



# Executieve functies bij schizofrene psychose

M De Hert, D Lecompte, F Janssen, B Bleeker,  
F Vandendriessche, J Hulselmans, C Mertens,  
J Peuskens, G D'Haenens, H Hellebuyck,  
D Liessens, M Wampers

## INHOUD

<b>1. Inleiding</b>	<b>3</b>
<b>2. Invloed van executieve deficits op dagelijks functioneren</b>	<b>3</b>
<b>3. Deficits in executief functioneren bij schizofrene patiënten</b>	<b>3</b>
3.1. <i>Wisconsin Card Sorting Test</i> en categorietaak	3
3.2. Towertaak	3
3.3. Strooptaak	3
3.4. COWAT en <i>trail making</i>	3
3.5. Executieve deficits: <i>state of trait?</i>	3
3.6. Executief functioneren en genen	4
<b>4. Betrokken hersengebieden</b>	<b>4</b>
<b>5. Verband tussen deficits in executieve functies en klinische karakteristieken</b>	<b>5</b>
5.1. Symptomatologie	5
5.2. Inzicht	5
<b>6. Behandeling van executieve deficits</b>	<b>5</b>
6.1. Antipsychotische medicatie	5
6.2. Niet-farmacologische behandeling	5
6.2.1. Cognitieve training	5
6.2.2. Bevindingen in verband met remediëring van prestatie op de <i>Wisconsin Card Sorting Test</i>	6
<b>7. Conclusie</b>	<b>7</b>

## 1. Inleiding

Het begrip executief functioneren wordt frequent gebruikt, maar het concept definiëren blijkt niet eenvoudig omdat het begrip zeer breed is. In de literatuur zijn dan ook heel wat definities van het concept te vinden (1-6). De definities verschillen op bepaalde punten maar hebben een gemeenschappelijke noemer: ze verwijzen steeds naar een vorm van cognitieve en gedragsmatige controle. Deze moet toelaten tot een evenwicht te komen tussen het aanhouden en het veranderen van cognitieve en gedragsmatige responsen en dit in functie van de omgevingsvereisten. Hierdoor worden naast automatische handelingen ook doelgerichte gedragingen mogelijk.

Bij patiënten die lijden aan schizofrene psychose komen stoornissen in het executief functioneren frequent voor.

## 2. Invloed van executieve deficits op dagelijks functioneren

Gezien het belang dat in definities van executieve functies wordt gehecht aan zelfregulerend, doelgericht gedrag, kan men verwachten dat executieve deficits invloed hebben op het dagelijkse functioneren van schizofrene patiënten.

Lysaker et al (7) gingen bij schizofrene patiënten het verband na tussen hun prestatie op de WCST en hun werkprestatie. Een betere prestatie op de WCST bleek gerelateerd aan een betere werkprestatie. Deze samenhang bleek minstens gedeeltelijk onafhankelijk van verschillen in leeftijd, opleiding en algemene intelligentie. In het onderzoek van Brekke et al (8) werd bij 40 schizofrene patiënten het verband nagegaan tussen maten voor executief functioneren (strooptaak en COWAT) en zelfstandig wonen, werk en sociaal functioneren. In tegenstelling tot Lysaker vonden deze auteurs geen verband tussen niveau van executief functioneren en werk en sociaal functioneren. Er werd wel een verband geobserveerd tussen executief functioneren en zelfstandig wonen.

In een review gingen Green et al (9, zie ook 10) het verband na tussen verschillende neurocognitieve deficits waaronder executieve disfuncties en functionele outcome. Executieve disfuncties zoals gemeten aan de hand van de WCST bleken een significante invloed uit te oefenen op *community/daily activities* (8, 11, 12), op *social problem solving/instrumental skills* (13, 14), en op *psychosocial skill acquisition* (7, 15).

Executieve deficits zijn gerelateerd aan functionele uitkomst.

Het is evenwel niet duidelijk *hoe* executieve functies aan uitkomst gerelateerd zijn.

## 3. Deficits in executief functioneren bij schizofrene patiënten

Neuropsychologisch onderzoek naar het executief functioneren van schizofrene patiënten bracht duidelijke deficits aan het licht.

### 3.1. Wisconsin Card Sorting Test en categorietaak

Men weet reeds lang dat schizofrene patiënten problemen hebben met de uitvoering van de WCST (16). In studies waarin deze test gebruikt werd, observeerde men een abnormaal hoge frequentie perseveratieve fouten bij schizofrene patiënten. In een experiment van Abbruzzese et al (17) voerden zowel schizofrene patiënten als niet-zieke controlepersonen de WCST uit. Binnen de schizofrene populatie werden twee subgroepen onderscheiden, namelijk paranoïde en niet-paranoïde patiënten. De schizofrene groep als geheel maakte meer perseveratieve fouten op de WCST dan de controlepersonen. Bovendien bleken paranoïde schizofrene patiënten meer perseveratieve fouten te maken dan niet-paranoïde patiënten. Deze resultaten bevestigden de bevindingen uit eerdere studies (18-21). Ook op de categorietaak doen schizofrene patiënten het slechter dan niet-zieke controlepersonen (22).

