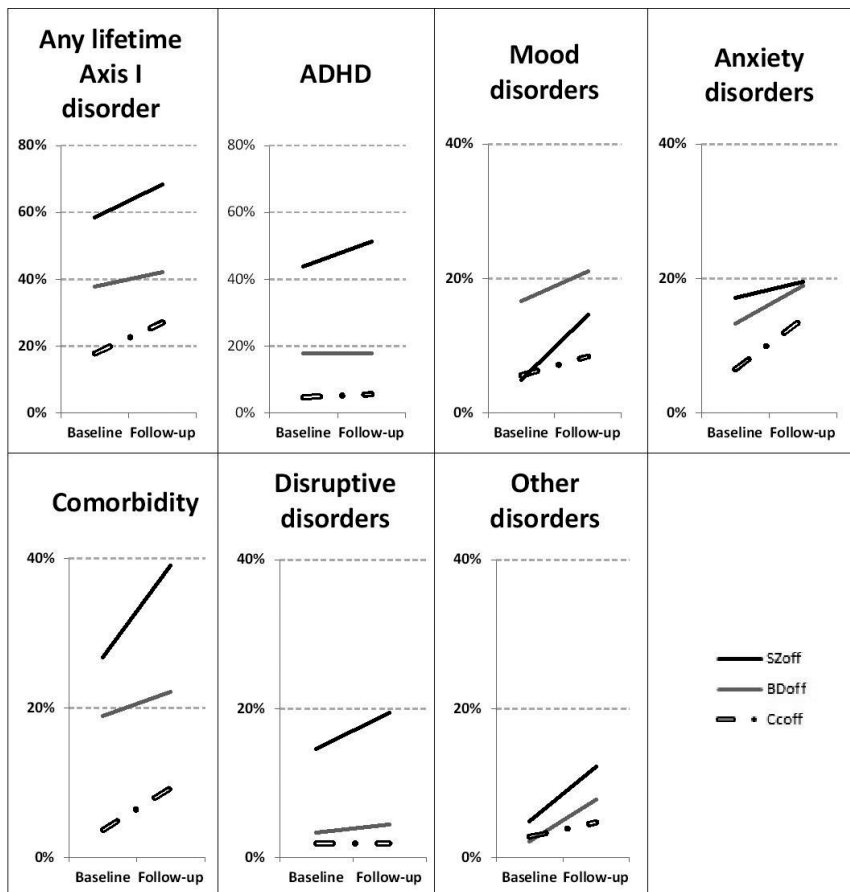


FIGURA 1. Percentatges de prevalença de psicopatologia en els grups de Fills-ES, Fills-TB i Controls a l'avaluació basal i al cap de dos anys de seguiment. *Baseline*: visita basal; *Follow-up*: visita al cap de dos anys de seguiment; *SZoff*: Fills-ES; *BDoff*: Fills-TB; *Ccoff*: Controls; *Any lifetime axis I disorder*: psicopatologia al llarg de la vida; *ADHD*: trastorn per dèficit d'atenció (TDAH); *Mood disorders*: trastorns de l'estat d'ànim; *Anxiety disorders*: trastorns d'angoixa; *Comorbidity*: comorbiditat; *Disruptive disorders*: trastorns disruptius; *Other disorders*: altres trastorns.

FONT: Serna *et al.* (2021a), «Lifetime psychopathology in child and adolescent offspring of parents diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder: a 2-year follow-up study», *European Child and Adolescent Psychiatry*.

ja del 80 %, als Fills-TB era del 60 % i als Controls, del 30 %. Particularment, els Fills-ES tenen fins a set cops més risc de ser diagnosticats de TDAH (HR 7,07; IC 95 % 3,34-14,94) i fins a onze cops més de patir un trastorn de conducta (HR 11,70; IC 95 % 2,48-55,25). Els Fills-TB tenen gairebé tres cops més risc que els

Controls de tenir un trastorn de l'estat d'ànim (HR 2,96; IC 95 % 1,34-6,51). La figura 2 mostra el risc de psicopatologia als tres grups després de quatre anys de seguiment. Respecte a la taxa de conversió a ES o a TB a la nostra mostra, cap subjecte ha estat diagnosticat d'esquizofrènia, però en el seguiment al cap de vuit anys un 8,9 % dels Fills-ES han desenvolupat un trastorn psicòtic no especificat i cap d'ells ha desenvolupat un TB. L'ES forma part dels trastorns psicòtics, comparteix amb ells els símptomes positius, negatius i cognitius i la principal diferència és un criteri de duració dels símptomes. Així, caldrà veure si aquests casos amb diagnòstic de trastorn psicòtic no especificat acaben convertint-se en ES. Dels Fills-TB, un 1,45 % ha desenvolupat un trastorn psicòtic i un 3,6 % ha estat diagnosticat de TB. Cap dels Controls no ha estat diagnosticat d'ES o TB. Cal remarcar que la mitjana d'edat de les nostres mostres encara no ha arribat a l'edat màxima de risc per a totes dues patologies.

A més, hem començat a estudiar el paper que tenen en el risc de psicopatologia algunes característiques dels pares, com ara el funcionament psicossocial, l'estatus socioeconòmic (SES) o l'edat dels pares al naixement. Els resultats preliminars mostren que un bon funcionament psicossocial dels pares és un factor protector en el risc de psicopatologia dels fills (HR 0,95; IC 95 % 0,93-0,98; $p < 0,001$), també ho va ser el fet de tenir un SES alt (HR 0,98; IC 95 % 0,97-0,99; $p = 0,011$). L'edat dels pares no es va associar al risc de psicopatologia a la nostra mostra (Serna *et al.*, en preparació).

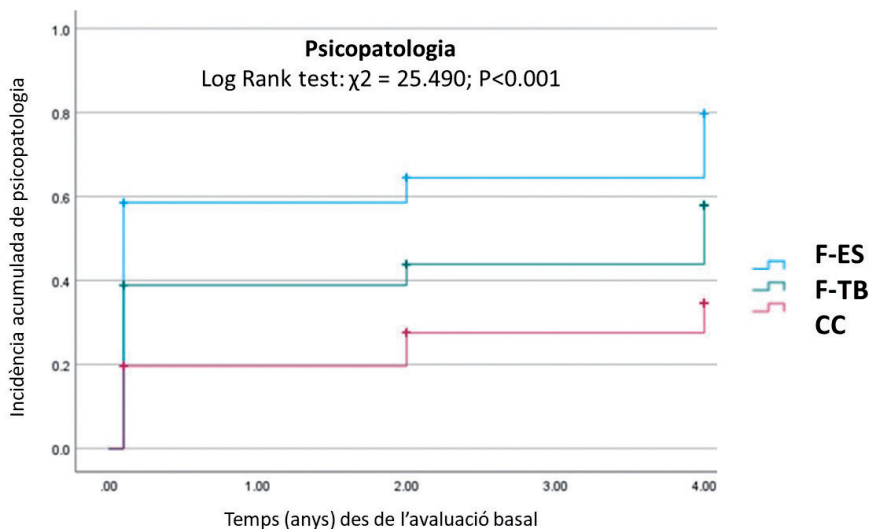


FIGURA 2. Risc de psicopatologia en Fills-ES, Fills-TB i Controls als quatre anys de seguiment. FONT: Figura reproduïda amb el permís d'Elena de la Serna.

NEUROCOGNICIÓ EN FILLS DE PACIENTS AMB ESQUIZOFRÈNIA O TRASTORN BIPOLAR

Respecte a la neurocognició, els estudis previs de caire transversal que comparen directament nens i adolescents Fills-ES i Fills-TB han mostrat que algunes dificultats com les observades en intel·ligència, memòria de treball, funcions executives o memòria verbal són més freqüents en Fills-ES, mentre que els Fills-TB tindrien un patró neurocognitiu a mig camí entre els Controls i els Fills-ES, amb algunes dificultats en dominis específics, com la velocitat de processament o la memòria visual (Wolf *et al.*, 2002; Diwadkar *et al.*, 2011; Hemager *et al.*, 2018). La valoració transversal dels Fills-ES i els Fills-TB de l'estudi BASYS va observar que tots dos grups mostraven més dificultats cognitives que els Controls (Serna *et al.*, 2016; Sánchez-Gutiérrez *et al.*, 2020). Analitzats conjuntament, tornàvem a veure tres perfils de gravetat en els quals els Fills-ES tenien més dificultats neurocognitives i en més àrees que els Fills-TB i els Controls. A més a més, també es van poder determinar similituds i diferències entre els Fills-ES i els Fills-TB. Tots dos grups compartien dificultats a l'àrea de la memòria visual, però els Fills-ES presentaven dificultats de memòria verbal i de treball que no s'observaven en els Fills-TB, i els Fills-TB mostraven dificultats en velocitat de processament (Serna *et al.*, 2017).