### 3.2. Towertaak

Meerdere onderzoekers stelden vast dat schizofrene patiënten ook slechter presteren dan normale controlepersonen op towertaken: patiënten hebben meer bewegingen nodig om de taak uit te voeren (23-27).

### 3.3. Strooptaak

De resultaten met de Strooptaak zijn minder eenduidig. Verscheidene auteurs observeerden een toegenomen interferentie bij schizofrene patiënten in vergelijking met normalen in de kaartversie van deze taak (28-32). In de *single trial* versie van de taak vond men echter meestal een even grote interferentie bij schizofrene patiënten en gematchte controlepersonen bij incongruente stroopstimuli. Bij congruente stimuli vertoonden schizofrene patiënten een toegenomen facilitatie (33-38). De kaartversie van de strooptaak zou aanleiding geven tot meer interferentie door de aanwezigheid van irrelevante items op de kaart die het doelitem op elk moment omgeven. De slechtere prestatie van de patiënten zou dan het gevolg zijn van een onvermogen om deze afleiders te negeren eerder dan van een onvermogen om de woorddimensie van de stroopstimulus te negeren ten gunste van de inktkleur. Deze factor speelt geen rol in de *single trial* versie (39-42).

### 3.4. COWAT en trail making

Ook op de COWAT (43) en op de *trail making test* (20, 44) presteren schizofrene patiënten slechter dan niet-zieke

controlepersonen. Patiënten hebben meer tijd nodig om de *trail making test* af te maken en produceren minder woorden bij afname van de COWAT in vergelijking met niet-zieke controlepersonen.

### 3.5. Executieve deficits: state of trait?

De slechte prestatie van schizofrene patiënten op taken voor executief functioneren doet soms de vraag rijzen of de aanwezigheid van executieve deficits geassocieerd moet worden met de aanwezigheid van schizofrene psychose dan wel wijst op een neurobiologische kwetsbaarheid. De resultaten van onderzoek met betrekking tot deze vraag zijn niet steeds eenduidig.

In de studie van Franke et al (45) werden niet-zieke controlepersonen en broers/zussen van schizofrene patiënten getest aan de hand van de WCST. Niet-zieke broers of zussen van schizofrene patiënten bleken meer perseveratieve fouten te maken dan gezonde controlepersonen. Deze bevinding suggereert dat de moeilijkheid om van cognitieve set te veranderen zoals gereflecteerd door de frequentie van perseveratieve antwoorden in de WCST, een marker zou zijn voor de kwetsbaarheid voor schizofrene psychose. Deze resultaten worden bevestigd door de bevindingen van Suhr (46). Zij vergeleek de prestatie van een groep studenten *at high risk* voor een toekomstige psychose, met deze van een controlegroep op de WCST en de strooptest. De risicogroep vertoonde geen veralgemeend cognitief deficit (geen significante verschillen in IQ met de controlegroep) maar behaalde wel een significant lagere score op de WCST en strooptest in vergelijking met de controlegroep. Suhr bevestigt dan ook de bevindingen van Franke et al (45) dat executieve deficits en in het bijzonder verminderde inhibitorische controle aanwezig zouden zijn in individuen met een verhoogd risico van een psychotische decompensatie.

Stratta et al (47) kwamen tot een andere conclusie. Zij vergeleken de prestatie van schizofrene patiënten, hun eerstegraads familieleden en niet-zieke controlepersonen op de WCST. De schizofrene patiënten presteerden significant slechter dan zowel hun eerstegraads familieleden als niet-zieke controlepersonen. In tegenstelling tot de bevindingen van Franke et al (45) verschilden deze laatste twee groepen echter niet significant van elkaar zodat deze auteurs concluderen dat de prestatie op de WCST geen indicator is van een genetische kwetsbaarheid voor schizofrene psychose. Ook Battaglia et al (48) testten de hypothese dat een slechte prestatie op de WCST een indicator kan zijn van een gevoeligheid voor schizofrene psychose. Daartoe vergeleken zij de prestatie op de WCST van drie groepen proefpersonen namelijk schizofrene patiënten, patiënten met een schizotypische persoonlijkheidsstoornis en controlepersonen. Schizofrene patiënten presteerden significant slechter dan beide andere groepen die onderling niet

verschilden. Deze resultaten suggereren dan ook dat een slechte prestatie op de WCST eerder een kenmerk van het ziekteproces is dan een *trait-marker* van een aangeboren kwetsbaarheid. Anderzijds vonden Trestman et al (49) wel significante verschillen in de prestatie op de WCST en de *trail making* test tussen patiënten met een schizotypische persoonlijkheidsstoornis, patiënten met andere persoonlijkheidsstoornissen en niet-zieke controlepersonen. Patiënten met een schizotypische persoonlijkheidsstoornis scoorden significant slechter op beide taken dan de twee andere groepen die onderling niet verschilden.