Aquests estudis transversals ofereixen una instantània dels patrons neurocognitius de Fills-ES i Fills-TB en un moment concret, però únicament els estudis longitudinals poden oferir una perspectiva del desenvolupament cognitiu de Fills-ES i Fills-TB. Malgrat tot, hi ha molt pocs estudis longitudinals que comparin variables cognitives en nens i adolescents Fills-ES i Fills-TB. La majoria dels que ho fan pertanyen als primers estudis d'alt risc publicats entre els anys vuitanta i els noranta, i cap d'ells no va incloure una avaluació cognitiva completa, sinó que els resultats es reduïen al coeficient intel·lectual (Worland *et al.*, 1982; Ott *et al.*, 1998). Així, es va observar que els Fills-ES tenien puntuacions més baixes que els fills de pares amb trastorns afectius. Quant a l'evolució del coeficient intel·lectual al llarg del temps, l'estudi de Worland *et al.* va observar un decrement en els Fills-ES i els Fills-TB que no es va observar a l'estudi d'Ott *et al.*

Per tant, es pot concloure que, malgrat els estudis existents, hi ha una manca d'estudis longitudinals que incloguin una avaluació neuropsicològica completa. Tractant de paliar aquesta mancança, el projecte BASYS va publicar dades de seguiment per saber si les dificultats observades es mantienien al llarg del temps i si evolucionaven de forma diferent depenent de la patologia dels pares. Els resultats van demostrar que les funcions cognitives es desenvolupaven de manera diferent als tres grups. Així, els Fills-ES van mantenir les dificultats observades al moment basal, mentre que els Fills-TB van millorar el seu funcionament en velocitat de

processament i en les funcions executives. La figura 3 mostra l'evolució de les funcions cognitives en Fills-ES, Fills-TB i Controls (Serna *et al.*, 2020).

Fins aquest moment havíem realitzat totes les anàlisis dividint la mostra en grups depenent del diagnòstic dels pares però, prestant una atenció especial als estudis que començaven a publicar-se en pacients amb ES i TB i que observaven una marcada heterogeneïtat als perfils cognitius d'aquests pacients, es va decidir aprofundir una mica més en l'àrea cognitiva fent un estudi de clústers (Valli *et al.*, 2021).

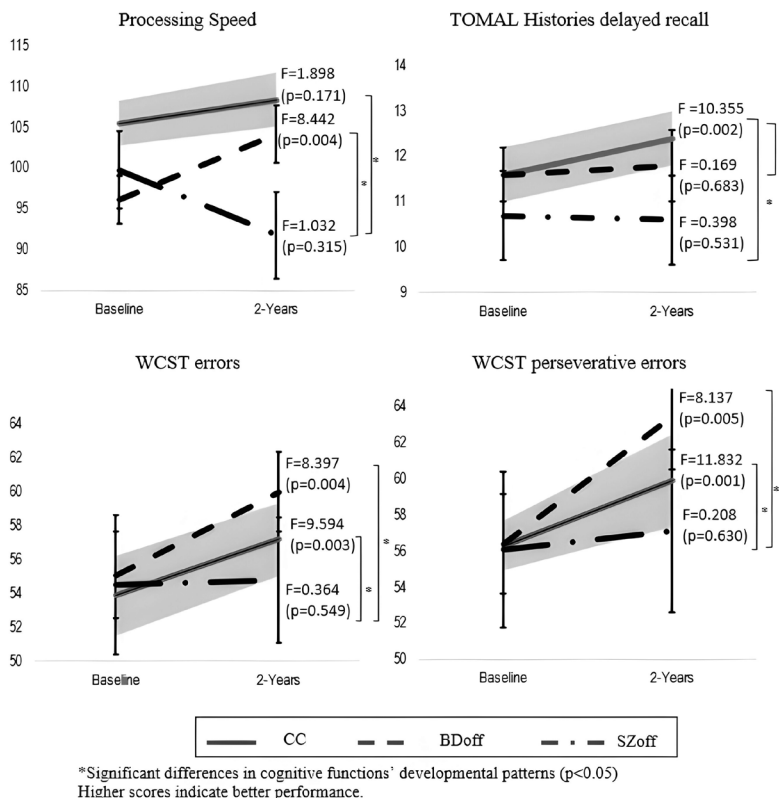


FIGURA 3. Evolució de les funcions cognitives en Fills-ES, Fills-TB i Controls. *Processing Speed*: velocitat de processament; *TOMAL Histories delayed recall*: record a llarg termini de la memòria verbal lògica; *WCST (Wisconsin Card Sorting Test) errors*: errors del WCST; *WCST perseverative errors*: errors perseveratius del WCST; *Baseline*: visita basal; *2-Years*: visita als dos anys de seguiment.

FONT: Serna *et al.* (2020), «Neuropsychological development in the child and adolescent offspring of patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder: A two-year follow-up comparative study», *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*.

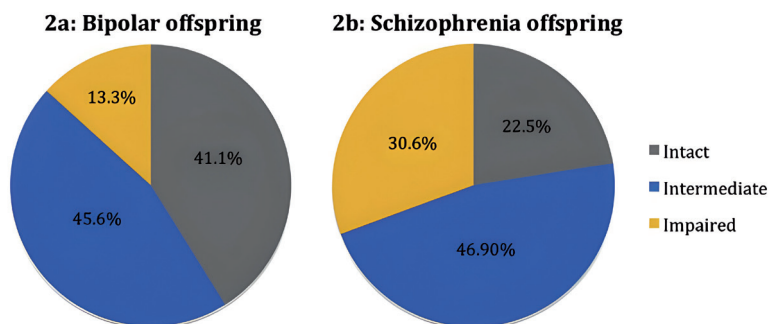


FIGURA 4. Percentatges de Fills-ES i Fills-TB per clústers. *Bipolar offspring*: Fills-TB; *Schizophrenia offspring*: Fills-ES; *Intact*: sense dificultats; *Intermediate*: dificultats moderades; *Impaired*: dificultats greus.

FONT: Valli *et al.* (2021), «Cognitive heterogeneity in the offspring of patients with schizophrenia or bipolar disorder: a cluster analysis across family risk», *Journal of Affective Disorders*.

Els clústers permetien agrupar els Fills-ES i els Fills-TB depenent del seu rendiment cognitiu utilitzant com a patró de normalitat el rendiment dels Controls. Així, quan es va dividir la mostra entre nens i adolescents amb un rendiment adequat, amb dificultats moderades o amb dificultats greus, es va observar que tant els Fills-ES com els Fills-TB tenien representació als tres clústers, si bé la proporció de Fills-ES que estaven al clúster de dificultats moderades o greus era més elevada que el de Fills-TB (vegeu la figura 4).

NEUROIMATGE EN FILLS DE PACIENTS AMB ESQUIZOFRÈNIA O TRASTORN BIPOLAR

Quant als estudis de neuroimatge, majoritàriament han observat que, en relació amb els Controls, els Fills-ES presenten reduccions volumètriques en el volum total intracranial, el complex amigdalohipocampal i els ganglis basals (Rajarethinam *et al.*, 2007; Dougherty *et al.*, 2012). També s'ha observat una disminució del volum de substància grisa al còrtex frontal, temporal i parietal (Rajarethinam *et al.*, 2004; Bhojraj *et al.*, 2011). D'altra banda, els estudis realitzats en Fills-TB han obtingut, en gran mesura, troballes negatives. Les dades de neuroimatge fins ara estan molt limitades per la mida de les mostres, les edats centrades en l'adolescència tardana i una aproximació metodològica que majoritàriament inclou l'estudi de regions d'interès predefinides. A més, hi ha diverses mostres que també inclouen altres familiars de primer i de segon grau, cosa que limita l'homogeneïtat de les troballes i la seva extrapolació. Hi ha alguns estudis que comparen l'estructura cerebral en mostres de Fills-TB i Fills-ES directament, però generalment es

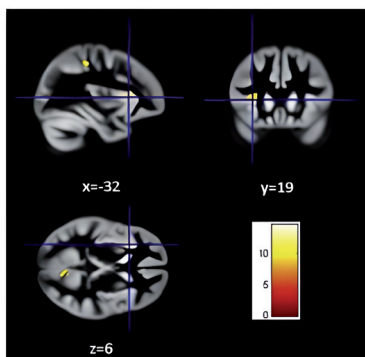


FIGURA 5. Regions cerebrals on s'observa una reducció de SG cerebral entre els Fills-ES, els Fills-TB i els Controls.