Het is momenteel nog niet duidelijk of executieve deficits een kenmerk zijn van een state, een trait of van beide.

### 3.6. Executief functioneren en genen

Recent werd gesuggereerd dat verschillen in de activiteit van het catechol O-methyltransferase (COMT) geassocieerd met variaties in het COMT Val<sup>158</sup>Met genotype, de prestatie in cognitieve taken zou beïnvloeden. De enzymatische activiteit van het Val-allel zou 3 tot 4 maal hoger zijn dan deze van het Met-allele. Deze hogere activiteit van het Val-allel zou aanleiding geven tot een slechtere prestatie in cognitieve taken die beroep doen op de frontale cortex ten gevolge van lagere dopamineniveaus.

Egan et al (50) toonden aan dat een deel van de variantie in de prestatie op de WCST verklaard werd door het Val<sup>158</sup>Met polymorfisme en dit zowel bij schizofrene patiënten als bij niet-zieke controlepersonen. Personen met 1 of 2 kopieën van het Val-allel presteerden significant slechter dan personen die homozygoot waren voor het Met-allel. Joobar et al (51) en Malhotra et al (52) kwamen tot dezelfde bevindingen. Stefanis et al (53) gingen bij 527 gezonde jonge mannen de invloed na van het Val<sup>158</sup>Met genotype op een maat voor cognitieve stabiliteit afgeleid uit de *continuous performance test*. Lading op het Met-allel bleek samen te gaan met grotere stabiliteit. Ook Goldberg et al (54) onderzochten de invloed van het Val<sup>158</sup>Met genotype op werkgeheugen en aandachtsprocessen bij schizofrene patiënten, hun niet-zieke broers of zussen en bij niet-zieke controlepersonen. Personen die homozygoot zijn voor het Val-allel presteerden significant slechter dan personen homozygoot voor het Met-allel.

## 4. Betrokken hersengebieden

De hersenregio die het meest frequent geassocieerd wordt met executief functioneren is de prefrontale cortex. Onderzoek naar de hersenactiviteit tijdens executief functioneren toonde frequent prefrontale disfuncties aan bij schizofrene patiënten.

De bevindingen van fmri-onderzoek met betrekking tot het prefrontaal functioneren van schizofrene patiënten in rust, zijn inconsistent.

Parellada et al (22) vergeleken regionale cerebrale doorbloeding in de prefrontale regio van 6 jonge acuut psychotische schizofrene patiënten die geen antipsychotica namen met deze van 6 niet-zieke controlepersonen. In rust-toestand bleken schizofrene patiënten een significant hogere prefrontale bloedtoevoer te vertonen dan controlepersonen. Hyperfrontaliteit lijkt in deze (kleine) sample van schizofrene patiënten dus het meest frequente patroon. Rubin et al (21) daarentegen stelden in een vergelijkbaar experiment met 43 schizofrene patiënten en 24 niet-zieke controlepersonen vast dat patiënten die voor het eerst waren opgenomen met schizofrene psychose of een schizofreniforme aandoening, in rust significant lagere prefrontale doorbloeding vertoonden dan controlepersonen.

De bevindingen in activatie-paradigmata zijn meer consistent. Hypoactiviteit van de prefrontale cortex wordt reeds lang gezien als karakteristiek voor schizofrene psychose (56). Deze conclusie werd in meerdere studies bevestigd. Zo toonden Weinberger et al (9, 57) aan dat schizofrene patiënten tijdens uitvoering van de WCST verminderde activiteit vertoonden in prefrontale/frontale regio's. Dit werd bevestigd door Berman et al (18, 58) en bleek onafhankelijk van medicatietoestand (18). Een aantal SPECT-studies hebben het onvermogen van schizofrene patiënten om de laterale prefrontale cortex te activeren tijdens uitvoering van de WCST bevestigd (21, 55, 59). Schizofrene patiënten lijken dus niet in staat de prefrontale bloedtoevoer te verhogen in omstandigheden die speciaal beroep doen op de prefrontale cortex.