FONT: Sugranyes *et al.* (2015), «Gray matter volume decrease distinguishes schizophrenia from bipolar offspring during childhood and adolescence», *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*.

tracta de cohorts amb mostres modestes. Aquests estudis han observat anomalies cerebrals tant específiques com comunes per a Fills-TB i Fills-ES, però les troballes difereixen entre els estudis segurament per qüestions de tipus metodològic. L'estudi BASYS també va comparar l'estructura cerebral de Fills-ES i Fills-TB. Els resultats del primer treball de neuroimatge (Sugranyes *et al.*, 2015) van determinar que els Fills-ES tenien menys substància grisa (SG) a determinades àrees del cervell, com ara el còrtex frontal o l'ínsula, que els Controls. No es van trobar diferències significatives a cap àrea entre els Fills-TB i els Controls (vegeu la figura 5).

Això donava suport a aquest perfil de més gravetat en els Fills-ES que en els altres dos grups, que ja havíem observat tant en l'àmbit clínic com en el cognitiu. També vàrem avaluar la connectivitat (Solé-Padullés *et al.*, 2016) i la morfologia cortical (Sugranyes *et al.*, 2017b) en aquestes mostres. La connectivitat cerebral fa referència a la manera en què les diferents parts del cervell es comuniquen entre elles, i el seu estudi es va fer amb tècniques de ressonància magnètica funcional en estat cerebral de repòs (*resting state*). Es va observar que els Fills-ES tenien una connectivitat reduïda als ganglis basals en comparació amb els Controls. Aquesta desconexió s'associava a la quantitat de SG al lobel caudat, i es va postular com a correlat del risc familiar d'ES detectable des de la infantesa. Un cop més, no es van observar diferències entre els Fills-TB i els Controls. Quant a la morfologia cortical, el nostre grup va observar que els Fills-ES, però no els Fills-TB, mostraven disminucions de la superfície cortical total i parietooccipital que, a més a més, s'associaven amb símptomes psicòtics prodròmics (Sugranyes *et al.*, 2017b). També es van mirar altres tipus de variables que podien estar relacionades amb el fet de ser del grup de fills de pacients o de Controls. Els resultats van mostrar que els signes neurològics menors, el volum total de SG i les alteracions obstètriques al naixement eren les variables que discriminaven millor els grups de fills de pacients dels Controls, però amb diferències entre Fills-ES i Fills-TB. Tot plegat, els resultats mostraven prou evidències de dificultats del neurodesenvolupament en

Fills-ES i Fills-TB, tot i que l'impacte d'aquestes era més gran en els Fills-ES que en els Fills-TB (Sugranyes *et al.*, 2017a).

Un cop estudiades les diferències entre els tres grups quedava per veure com evolucionaven aquestes diferències al llarg del temps i com es relacionaven amb l'aparició dels primers símptomes de l'espectre psicòtic. Aquesta anàlisi va observar que els Fills-ES i els Fills-TB que desenvolupaven símptomes de l'espectre psicòtic al llarg del temps tenien un aprimament cortical progressiu i una superfície cortical total basal i un volum de SG basal menors que els Fills-ES i els Fills-TB que no desenvolupaven els símptomes (Sugranyes *et al.*, 2021). La figura 6 mostra les trajectòries de superfície i gruix corticals durant els primers sis anys de seguiment en els tres grups.

L'estudi BASYS ha derivat també en col·laboracions internacionals, com ara amb el grup ENIGMA (Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis Relatives Working Group). Els grups de treball ENIGMA són grups de

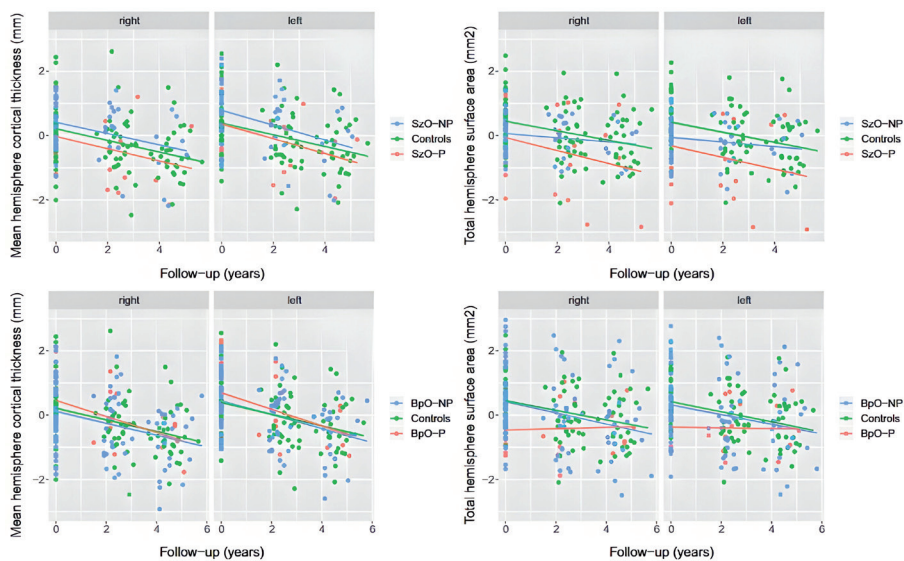


FIGURA 6. Mesures longitudinals de superfície i gruix corticals en Fills-ES i Fills-TB, amb símptomes de l'espectre psicòtic o sense, i en Controls. SzO-NP: Fills-ES sense símptomes de l'espectre psicòtic; SzO-P: Fills-ES amb símptomes de l'espectre psicòtic; BpO-NP: Fills-TB sense símptomes de l'espectre psicòtic; BpO-P: Fills-TB amb símptomes de l'espectre psicòtic; Follow-up: anys de seguiment.

FONT: Sugranyes *et al.* (2021), «Brain structural trajectories in youth at familial risk for schizophrenia or bipolar disorder according to development of psychosis spectrum symptoms», *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*.

col·laboració internacional que reuneixen els investigadors d'una mateixa àrea, en aquest cas la d'alt risc per a trastorns psicòtics, amb l'objectiu de facilitar la publicació conjunta de treballs científics que permetin la inclusió de grans mostres de subjectes que donen lloc a conclusions molt més robustes i fiables sobre el tema que s'estudia. En altres paraules, amb una metodologia metaanalítica s'analitzen dades de ressonància magnètica dels familiars de primer grau de pacients amb ES o TB. El primer estudi realitzat amb aquest mètode va aplegar un total de 1.228 familiars de primer grau de pacients amb ES, 852 familiars de primer grau de pacients TB i 2.246 Controls, i va observar que els familiars de primer grau de pacients amb ES tenien un volum més petit de SG i de substància blanca al còrtex, el cerebel o el tàlem. A més a més, el còrtex era significativament més prim i el tercer ventricle era més gran que el dels Controls. Els Fills-TB, en canvi, tenien més volum total intracranial que els Controls (Zwarte *et al.*, 2019). Una segona col·laboració amb ENIGMA va integrar les dades provinents de la neuroimatge i la cognició el 2020 (Zwarte *et al.*, 2020). Analitzant una mostra de 5.795 individus es va concloure que els familiars de primer grau de pacients amb ES tenien un gruix cortical més petit que els Controls. El coeficient intel·lectual era menor en tots dos, però l'evidència era molt més robusta en els familiars de primer grau de pacients amb ES que amb TB. Tot i controlar el coeficient intel·lectual, les diferències en l'estructura cerebral continuaven observant-se, la qual cosa indica que els processos del neurodesenvolupament són diferents als dos grups.