Niet enkel bij uitvoering van de WCST worden prefrontale disfuncties geobserveerd. Nakashima et al (60) evalueerden saccadische oogbewegingen en de functie van de frontale kwab om dominante gedragingen te inhiberen in een anti-saccadetaak. In deze taak dienden proefpersonen een saccade weg van een licht te maken dat afwisselend rechts en links verscheen. Deze taak veroorzaakte activiteit van de linker dorsolaterale prefrontale cortex bij controlepersonen. Deze activiteit reflecteert mogelijk het onderdrukken van de normale reflex om een oogbeweging naar het verschijnende licht te maken. Deze regio werd niet geactiveerd bij schizofrene patiënten. Dit resultaat bevestigt de aanwezigheid van een frontale disfunctie in een taak die sterk verschilt van de WCST. Pantelis et al (26) onderzochten spatiaal werkgeheugen en executieve functies bij 36 gehospitaliseerde chronische schizofreniepatiënten en vergeleken hun prestatie met de prestatie van niet-zieke controlepersonen, en vier groepen patiënten met neurologische aandoeningen (frontale, temporale of amygdalohippocampale letsels of de ziekte van Parkinson). Alle groepen waren in staat de *tower of london*-taak uit te voeren. De groepen met schizofrene psychose en letsels aan de frontale kwab maakten minder

volmaakte oplossingen en hadden meer bewegingen nodig om de taak uit te voeren. De schizofrene patiënten waren niet afwijkend in hun initiële denkklanties (*planning*) maar hadden significant langere daaropvolgende *subsequent thinking* (*execution*). Dit patroon vertoonde overeenkomst met dit van de patiënten met frontale letsels en contrasteerde met de verlengde initiële denktijd geobserveerd bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Bij schizofrene patiënten verloopt de planning dus normaal maar treden er problemen op bij de uitvoering van dit plan. Dit wordt in verband gebracht met beperkingen van het werkgeheugen: om een plan uit te voeren moeten de verschillende deelaspecten van dat plan immers worden bijgehouden in het werkgeheugen. Indien de capaciteit van het werkgeheugen beperkt is, dan is het niet mogelijk alle deelprocessen bij te houden zodat het moeilijk of onmogelijk wordt het oorspronkelijke plan uit te voeren.

Bij schizofrene patiënten verhoogt de prefrontale bloedtoevoer onvoldoende in omstandigheden die speciaal beroep doen op deze prefrontale cortex.

Binnen de prefrontale cortex zouden vooral de *anterior cingulate cortex* en de *dorsolaterale prefrontale cortex* een belangrijke rol spelen bij executieve functies en in het bijzonder bij aandachtscontrole (61). Er bestaat heel wat evidentie voor anatomische en functionele afwijkingen in de *anterior cingulate* bij schizofrene patiënten (62-64).

Zo stelden Carter et al (63) vast dat schizofrene patiënten de *anterior cingulate cortex* tijdens incongruente stroop-trials minder activeerden dan controlepersonen. Patiënten zijn dus minder in staat een conflictsituatie te detecteren en via die weg te bepalen in welke mate aandachtscontrole vereist is bij de uitvoering van de taak. Functionele afwijkingen in de *anterior cingulate* zouden ook aan de basis liggen van afwijkingen in foutdetectie.

Verscheidene onderzoekers suggereerden dat een gebrekkige interne monitoring van fouten bijdraagt tot het optreden van schizofrene symptomen (65-67). Bates et al (68) stelden in een *speeded target verification*-taak (een taak waarbij stimuli zeer kort worden aangeboden en proefpersonen dan zo snel mogelijk dienen aan te geven of een doestimulus aanwezig is) vast dat de *event-related negativity* (ERN) bij schizofrene patiënten, die voor een acute episode gehospitaliseerd waren, significant lager was dan bij niet-zieke controlepersonen. Na 6 weken behandeling nam de ERN significant toe, maar hij bleef significant lager dan de ERN van de controlegroep.

(69-72). Het gegeven dat de ERN toeneemt na behandeling met antipsychotica is indirecte evidentie dat dopamine betrokken is bij het controleren van handelingen (73, 74).

## 5. Verband tussen deficits in executieve functies en klinische karakteristieken

### 5.1. Symptomatologie

Een aantal onderzoekers vonden geen verband tussen het niveau van psychopathologie en de deficits in executief functioneren. Franke et al (45) evalueerden het executief functioneren van 73 schizofrene patiënten, die geen antipsychotica namen, aan de hand van de WCST. Hun symptomatologie werd geëvalueerd aan de hand van SAPS en SANS. Het aantal perseveratieve en niet-perseveratieve antwoorden was niet gecorreleerd met de ernst van symptomatologie. Stratta et al (47) kwamen tot eenzelfde conclusie in een groep van 30 chronische schizofrene patiënten die een acute terugval doormaakten. Hepp et al (75) observeerden weliswaar dat schizofrene patiënten meer interferentie vertoonden in de strooptaak dan controlepersonen. Dit effect was echter niet gerelateerd aan psychopathologie (gemeten aan de hand van BPRS).

Andere studies wijzen echter op een differentieële samenhang tussen respectievelijk positieve en negatieve symptomen en de prestatie op taken die executieve functies evalueren. Positieve symptomen lijken slechts een minimale samenhang te vertonen met executieve functies. Het zouden vooral negatieve symptomen zijn die consistent samengaan met een slecht executief functioneren. Morris et al (27) testten 30 schizofrene patiënten en 27 gematchte controlepersonen met de *tower of London*-taak. De symptomatologie van de patiënten werd geëvalueerd aan de hand van SAPS en SANS. De patiënten bleken significant meer bewegingen nodig te hebben om een probleem op te lossen en losten minder problemen op met het minimum aantal benodigde bewegingen dan controlepersonen. Inaccurate planning, gedefinieerd als het uitvoeren van meer bewegingen voor het oplossen van een probleem, bleek niet gecorreleerd met positieve of negatieve symptomen. Responstijden bleken evenwel langer in patiënten met negatieve symptomen.

In het experiment van Butler et al (76) voerden paranoïde schizofrene patiënten de WCST uit. Hun prestatie werd vergeleken met deze van controlepersonen (niet-zieke personen en personen met een andere psychiatrische aandoening). Schizofrene patiënten bleken significant meer perseveratieve fouten te maken dan controlepersonen. Binnen de groep schizofrene patiënten kon men twee groepen onderscheiden: patiënten met een normale en patiënten met een verstoorde prestatie op de WCST. Beide groepen werden vergeleken met betrekking tot symptomatologie en cognitieve maten. Een toename van het aantal perseveratieve antwoorden bleek

geassocieerd met negatieve symptomen, vertraagde reactietijd en meer hospitalisaties.

Berman et al (77) evalueerden de samenhang tussen positieve en negatieve symptomen en specifieke neuropsychologische deficits in een groep gestabiliseerde schizofrene patiënten. 30 patiënten werden getest met de PANNS en een batterij neurocognitieve testen. Positieve en negatieve symptomen bleken gecorreleerd met verschillende cognitieve deficits: patiënten met hogere negatieve scores gaven meer perseveratieve antwoorden, maakten meer perseveratieve fouten en completeerden minder categorieën op de WCST. Ze hadden bovendien meer problemen met trailmaking en woordvlotheidstaken. Positieve symptomen bleken vooral geassocieerd met een slechte prestatie op de *digit span*-taak, een taak die werkgeheugen evalueert.

**Executieve functiestoornissen bij schizofrene patiënten vertonen een significante samenhang met negatieve symptomen.**

Heydebrand et al (78) selecteerden 307 schizofrene eerste-episode-patiënten om deel te nemen aan een klinische trial waarin de langetermijneffecten van haloperidol en risperidone werden vergeleken. Voordat de patiënten op toevallige wijze aan één van beide behandelcondities werden toegewezen, werden psychopathologie, cognitieve functies, etc. geëvalueerd. De ernst van negatieve symptomen was geassocieerd met deficits in geheugen, woordvlotheid, psychomotorische snelheid en executieve functies. Positieve symptomen waren niet geassocieerd met cognitieve deficits. Ook in het onderzoek van Rossi et al (79) en Voruganti et al (80) vond men een significante samenhang tussen deficits op de WCST en negatieve symptomatologie.

### 5.2. Inzicht

Er werd eveneens aandacht besteed aan het verband tussen executieve functies en ziekte-inzicht. Verscheidene onderzoekers rapporteren een verband tussen een slechte prestatie op de WCST en gebrekkig ziekte-inzicht. Voruganti et al (80) gingen het verband na tussen psychotische symptomen, inzicht en neurocognitieve maten. De WCST werd gebruikt als maat voor executieve deficits en de score op het inzichtitem uit de PANNS werd gebruikt als maat voor ziekte-inzicht. De prestatie op de WCST bleek significant gecorreleerd met de inzichtscore uit de PANNS evenals met negatieve symptomatologie: minder ziekte-inzicht en meer negatieve symptomen gingen samen met een slechtere prestatie op de WCST. Er werd geen significante samenhang gevonden met positieve symptomen.

Young et al (81) onderzochten de hypothese dat gebrekkig ziekte-inzicht in schizofrene psychosen gerelateerd is aan een mogelijk het gevolg is van een cognitief deficit waarbij

prefrontale cerebrale disfuncties betrokken zijn. Het ziekte-inzicht en de prestatie op de WCST wordt bepaald bij 108 chronische schizofrene patiënten. Ziekte-inzicht en de prestatie op de WCST bleken significant gecorreleerd. De auteurs zien dit als steun voor de hypothese dat gebrekkig ziekte-inzicht samengaat met een verstoord functioneren van de frontale kwab. Lysaker et al (82) stelden eveneens vast dat schizofrene patiënten met gebrekkig ziekte-inzicht slechter presteerden dan patiënten met een goed ziekte-inzicht op taken voor executief functioneren.