GENÈTICA EN FILLS DE PACIENTS AMB ESQUIZOFRÈNIA O TRASTORN BIPOLAR

Respecte a l'àrea de genètica, els estudis han demostrat que un gran nombre de gens poden estar implicats en el risc de desenvolupar ES i TB, seguint un model d'herència poligènica. Hi ha força estudis enfocats a la genètica d'aquests trastorns, i s'ha observat que certs gens confereixen una susceptibilitat general per desenvolupar les dues patologies (Lichtenstein *et al.*, 2009). D'altra banda, tots els treballs realitzats semblaven donar suport a la idea que els processos del neurodesenvolupament tindrien un rol important en el risc de presentar psicopatologia, dificultats cognitives o, fins i tot, alteracions en l'estructura cerebral. Per això, el primer treball derivat del projecte BASYS en l'àrea de genètica va proposar analitzar per primer cop les diferències en freqüències de genotip dels polimorfismes localitzats en gens implicats en el neurodesenvolupament i la plasticitat sinàptica comparant Fills-ES, Fills-TB i Controls. Es van estudiar un total de 244 SNP (de l'anglès, *single nucleotide polymorphism*, polimorfisme d'un sol nucleòtid) situats en 35 regions de gens candidats i es va observar que hi havia diferències entre els grups en dos polimorfismes concrets: CACNA1C rs10848683 i SYNE1 rs214950, que ja havien estat

prèviament relacionats amb ES i TB. Aquests polimorfismes en CACNA1C i SYNE1 podrien conferir un risc més alt de desenvolupar ES i TB en individus que ja tenen un alt risc a causa de la seva història familiar (Gassó *et al.*, 2016).

Tot i que la genètica és un factor amb un pes important en aquestes malalties, els efectes de les variants genètiques individuals són petits, probablement degut a l'heterogeneïtat clínica i a la complexitat dels fenotips estudiats, però també a la modulació poligènica i a la interacció amb factors ambientals. Per aquest motiu, molt recentment, han començat a aparèixer estudis que valoren el risc de patir una patologia mitjançant les *polygenic risk scores* (PRS) o puntuacions de risc poligènic. Aquestes puntuacions estan dissenyades amb l'objectiu de valorar la naturalesa poligenètica de malalties complexes i deriven dels estudis d'associació genòmica àmplia (GWAS, de l'anglès *genome-wide association study*). Per poder desenvolupar PRS és necessari la inclusió de mostres molt àmplies que permetin identificar les variants genètiques d'interès i calcular la grandària de l'efecte, la qual cosa permet, posteriorment, aplicar el poder estadístic de mostres àmplies com les del GWAS a mostres més petites (Dima i Breen, 2015). D'aquesta manera les PRS tenen el potencial de quantificar els efectes del risc genètic acumulatiu de diversos trastorns. El Psychiatric Genomic Consortium va realitzar un dels estudis GWAS més amplis fets fins ara. Aquest estudi va incloure 36.989 pacients amb ES i 113.075 Controls i va permetre calcular les PRS per a 108 *loci* (Ripke *et al.*, 2014). Respecte a les PRS per TB, la mateixa entitat va realitzar l'estudi GWAS amb una mostra de 20.352 pacients i va observar 30 *loci* que explicaven el 8% de la variància (Stahl *et al.*, 2019). Tant les PRS d'ES com de TB han demostrat la seva eficàcia a l'hora de discriminar pacients i persones d'alt risc clínic de Controls. Fins fa només un any no hi havia cap estudi sobre PRS en Fills-ES, i només n'hi ha un sobre PRS en Fills-TB, en què s'observen més PRS per TB en els Fills-TB que en els Controls (Birmaher *et al.*, 2022). Molt recentment (Zwicker *et al.*, 2023), fruit de la col·laboració entre els investigadors d'arreu del món que recluten les set cohorts de familiars de primer grau de pacients amb ES o TB (la cohort BASYS, entre elles), s'ha estudiat el paper de les PRS en el risc de trastorns de l'estat d'ànim i la psicosis. Aquest estudi ha permès aplegar un total de 1.884 participants, dels quals 1.339 eren fills de pacients amb trastorns psicòtics com l'ES o trastorns de l'estat d'ànim com el TB. Les conclusions d'aquest estudi són que les PRS de neuroticisme (dimensió de la personalitat que fa referència a la tendència de les persones a experimentar emocions negatives), esquizofrènia, depressió, TDAH i benestar subjectiu s'associaven al debut dels trastorns de l'estat d'ànim i els trastorns psicòtics. Però, un cop controlada la història familiar, només la PRS de neuroticisme i la de benestar subjectiu capturaven el risc de trastorn psicòtic i de l'estat d'ànim.

Tot i els indubtables avantatges que aporta l'estudi de les PRS, aquestes no són capaces de detectar canvis deguts a factors ambientals o processos de maduració,

que són essencials per a l'estudi de mostres de nens i adolescents. Així, l'interès en el camp de l'epigenètica ha crescut en els darrers anys, mentre intentem resoldre aquest problema. L'epigenètica, entesa com l'estudi dels processos que alteren l'activitat dels gens sense canviar la seqüència d'ADN, és capaç d'identificar canvis al llarg del temps i és sensible als factors ambientals. Hi ha diverses evidències que suggereixen que les alteracions epigenètiques, entre elles la metilació de l'ADN, poden donar una explicació complementària a la patofisiologia de l'ES i el TB, ja que els patrons epigenètics reflecteixen factors ambientals, com l'estrès, la malnutrició o l'edat paterna, i poden explicar el curs fluctuant d'aquestes patologies. Els rellotges epigenètics basats en la metilació de l'ADN (Horvath, 2013; Hannum *et al.*, 2013) són predictors epigenètics de l'edat cronològica. L'edat epigenètica augmentada o disminuïda en relació amb l'edat cronològica s'anomena *acceleració* o *desacceleració*, respectivament. S'han desenvolupat diversos rellotges epigenètics que semblen capturar aspectes diferents del procés d'envelliment, com la morbidesa i la mortalitat relacionades amb l'edat, les divisions mitòtiques o la longitud dels telòmers. Els estudis han demostrat que els estressors psicosocials alteren aquests rellotges epigenètics i que l'acceleració epigenètica de l'edat està relacionada amb patologies neuropsiquiàtriques com l'ES, el TB o la depressió (Higgins-Chen *et al.*, 2020; Fries, 2019). Malgrat tot, avui dia encara no s'han realitzat estudis que incorporin dades dels rellotges epigenètics en mostres de Fills-ES o Fills-TB. Per aquest motiu actualment treballem en l'estudi del paper del risc genètic, els factors ambientals i la seva interacció en Fills-ES, Fills-TB i Controls. Els resultats preliminars, encara no publicats, suggereixen que les persones amb puntuacions de risc poligènic més desfavorables per a depressió major i cognició són més susceptibles de mostrar símptomes psicòtics subclínic en presència de factors de risc ambientals, una pista prometedora per al desenvolupament d'eines per a la detecció de riscos i la intervenció primerenca.

PROJECTE BASYS: DE LA RECERCA A LA CLÍNICA

Tots els estudis derivats del projecte BASYS havien posat de manifest que els Fills-ES i els Fills-TB tenien una prevalença més alta de psicopatologia que la població general, a més de dificultats neurocognitives i alteracions en l'estructura cerebral i genètiques. Aquestes troballes, a més d'apuntar cap a alteracions en el neurodesenvolupament dels Fills-ES i els Fills-TB, suggerien un possible increment del risc de desenvolupar trastorns mentals greus com ara l'ES o el TB durant la vida adulta. Així, el projecte va avançar cap a un dels seus objectius més ambiciosos, provar l'efectivitat d'una intervenció psicològica en els Fills-ES i els Fills-TB. Aquesta intervenció pretenia potenciar la reserva cognitiva en tots dos grups. La reserva cognitiva és un concepte que prové de l'estudi de les demències, majorità-