## 6. Behandeling van executieve deficits

### 6.1. Antipsychotische medicatie

Algemeen stelt men dat klassieke neuroleptica noch een positieve noch een negatieve impact hebben op neurocognitieve vaardigheden met uitzondering van een gedeeltelijke normalisatie van aandachtsfuncties (83, 84). Chronisch gebruik van neuroleptica zou eveneens geen duidelijk effect hebben op het vermogen tot abstraheren en probleemoplossing. In tegenstelling tot de gangbare opvattingen toonde een recente meta-analyse (85) aan dat typische antipsychotica bescheiden tot matige verbeteringen met zich meebrengen in de meeste onderzochte cognitieve domeinen. De resultaten van deze meta-analyse toonden echter aan dat executief functioneren met een gemiddelde effect size van 0,12 (95% betrouwbaarheidsinterval -0,13; 0,37) niet significant verbetert onder invloed van antipsychotica van de eerste generatie.

Recente bevindingen suggereren dat de nieuwe atypische antipsychotica een positieve invloed zouden kunnen hebben op bepaalde testen voor executief functioneren (voor een beschrijving van de vermelde testen zie 61). De bevindingen zijn echter niet steeds consistent. Ter illustratie worden in **tabel 1** de resultaten van een aantal studies vermeld die de invloed van nieuwe atypische antipsychotica op tests voor executief functioneren nagingen.

### 6.2. Niet-farmacologische behandeling

#### 6.2.1. Cognitieve training

Ofschoon er enige evidentie is dat cognitieve training een positieve invloed kan hebben op cognitieve prestatie, symptomatologie en dagelijks functioneren, is er weinig evidentie voor de veralgemeenbaarheid en de duurzaamheid van de effecten.

Naast pogingen om specifieke cognitieve deficits te remediëren, werd er dan ook heel wat onderzoek gedaan naar de effecten van het aanleren van meer algemene probleemoplossingstechnieken. Een voorbeeld is het

IPT-programma (*Integrated Psychological Therapy*) van Brenner et al (111, 112). Dit programma is hiërarchisch opgebouwd, eerst wordt gewerkt aan de basale cognitieve vaardigheden alvorens getraind wordt in probleemoplossing en motorische vaardigheden. Het programma bestaat uit 5 delen die in een vaste volgorde worden doorlopen. De onderliggende idee is dat cognitieve training het verwerven en behouden van meer complexe vaardigheden zal faciliteren.

Hoewel in onderzoek (111) positieve effecten van IPT op cognitieve functies en symptoomreductie werden vastgesteld, werd niet aangetoond dat de cognitieve functies een doorslaggevende invloed hadden op het sociale gedrag. Er werden geen significante verschillen gevonden in effect tussen patiënten die het programma in de voorgeschreven volgorde doorliepen en patiënten die begonnen met de sociale interventies vóór de cognitieve oefeningen.

Bij schizofrene patiënten verloopt de planning eerder normaal maar treden er problemen op bij de uitvoering van de plannen.

Medalia et al (113) gebruikten in schoolpsychologie ontwikkelde technieken om het probleemoplossend vermogen van schizofrene patiënten te remediëren. Deze technieken zijn gebaseerd op intrinsieke motivatie en taakbetrokkenheid, wat gestimuleerd wordt door contextualisatie, personalisatie en controle over de leeractiviteiten. Schizofrene patiënten die getraind werden in deze probleemoplossende technieken, verbeterden significant meer dan patiënten die geen training kregen en patiënten die geheugentraining kregen, op uitkomstmaten die probleemoplossende vaardigheden als noodzakelijk voor zelfstandig leven evalueerden. Ook Wykes et al (114) onderzochten de invloed van intensieve cognitieve training in algemeen probleemoplossend gedrag en informatieverwerkingsstrategieën op executieve functies (werkgeheugen, cognitieve flexibiliteit en planning). Cognitieve training bleek een positieve invloed te hebben op werkgeheugen en cognitieve flexibiliteit en ook het zelfrespect te bevorderen. Er werd geen consistente verandering vastgesteld in sociaal functioneren en symptomatologie. De effectiviteit van zulke remediëringsprogramma's dient verder empirisch te worden onderzocht.

### 6.2.2. Bevindingen in verband met remediëring van prestatie op de Wisconsin Card Sorting Test

Onderzoek naar de mogelijkheden om stoornissen in executieve functies te remediëren heeft zich hoofdzakelijk toegespitst op het verbeteren van de prestatie op de WCST