riament de la malaltia d'Alzheimer, a partir de la repetida observació del fet que persones amb el mateix dany cerebral tenen manifestacions clíniques diferents depenent de la seva capacitat per compensar el dany cerebral, de manera que a major reserva cognitiva, major capacitat per compensar les alteracions i les dificultats derivades de la patologia. La reserva cognitiva està composta de diferents factors, però els que s'accepten més sovint són: l'educació-ocupació, les activitats de lleure i la intel·ligència. Els estudis sobre la reserva cognitiva en mostres psiquiàtriques han estat i continuen sent molt limitats, però hi ha prou evidència per constatar que els pacients amb ES i TB tenen menys reserva cognitiva que la població general i que la quantitat de reserva cognitiva s'associa inversament a la gravetat dels símptomes clínics i les dificultats cognitives. Així, es va posar en marxa un projecte d'intervenció psicològica en nens, adolescents i adults joves Fills-ES i Fills-TB (Serna *et al.*, 2021b). Es tracta d'uns grups en els quals s'intenta potenciar la reserva cognitiva incrementant totes les àrees que han demostrat estar-hi associades. Es duen a terme dotze sessions a les quals acudeixen tant els pares com els nens i els adolescents i es tracten els següents temes: instauració d'hàbits saludables (alimentació, son i higiene), increment d'activitats de lleure intel·lectuals, increment d'activitat física, aprenentatge de les tècniques d'atenció focalitzada, tècniques d'estudi i habilitats socials. El primer que va aportar aquest estudi és l'evidència científica que els Fills-ES i els Fills-TB tenen menys reserva cognitiva que els Controls i, com havia passat en la resta d'àrees estudiades, els Fills-ES tenien significativament menys reserva cognitiva que els Fills-TB, que tenien un patró intermedi respecte dels fills-ES i els Controls (Camprodon-Boadas *et al.*, 2023). A més, com passava amb els pacients amb ES i TB, nivells més alts de reserva cognitiva s'associaven a percentatges més petits de psicopatologia, puntuacions més baixes de símptomes psicòtics prodròmics, menys dificultats cognitives i més funcionament psicosocial. En referència, específicament, a l'abordatge terapèutic o de prevenció, els resultats preliminars són encoratjadors. Així, es va observar que el grup de Fills-ES i Fills-TB que va realitzar la intervenció reduïa el nivell de simptomatologia depressiva ($F = 8,174; p = 0,006$), i millorava el funcionament psicosocial ($F = 7,285; p = 0,008$) en comparació amb aquells Fills-ES i Fills-TB que no havien realitzat el tractament. Queda per veure si aquests resultats es mantenen en la valoració feta al cap d'un any des de la finalització dels grups o, en cas negatiu, estudiar si caldria afegir sessions de record per mantenir les millores observades.

UN PROJECTE VIU: EL QUE ENCARA ENS QUEDA PENDENT

Tot i que el projecte BASYS ha donat ja molts fruits, encara queden moltes incògnites per resoldre, interrogants en els quals avui treballem. Actualment, continuem fent el seguiment dels Fills-ES i Fills-TB i a més no se n'ha aturat mai

el reclutament. Això ens ha permès anar incrementant any rere any la mostra tant de fills de pacients com de Controls amb l'objectiu de seguir-los, com a mínim, fins que passin l'edat de risc de totes dues patologies, que s'incrementa a partir dels vint anys. Amb aquest objectiu en ment, en els dos darrers anys hem aconseguit finançament per poder realitzar el seguiment de les mostres durant dotze anys. A més, donat que tal com s'ha vist no tot pot explicar-se per la genètica, centrem els nostres esforços en l'estudi de la interacció gen-ambient, que ens permetrà tenir una visió molt més ajustada dels factors de risc per a totes dues patologies. Paral·lelament, seguim treballant en la intervenció psicològica, ampliant la mostra també a les persones que ja han desenvolupat la malaltia i que es troben en les primeres fases (primers episodis psicòtics) per testar la seva efectivitat.

Tot i que els marcadors de risc són importants per identificar les persones més vulnerables de patir trastorns psiquiàtrics, inclosos ES i TB, no ens podem oblidar dels factors que augmenten la resiliència. Aproximadament entre un 20 % i un 40 % dels Fills-ES i Fills-TB no desenvolupen cap trastorn psicopatològic i tenen un bon funcionament psicosocial. Saber quins són els factors que potencien aquesta resiliència és fonamental de cara a desenvolupar intervencions tan completes com sigui possible. Els marcadors de risc i els de resiliència no han de ser obligatòriament els mateixos, i disminuir un marcador de risc no necessàriament voldrà dir que incrementarem la resiliència de la persona; per tant, cal estudiar-los tots dos com a complementaris. Amb aquest objectiu, actualment estem treballant en un nou projecte que analitzarà els factors de resiliència en població de risc per a ES i TB.

Per acabar, encara ens queda per analitzar amb més profunditat el paper dels pares, més enllà del seu diagnòstic psicopatològic en la patologia dels fills. El projecte europeu *Running in the family* (projecte HORIZON-HLTH-2021-STAYHLTH-01), en el qual col·laborem, estudia la transmissió intergeneracional de l'ES i el TB reunint conjunts de dades genètiques, epigenètiques i de neuroimatge de grans cohorts poblacionals i d'alt risc, que fins ara s'havien analitzat per separat. Això permetrà proporcionar als professionals noves eines de predicció de risc per identificar precoçment les persones més vulnerables i proporcionar-los la intervenció més adient.

CONCLUSIONS

El projecte BASYS va començar amb un objectiu clar i acotat: saber si els Fills-ES i els Fills-TB tenien característiques diferents als fills de pares sense aquestes patologies i en quines àrees, i saber si aquestes diferències augmentaven el risc de ser diagnosticats d'un trastorn mental. A més, ha anat impulsant projectes per veure si hi ha algun tipus d'intervenció que pugui ajudar pel que fa a la prevenció,

quines variables augmenten la resiliència, quin paper tenen les variables ambientals o com es transmet exactament la psicopatologia de pares a fills. Respondre la major part d'aquests interrogants serà, sens dubte, el repte dels propers anys de recerca.

AGRAÏMENTS

Aquest projecte no hauria estat possible sense la col·laboració de l'Institut de Salut Carlos III (PI070066; PI100683; PI1500467; PI1700741; PI1800696; PI2100519), la Fundació La Marató de TV3 (09163; 202210-10), la Generalitat de Catalunya (SLT006/17/00346; 2017SGR881), la Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica (FCRB-PB2_2020 PI046550) i la Fundación Alicia Koplowitz, que n'han contribuït al finançament. Tampoc no hauria estat possible portar-lo a terme sense la col·laboració dels companys del Servei de Psiquiatria i Psicologia Infantojuvenil i del Servei de Psiquiatria i Psicologia d'adults, especialment dels psiquiatres i psicòlegs de la Unitat d'Esquizofrènia i de la Unitat de Trastorns Bipolars i Depressius de l'Hospital Clínic de Barcelona. Finalment, volem mostrar l'agraïment a la inestimable col·laboració de totes les famílies que han participat en el projecte; gràcies al seu altruisme la recerca en aquestes malalties pot continuar avançant.

BIBLIOGRAFIA

- AXELSON, D.; GOLDSTEIN, B.; GOLDSTEIN, T.; MONK, K.; YU, H.; HICKEY, M. B.; SAKOLSKY, D.; DILER, R.; HAFEMAN, D.; MERRANKO, J.; IYENGAR, S.; BRENT, D.; KUPFER, D.; BIRMAHER, B. (2015). «Diagnostic precursors to bipolar disorder in offspring of parents with bipolar disorder: A longitudinal study». *The American Journal of Psychiatry* [en línia], 172 (7), p. 638-646. <<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14010035>>.
- BHOJRAJ, T. S.; SWEENEY, J. A.; PRASAD, K. M.; EACK, S. M.; FRANCIS, A. N.; MIEWALD, J. M.; MONTROSE, D. M.; KESHAVAN, M. S. (2011). «Gray matter loss in young relatives at risk for schizophrenia: Relation with prodromal psychopathology». *NeuroImage* [en línia], 54 (supl. 1), p. S272-S279. <<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.257>>.
- BIRMAHER, B.; HAFEMAN, D.; MERRANKO, J.; ZWICKER, A.; GOLDSTEIN, B.; GOLDSTEIN, T.; AXELSON, D.; MONK, K.; HICKEY, M. B.; SAKOLSKY, D.; IYENGAR, S.; DILER, R.; NIMGAONKAR, V.; UHER, R. (2022). «Role of polygenic risk score in the familial transmission of bipolar disorder in youth». *JAMA Psychiatry* [en línia], 79 (2), p. 160-168. <<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.3700>>.
- CAMPRODON-BOADAS, P.; ROSA-JUSTICIA, M.; SUGRANYES, G.; MORENO, D.; BAEZA, I.; ILZARBE, D.; MARTÍNEZ DÍAZ-CANEJA, C.; AYORA, M.; MERCHAN, J.; MARTÍN, N.; BORRÀS, R.; GARCÍA-RIZO, C.; TORRENT, C.; CASTRO-FORNIELES, J.; SERNA, E. de la