**Tabel 1: Invloed van nieuwe atypische antipsychotica op tests voor executief functioneren.**

<b>Clozapine</b>	<b>COWAT</b> <i>Verbetering:</i> Hagger et al (86); Lee et al (87)
	<b>WCST: inconsistent</b> <i>Verbetering:</i> Fuji et al (8); Hagger et al (82); Bender et al (89) <i>Geen verbetering:</i> Goldberg et al (90); Daniel et al (91); Hoff et al (92)
	<b>Trailmaking B: inconsistent</b> <i>Verbetering:</i> Buchanan et al (93); Lindenmayer et al (94); Grace et al (95) <i>Geen verbetering:</i> Goldberg et al (90); Daniel et al (91); Fujii et al (84)
<b>Risperidone</b>	<b>Strooptaak</b> <i>Geen verbetering:</i> Hagger et al (82); Lindenmayer et al (94); Bender et al (89)
	<b>Tower of London</b> <i>Verbetering:</i> Bender et al (89)
	<b>WCST</b> <i>Verbetering:</i> Rossi et al (79); Harvey et al (96, 97); Kabanov & Mosolov (98); Keefe et al (99) <i>Geen verbetering:</i> Rémillard et al (100)
<b>Olanzapine</b>	<b>Trail making</b> <i>Verbetering:</i> Harvey et al (96); Soulimov (101); Kabanov & Mosolov (98)
	<b>Strooptaak</b> <i>Verbetering:</i> Kabanov & Mosolov (98)
	<b>Strooptaak</b> <i>Verbetering:</i> Meltzer & McGurk (102); Bender et al (85)
<b>Ziprasidone</b>	<b>WCST</b> <i>Verbetering:</i> Harvey et al (96); Keefe et al (99); Bender et al (85)
	<b>Trail making</b> <i>Verbetering:</i> Harvey et al (96)
	<b>Tower of London</b> <i>Verbetering:</i> Bender et al (99)
<b>Quetiapine</b>	<b>Trail making</b> <i>Verbetering:</i> Harvey et al (103) <i>Geen verbetering:</i> Harvey et al (104)
	<b>WCST</b> <i>Geen verbetering:</i> Harvey (105)
	<b>Trail making</b> <i>Verbetering:</i> Kivircik et al (106) <i>Geen verbetering:</i> Good et al (107)
<b>Amisulpride</b>	<b>Strooptaak</b> <i>Verbetering:</i> Kivircik et al (106)
	<b>WCST</b> <i>Geen verbetering:</i> Good et al (107)
	<b>COWAT</b> <i>Geen verbetering:</i> Barrett et al (108)
<b>Aripiprazole</b>	<b>Stockings of Cambridge</b> (variant van Tower of London) <i>Geen verbetering:</i> Barrett et al (108)
	<b>WCST</b> <i>Geen verbetering:</i> Kern et al (109)
<b>Sertindole</b>	<b>WCSR</b> <i>Verbetering:</i> Lis et al (109)

door middel van training, het aanpassen van de instructies of het geven van *incentives*.

De bevindingen zijn niet steeds consistent. Zo stelden Goldberg et al (115) vast dat expliciete instructies de prestatie van schizofrene patiënten op de WCST weliswaar tijdelijk verbeterden maar dat deze verbetering niet behouden bleef bij hertesting. In een vergelijkbaar proefopzet observeerden Metz et al (116) daarentegen dat expliciete instructies de prestatie op de WCST verbeterden en dat deze verbetering bij hertesting 6 weken later bewaard bleef.

Een aantal onderzoekers ging na welke invloed een geldelijke beloning (al dan niet in combinatie met extra instructies) had op de prestatie op de WCST. Bellack et al (117) stelden vast dat bekrachtiging met geld geen invloed had op de prestatie in de WCST. Werd de geldelijke beloning gecombineerd met bijkomende instructies dan verbeterde de prestatie op de WCST wel zelfs indien de test de volgende dag werd afgenomen op standaardwijze. Ook Green et al (118) observeerden dat een geldelijke beloning alleen niet tot een verbetering in de prestatie van de WCST leidde. Werd een financiële bekrachtiging gecombineerd met extra instructies dan verbeterde de prestatie wel. Hoewel de prestatie op de WCST in bovenstaande studies niet verbeterde onder invloed van een geldelijke beloning alleen, rapporteerden Summerfelt et al (119) wel een positief effect van financiële beloning.

De inconsistente bevindingen van de verschillende studies houden verband met het feit dat 'training' in de verschillende studies verschillend werd gedefinieerd en met het gegeven dat de grootte van de financiële beloning niet in alle studies dezelfde was.

De generaliseerbaarheid naar andere maten van executief functioneren en de langetermijneffecten van deze training in de WCST werd echter niet systematisch onderzocht of aangetoond (113, 120).

## 7. Conclusie

Patiënten met schizofrene psychose vertonen duidelijke deficits bij de uitvoering van taken die gericht zijn op het evalueren van executief functioneren. Taken voor executief functioneren evalueren patiënten in relatief eenvoudige gestructureerde omstandigheden. De dagelijkse werkelijkheid is beduidend complexer dan gecontroleerde testsituaties, het is dus evident dat patiënten in hun dagelijks leven nog meer uitgesproken deficits vertonen dan deze die geobserveerd worden in testsituaties.