- (2023). «Cognitive reserve and its correlates in child and adolescent offspring of patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder». *European Child & Adolescent Psychiatry* [en línea]. <<https://doi.org/10.1007/s00787-022-01957-0>>.
- DÍAZ-CANEJA, C. M.; MORÓN-NOZALED, M. G.; VICENTE-MORENO, R. P.; RODRÍGUEZ-TOSCANO, E.; PINA-CAMACHO, L.; SERNA, E. de la; SUGRANYES, G.; BAEZA, I.; ROMERO, S.; SÁNCHEZ-GISTAU, V.; CASTRO-FORNIELES, J.; MORENO, C.; MORENO, D. (2018). «Temperament in child and adolescent offspring of patients with schizophrenia and bipolar disorder». *European Child and Adolescent Psychiatry* [en línea], 27 (11), p. 1459-1471. <<https://doi.org/10.1007/s00787-018-1135-y>>.
- DIMA, D.; BREEN, G. (2015). «Polygenic risk scores in imaging genetics: Usefulness and applications». *Journal of Psychopharmacology* [en línea], 29 (8), p. 867-871. <<https://doi.org/10.1177/0269881115584470>>.
- DIWADKAR, V. A.; GORADIA, D.; HOSANAGAR, A.; MERMION, D.; MONTROSE, D. M.; BIRMAHER, B.; AXELSON, D.; RAJARATHINEM, R.; HADDAD, L.; AMIRSAADRI, A.; ZAJAC-BENITEZ, C.; RAJAN, U.; KESHAVAN, M. S. (2011). «Working memory and attention deficits in adolescent offspring of schizophrenia or bipolar patients: Comparing vulnerability markers». *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* [en línea], 35 (5), p. 1349-1354. <<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.04.009>>.
- DOUGHERTY, M. K.; GU, H.; BIZZELL, J.; RAMSEY, S.; GERIG, G.; PERKINS, D. O.; BELGER, A. (2012). «Differences in subcortical structures in young adolescents at familial risk for schizophrenia: A preliminary study». *Psychiatry Research: Neuroimaging* [en línea], 204 (2-3), p. 68-74. <<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.04.016>>.
- DUFFY, A.; GOODDAY, S.; KEOWN-STONEMAN, C.; GROF, P. (2019). «The emergent course of bipolar disorder: Observations over two decades from the Canadian high-risk offspring cohort». *The American Journal of Psychiatry* [en línea], 176 (9), p. 720-729. <<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18040461>>.
- ELLERSGAARD, D.; PLESSSEN, K. J.; JEPSEN, J. R.; SPANG, K. S.; HEMAGER, N.; BURTON, B. K.; CHRISTIANI, C. J.; GREGERSEN, M.; SØNDERGAARD, A.; UDDIN, M. J.; POULSEN, G.; GREVE, A.; GANTRIIS, D.; MORS, O.; NORDENTOFT, M.; ELGAARD THORUP, A. A. (2018). «Psychopathology in 7-year-old children with familial high risk of developing schizophrenia spectrum psychosis or bipolar disorder - The Danish High Risk and Resilience Study - VIA 7, a population-based cohort study». *World Psychiatry* [en línea], 17 (2), p. 210-219. <<https://doi.org/10.1002/wps.20527>>.
- ERSKINE, H. E.; BAXTER, A. J.; PATTON, G.; MOFFITT, T. E.; PATEL, V.; WHITEFORD, H. A.; SCOTT, J. G. (2017). «The global coverage of prevalence data for mental disorders in children and adolescents». *Epidemiology and Psychiatric Sciences* [en línea], 26 (4), p. 395-402. <<https://doi.org/10.1017/S2045796015001158>>.
- FRAZIER, J. A.; BREEZE, J. L.; PAPADIMITRIOU, G.; KENNEDY, D. N.; HODGE, S. M.; MOORE, C. M.; HOWARD, J. D.; ROHAN, M. P.; CAVINESS, V. S.; MAKRIS, N. (2007). «White matter abnormalities in children with and at risk for bipolar disorder». *Bipolar Disorders* [en línea], 9 (8), p. 799-809. <<https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00482.x>>.
- FRIES, G. R. (2019). «Genetics and epigenetics as tools to inform the pathophysiology of neuropsychiatric disorders». *Brazilian Journal of Psychiatry* [en línea], 41 (1), p. 5-6. <<https://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2018-0329>>.
- GASSÓ, P.; SÁNCHEZ-GISTAU, V.; MAS, S.; SUGRANYES, G.; RODRÍGUEZ, N.; BOLOC, D.; SERNA, E. de la; ROMERO, S.; MORENO, D.; MORENO, C.; DÍAZ-CANEJA, C. M.;

- LAFUENTE, A.; CASTRO-FORNIELES, J. (2016). «Association of CACNA1C and SYNE1 in offspring of patients with psychiatric disorders». *Psychiatry Research* [en línia], 245, p. 427-435. <<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.08.058>>.
- GBD 2019 MENTAL DISORDERS COLLABORATORS (2022). «Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019». *The Lancet Psychiatry* [en línia], 9 (2), p. 137-150. <[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00395-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00395-3)>.
- GOETZ, M.; SEBELA, A.; MOHAPLOVA, M.; CERESNAKOVA, S.; PTACEK, R.; NOVAK, T. (2017). «Psychiatric disorders and quality of life in the offspring of parents with bipolar disorder». *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* [en línia], 27 (6), p. 483-493. <<https://doi.org/10.1089/cap.2016.0056>>.
- GUSTAVSSON, A.; SVENSSON, M.; JACOBI, F.; ALLGULANDER, C.; ALONSO, J.; BEGHI, E.; DODEL, R.; EKMAN, M.; FARAVELLI, C.; FRATIGLIONI, L.; GANNON, B.; JONES, D. H.; JENNUM, P.; JORDANOVA, A.; JÖNSSON, L.; KARAMPAMPA, K.; KNAPP, M.; KOBELT, G.; KURTH, T. [et al.] (2011). «Cost of disorders of the brain in Europe 2010». *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* [en línia], 21 (10), p. 718-779. <<https://doi.org/10.1016/J.EURONEURO.2011.08.008>>.
- HAFEMAN, D. M.; MERRANKO, J.; AXELSON, D.; GOLDSTEIN, B. I.; GOLDSTEIN, T.; MONK, K.; HICKEY, M. B.; SAKOLSKY, D.; DILER, R.; IYENGAR, S.; BRENT, D.; KUPFER, D.; BIRMAHER, B. (2016). «Toward the definition of a bipolar prodrome: Dimensional predictors of bipolar spectrum disorders in at-risk youths». *The American Journal of Psychiatry* [en línia], 173 (7), p. 695-704. <<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15040414>>.
- HAMEED, M. A.; LEWIS, A. J. (2016). «Offspring of parents with schizophrenia: A systematic review of developmental features across childhood». *Harvard Review of Psychiatry* [en línia], 24 (2), p. 104-117. <<https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000076>>.
- HANNUM, G.; GUINNEY, J.; ZHAO, L.; ZHANG, L.; HUGHES G.; SADDA, S.; KLOTZLE B.; BIBIKOVA, M.; FAN, J.-B.; GAO, Y.; DECONDE, R.; CHEN, M.; RAJAPAKSE, I.; FRIEND, S.; IDEKER, T.; ZHANG, K. (2013). «Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates». *Mol Cell* [en línia], 49 (2), p. 359-367. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23177740/>>.
- HEMAGER, N.; PLESSSEN, K. J.; THORUP, A.; CHRISTIANI, C.; ELLERSGAARD, D.; SPANG, K. S.; BURTON, B. K.; GREGERSEN, M.; SØNDERGAARD, A.; GREVE, A. N.; GANTRIIS, D. L.; POULSEN, G.; SEIDMAN, L. J.; MORS, O.; NORDENTOFT, M.; JEPSEN, J. R. M. (2018). «Assessment of neurocognitive functions in 7-year-old children at familial high risk for schizophrenia or bipolar disorder: The Danish High Risk and Resilience Study VIA 7». *JAMA Psychiatry* [en línia], 75 (8), p. 844-852. <<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.1415>>.
- HIGGINS-CHEN, A. T.; BOKS, M. P.; VINKERS, C. H.; KAHN, R. S.; LEVINE, M. E. (2020). «Schizophrenia and epigenetic aging biomarkers: increased mortality, reduced cancer risk, and unique clozapine effects». *Biological Psychiatry* [en línia], 88 (3), p. 224-235. <<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.01.025>>.
- HORVATH, S. (2013). «DNA methylation age of human tissues and cell types». *Genome Biology* [en línia], 14 (R115), p. 2-19. <<https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/gb-2013-14-10-r115>>.

- KESHAVAN, M.; MONTROSE, D. M.; RAJARETHINAM, R.; DIWADKAR, V.; PRASAD, K.; SWEE-
NEY, J. A. (2008). «Psychopathology among offspring of parents with schizophrenia:
Relationship to premorbid impairments». *Schizophrenia Research* [en línea],
103 (1-3), p. 114-120. <<https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.03.006>>.
- LICHTENSTEIN, P.; YIP, B. H.; BJÖRK, C.; PAWITAN, Y.; CANNON, T. D.; SULLIVAN, P. F.;
HULTMAN, C. M. (2009). «Common genetic determinants of schizophrenia and bi-
polar disorder in Swedish families: a population-based study». *The Lancet* [en línea],
373 (9659), p. 234-239. <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60072-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60072-6)>.
- LYNCH, S.; McDONNELL, T.; LEAHY, D.; GAVIN, B.; MCNICHOLAS, F. (2023). «Prevalence
of mental health disorders in children and adolescents in the Republic of Ireland: a
systematic review». *Irish Journal of Psychological Medicine* [en línea], 40 (1), p. 51-
62. <<https://doi.org/10.1017/ipm.2022.46>>.
- MAZIADÉ, M.; GINGRAS, N.; ROULEAU, N.; POULIN, S.; JOMPHE, V.; PARADIS, M.-E.; MÉ-
RETTE, C.; ROY, M.-A. (2008). «Clinical diagnoses in young offspring from eastern
Québec multigenerational families densely affected by schizophrenia or bipolar disorder». *Acta Psychiatrica Scandinavica* [en línea], 117 (2), p. 118-126. <<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01125.x>>.
- MESMAN, E.; NOLEN, W. A.; REICHAERT, C. G.; WALS, M.; HILLEGERS, M. H. J. (2013). «The
Dutch bipolar offspring study: 12-year follow-up». *The American Journal of Psychiatry*
[en línea], 170 (5), p. 542-549. <<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12030401>>.
- MORÓN-NOZALEDA, M. G.; DÍAZ-CANEJA, C. M.; RODRÍGUEZ-TOSCANO, E.; ARANGO,
C.; CASTRO-FORNIELES, J.; SERNA, E. de la; ESPLIEGO, A.; SÁNCHEZ-GISTAU, V.;
ROMERO, S.; BAEZA, I.; SUGRANYES, G.; MORENO, C.; MORENO, D. (2017). «A de-
velopmental approach to dimensional expression of psychopathology in child and
adolescent offspring of parents with bipolar disorder». *European Child and Ado-
lescent Psychiatry* [en línea], 26 (10), p. 1165-1175. <<https://doi.org/10.1007/s00787-017-0965-3>>.
- NOGUERA, A.; CASTRO-FORNIELES, J.; ROMERO, S.; SERNA, E. de la; SUGRANYES, G.; SÁN-
CHEZ-GISTAU, V.; MORENO, D.; DÍAZ-CANEJA, C. M.; MERCHÁN-NARANJO, J.;
LLORENTE, C.; BAEZA, I. (2018). «Attenuated psychotic symptoms in children and
adolescent offspring of patients with schizophrenia». *Schizophrenia Research* [en lí-
nia], 193, p. 354-358. <<https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.07.050>>.
- OTT, S. L.; SPINELLI, S.; ROCK, D.; ROBERTS, S.; AMMINGER, G. P.; ERLNMEYER-KIMLING,
L. (1998). «The New York high-risk project: social and general intelligence in chil-
dren at risk for schizophrenia». *Schizophrenia Research* [en línea], 31 (1), p. 1-11.
<[https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(98\)00010-3](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(98)00010-3)>.
- PARNAS, J.; CANNON, T. D.; JACOBSEN, B.; SCHULSINGER, H.; SCHULSINGER, F.; MEDNICK,
S. A. (1993). «Lifetime DSM-III-R diagnostic outcomes in the offspring of schizo-
phrenic mothers: Results from the Copenhagen high-risk study». *Archives of Gener-
al Psychiatry* [en línea], 50 (9), p. 707-714. <<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820210041005>>.
- PREISIG, M.; STRIPPOLI, M. P. F.; CASTELAO, E.; MERIKANGAS, K. R.; GHOLAM-REZAEI, M.;
MARQUET, P.; AUBRY, J.-M.; VANDELEUR, C. L. (2016). «The specificity of the famil-
ial aggregation of early-onset bipolar disorder: A controlled 10-year follow-up
study of offspring of parents with mood disorders». *Journal of Affective Disorders*
[en línea], 190, p. 26-33. <<https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.10.005>>.

- RAJARETHINAM, R.; SAHNI, S.; ROSENBERG, D. R.; KESHAVAN, M. S. (2004). «Reduced superior temporal gyrus volume in young offspring of patients with schizophrenia». *The American Journal of Psychiatry* [en línea], 161 (6), p. 1121-1124. <<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.6.1121>>.
- RAJARETHINAM, R.; UPADHYAYA, A.; TSOU, P.; UPADHYAYA, M.; KESHAVAN, M. S. (2007). «Caudate volume in offspring of patients with schizophrenia». *The British Journal of Psychiatry* [en línea], 191 (3), p. 258-259. <<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.029017>>.
- RIPKE, S.; NEALE, B. M.; CORVIN, A.; WALTERS, J. T. R.; FARH, K. H.; HOLMANS, P. A.; LEE, P.; BULIK-SULLIVAN, B.; COLLIER, D. A.; HUANG, H.; PERS, T. H.; AGARTZ, I.; AGERBO, E.; ALBUS, M.; ALEXANDER, M.; AMIN, F.; BACANU, S. A.; BEGEMANN, M.; BELLIVEAU, R. A. [et al.] (2014). «Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci». *Nature* [en línea], 511 (7510), p. 421-427. <<https://doi.org/10.1038/nature13595>>.
- SÁNCHEZ-GISTAU, V.; BAEZA, I.; ARANGO, C.; GONZÁLEZ-PINTO, A.; SERNA, E. de la; PARELLADA, M.; GRAELL, M.; PAYA, B.; LLORENTE, C.; CASTRO-FORNIELES, J. (2015). «The affective dimension of early-onset psychosis and its relationship with suicide». *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* [en línea], 56 (7), p. 747-755. <<https://doi.org/10.1111/jcpp.12332>>.
- SÁNCHEZ-GUTIÉRREZ, T.; RODRÍGUEZ-TOSCANO, E.; LLORENTE, C.; SERNA, E. de la; MORENO, C.; SUGRANYES, G.; ROMERO, S.; CALVO, A.; BAEZA, I.; SÁNCHEZ-GISTAU, V.; ESPLIEGO, A.; CASTRO-FORNIELES, J.; MORENO, D. (2020). «Neuropsychological, clinical and environmental predictors of severe mental disorders in offspring of patients with schizophrenia». *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* [en línea]. <<https://doi.org/10.1007/s00406-019-01044-7>>.
- SERNA, E. de la; BAEZA, I.; ANDRÉS, S.; PUIG, O.; SÁNCHEZ-GUISTAU, V.; ROMERO, S.; BERNARDO, M.; MORENO, D.; NOGUERA, A.; CASTRO-FORNIELES, J. (2011). «Comparison between young siblings and offspring of subjects with schizophrenia: Clinical and neuropsychological characteristics». *Schizophrenia Research* [en línea], 131 (1-3), p. 35-42. <<https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.015>>.
- SERNA, E. de la; VILA, M.; SÁNCHEZ-GISTAU, V.; MORENO, D.; ROMERO, S.; SUGRANYES, G.; BAEZA, I.; LLORENTE, C.; RODRÍGUEZ-TOSCANO, E.; SÁNCHEZ-GUTIÉRREZ, T.; CASTRO-FORNIELES, J. (2016). «Neuropsychological characteristics of child and adolescent offspring of patients with bipolar disorder». *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* [en línea], 65, p. 54-59. <<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.08.014>>.
- SERNA, E. de la; SUGRANYES, G.; SÁNCHEZ-GISTAU, V.; RODRÍGUEZ-TOSCANO, E.; BAEZA, I.; VILA, M.; ROMERO, S.; SÁNCHEZ-GUTIÉRREZ, T.; PENZOL, M. J.; MORENO, D.; CASTRO-FORNIELES, J. (2017). «Neuropsychological characteristics of child and adolescent offspring of patients with schizophrenia or bipolar disorder». *Schizophrenia Research* [en línea], 183, p. 110-115. <<https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.11.007>>.
- SERNA, E. de la; CAMPRODON-BOADAS, P.; ILZARBE, D.; SUGRANYES, G.; BAEZA, I.; MORENO, D.; DÍAZ-CANEJA, C. M.; ROSA-JUSTICIA, M.; LLORENTE, C.; AYORA, M.; BORRÀS, R.; TORRENT, C.; BERNARDO, M.; CASTRO-FORNIELES, J. (2020). «Neuropsychological development in the child and adolescent offspring of patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder: A two-year follow-up comparative study».

- Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* [en línia], 103. <<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109972>>.
- SERNA, E. de la; ILZARBE, D.; SUGRANYES, G.; BAEZA, I.; MORENO, D.; RODRÍGUEZ-TOSCANO, E.; ESPLIEGO, A.; AYORA, M.; ROMERO, S.; SÁNCHEZ-GISTAU, V.; CASTRO-FORNIELES, J. (2021a). «Lifetime psychopathology in child and adolescent offspring of parents diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder: a 2-year follow-up study». *European Child and Adolescent Psychiatry* [en línia], 30, p. 117-129. <<https://doi.org/10.1007/s00787-020-01500-z>>.
- SERNA, E. de la; MONTEJO, L.; SOLÉ, B.; CASTRO-FORNIELES, J.; CAMPRODON-BOADAS, P.; SUGRANYES, G.; ROSA-JUSTICIA, M.; MARTINEZ-ARAN, A.; VIETA, E.; VICENT-GIL, M.; SERRA-BLASCO, M.; CARDONER, N.; TORRENT, C. (2021b). «Effectiveness of enhancing cognitive reserve in children, adolescents and young adults at genetic risk for psychosis: Study protocol for a randomized controlled trial». *Revista de Psiquiatria y Salud Mental* [en línia]. <<https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2021.02.003>>.
- SOLÉ-PADULLÉS, C.; CASTRO-FORNIELES, J.; SERNA, E. de la; ROMERO, S.; CALVO, A.; SÁNCHEZ-GISTAU, V.; PADRÓS-FORNIELES, M.; BAEZA, I.; BARGALLÓ, N.; FRANGOU, S.; SUGRANYES, G. (2016). «Altered cortico-striatal connectivity in offspring of schizophrenia patients relative to offspring of bipolar patients and controls». *PLoS ONE* [en línia], 11 (2). <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148045>>.
- STAHL, E. A.; BREEN, G.; FORSTNER, A. J.; MCQUILLIN, A.; RIPKE, S.; TRUBETSKOY, V.; MATTHEISEN, M.; WANG, Y.; COLEMAN, J. R. I.; GASPAS, H. A.; LEEUW, C. A. de; STEINBERG, S.; PAVLIDES, J. M. W.; TRZASKOWSKI, M.; BYRNE, E. M.; PERS, T. H.; HOLMANS, P. A.; RICHARDS, A. L.; ABBOTT, L. [et al.] (2019). «Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder». *Nature Genetics* [en línia], 51 (5), p. 793-803. <<https://doi.org/10.1038/S41588-019-0397-8>>.
- SUGRANYES, G.; SERNA, E. de la; ROMERO, S.; SÁNCHEZ-GISTAU, V.; CALVO, A.; MORENO, D.; BAEZA, I.; DÍAZ-CANEJA, C. M.; SÁNCHEZ-GUTIÉRREZ, T.; JANSSEN, J.; BARGALLÓ, N.; CASTRO-FORNIELES, J. (2015). «Gray matter volume decrease distinguishes schizophrenia from bipolar offspring during childhood and adolescence». *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* [en línia], 54 (8), p. 677-684. <<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.05.003>>.
- SUGRANYES, G.; SERNA, E. de la; BORRÀS, R.; SÁNCHEZ-GISTAU, V.; PARIENTE, J. C.; ROMERO, S.; BAEZA, I.; DÍAZ-CANEJA, C. M.; RODRÍGUEZ-TOSCANO, E.; MORENO, C.; BERNARDO, M.; MORENO, D.; VIETA, E.; CASTRO-FORNIELES, J. (2017a). «Clinical, cognitive, and neuroimaging evidence of a neurodevelopmental continuum in offspring of probands with schizophrenia and bipolar disorder». *Schizophrenia Bulletin* [en línia], 43 (6), p. 1208-1219. <<https://doi.org/10.1093/schbul/sbx002>>.
- SUGRANYES, G.; SOLÉ-PADULLÉS, C.; SERNA, E. de la; BORRÀS, R.; ROMERO, S.; SÁNCHEZ-GISTAU, V.; GARCÍA-RIZO, C.; GOIKOLEA, J. M.; BARGALLÓ, N.; MORENO, D.; BAEZA, I.; CASTRO-FORNIELES, J. (2017b). «Cortical morphology characteristics of young offspring of patients with schizophrenia or bipolar disorder». *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* [en línia], 56 (1), p. 79-86. <<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.09.516>>.
- SUGRANYES, G.; SERNA, E. de la; ILZARBE, D.; PARIENTE, J. C.; BORRÀS, R.; ROMERO, S.; ROSA, M.; BAEZA, I.; MORENO, M. D.; BERNARDO, M.; VIETA, E.; CASTRO-FORNIELES, J. (2021). «Brain structural trajectories in youth at familial risk for schizophrenia or

- bipolar disorder according to development of psychosis spectrum symptoms». *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* [en línia], 62 (6), p. 780-789. <<https://doi.org/10.1111/jcpp.13321>>.
- VALLI, I.; SERNA, E. de la; BORRÀS, R.; ILZARBE, D.; BAEZA, I.; PICOUTO, M. D.; BALTSAR, I.; MORENO, D.; BERNARDO, M.; YOUNG, A. H.; VIETA, E.; SUGRANYES, G.; CASTRO-FORNIELES, J. (2021). «Cognitive heterogeneity in the offspring of patients with schizophrenia or bipolar disorder: a cluster analysis across family risk». *Journal of Affective Disorders* [en línia], 282, p. 757-765. <<https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.090>>.
- WOLF, L. E.; CORNBLATT, B. A.; ROBERTS, S. A.; SHAPIRO, B. M.; ERLIENMEYER-KIMLING, L. (2002). «Wisconsin Card Sorting deficits in the offspring of schizophrenics in the New York High-Risk Project». *Schizophrenia Research* [en línia], 57 (2-3), p. 173-182. <[https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00301-2](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00301-2)>.
- WORLAND, J.; WEEKS, D. G.; WEINER, S. M.; SCHECHTMAN, J. (1982). «Longitudinal, prospective evaluations of intelligence in children at risk». *Schizophrenia Bulletin* [en línia], 8 (1), p. 135-141. <<https://doi.org/10.1093/schbul/8.1.135>>.
- ZWARTE, S. M. C. de; BROUWER, R. M.; AGARTZ, I.; ALDA, M.; ALEMAN, A.; ALPERT, K. I.; BEARDEN, C. E.; BERTOLINO, A.; BOIS, C.; BONVINO, A.; BRAMON, E.; BUIMER, E. E. L.; CAHN, W.; CANNON, D. M.; CANNON, T. D.; CASERAS, X.; CASTRO-FORNIELES, J.; CHEN, Q.; CHUNG, Y. [et al.] (2019). «The association between familial risk and brain abnormalities is disease specific: An ENIGMA-relatives study of schizophrenia and bipolar disorder». *Biological Psychiatry* [en línia], 86 (7), p. 545-556. <<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.03.985>>.
- ZWARTE, S. M. C. de; BROUWER, R. M.; AGARTZ, I.; ALDA, M.; ALONSO-LANA, S.; BEARDEN, C. E.; BERTOLINO, A.; BONVINO, A.; BRAMON, E.; BUIMER, E. E. L.; CAHN, W.; CANALES-RODRÍGUEZ, E. J.; CANNON, D. M.; CANNON, T. D.; CASERAS, X.; CASTRO-FORNIELES, J.; CHEN, Q.; CHUNG, Y.; SERNA, E. de la [et al.] (2020). «Intelligence, educational attainment, and brain structure in those at familial high-risk for schizophrenia or bipolar disorder». *Human Brain Mapping* [en línia]. <<https://doi.org/10.1002/hbm.25206>>.
- ZWICKER, A.; FULLERTON, J. M.; MULLINS, N.; RICE, F.; HAFEMAN, D. M.; HAREN, N. E. M. van; SETIAMAN, N.; MERRANKO, J. A.; GOLDSTEIN, B. I.; FERRERA, A. G.; STAPP, E. K.; SERNA, E. de la; MORENO, D.; SUGRANYES, G.; HERRERO, S. M.; ROBERTS, G.; TOMA, C.; SCHOFIELD, P. R.; EDENBERG, H. J. [et al.] (2023). «Polygenic scores and onset of major mood or psychotic disorders among offspring of affected parents». *The American Journal of Psychiatry* [en línia], 180 (4), p. 285-293. <<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220476>>.