De deficits in executief functioneren zouden hun oorsprong vinden in disfuncties in de prefrontale *cortex*. Atypische antipsychotica zijn superieur wat de verbetering van executieve functies betreft, in vergelijking met klassieke antipsychotica. De effectiviteit en generaliseerbaarheid van niet-medicamenteuze remediëring van executieve functies dient nog verder onderzocht te worden.

### Referenties

1. Logan, G.D. Executive control of thought and action. *Acta Psychologica* 1985;60:193-210.
2. Stuss, D.T., Benson, D.F. The frontal lobes. Raven Press, New York 1986.
3. Welsh, M.C., Pennington, B.F., Ozonoff, S., Rouse, B., McCabe, E.R.B. Neuropsychology of early-treated phenylketonuria: specific executive function deficits. *Child Development* 1990;61:1697-713.
4. Lezak, M.D. 1995 Neuropsychological Assessment. 3<sup>rd</sup> edn. Oxford University Press, New York.
5. Green, M.F. 1998 *Schizophrenia from a neurocognitive perspective: Probing the impenetrable darkness*. Allyn and Bacon, Boston.
6. Loring, D.W., Ed. INS Dictionary of neuropsychology. Oxford University Press, New York 1999.
7. Lysacker, P., Bell, M., Beam-Goulet, J. Wisconsin Card Sorting Test and work performance in schizophrenia. *Psychiatry Research* 1995;56:45-51.
8. Brekke, J.S., Raine, A., Ansel, M., Lencz, T., Bird, L. Neuropsychological and psychophysiological correlates of psychosocial functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1997;23:19-28.
9. Green, M.F., Kern, R.S., Braff, D.L., Mintz, J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the "Right stuff"? *Schizophrenia Bulletin* 2000;26:119-36.
10. Green, M.F. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry* 1996;153:321-30.
11. Addington, J., Addington, D. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1999;25:173-82.
12. Meltzer, H.Y., Tompson, P.A., Lee, M.A., Ranjan, R. Neuropsychologic deficits in schizophrenia: Relation to social function and effect of antipsychotic drug treatment. *Neuropharmacology* 1996;14:275-335.
13. Bellack, A.S., Gold, J.M., Buchanan, R.W. Cognitive rehabilitation for schizophrenia: problems, prospects and strategies. *Schizophrenia Bulletin* 1999;25:257-74.
14. Jaeger, J., Douglas, E. Neuropsychiatric rehabilitation for persistent mental illness. *Psychiatric Quarterly* 1992;63:71-94.
15. McKee, M., Hull, J.W., Smith, T.E. Cognitive and symptom correlates of participation in social skills training groups. *Schizophrenia Research* 1997;23:223-9.
16. Fey, E.T. The performance of young schizophrenic-sand young normals on the Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of consulting psychology* 1951;15:311-9.
17. Abbruzesse, M., Ferri, S., Scarone, S., Green, M.F. (1998). Performance on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia: perseveration in clinical subtypes. *Psychiatry Research* 1996;64:27-33.
18. Berman, K.F., Zec, R.F., Weinberger, D.R. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. II. Role of neuroleptic treatment, attention and mental effort. *Archives of General Psychiatry* 1986;43:282-3.
19. Weinberger, D.R., Berman, K.F., Illowsky, B.P. Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: III. A new cohort and evidence monoaminergic mechanism. *Archives of general Psychiatry* 1988;45:609-15.
20. Braff, D.L., Heaton, R.K., Kuck, J., Cullum, M., Moranville, J., Grant, I., Zisook, S. The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results. *Archives of General Psychiatry* 1991;48:891-8.
21. Rubin, P., Holm, S., Madsen, P.L., Friberg, L., Videbeck, P., Andersen, H.S., Bendtsen, B.B., Stromso, N., Larsen, J.K., Lassen, N.A. Regional cerebral blood flow distribution in newly diagnosed schizophrenia and schizophreniform disorder. *Psychiatry Research* 1994;53:57-75.
22. Choca, J.P., Laatsch, L., Wetzel, L., Agresti, A. The Halstead Category Test: A fifty year perspective. *Neuropsychology Review* 1997;7:61-75.
23. Goldberg, T.E., Saint-Cry, J.A., Weinberger, D.R. Assessment of procedural learning and problem solving in schizophrenic patients by tower of Hanoi type tasks. *Journal of neuropsychiatry and clinical neuroscience* 1990;2:165-73.
24. Andreasen, N.C., Reza, K., Alliger, R., Swayze, V.W., Flaum, M., Kirchner, P., Cohen, G., O'Leary, D.S. Hypofrontality in neuroleptic naïve patients and in patients with chronic schizophrenia: assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the tower of London. *Archives of General Psychiatry* 1992;49:943-58.
25. Rude, T.M., Morris, R.G., Miotto, E.C., Feigenbaum, J.D., Woodruff, P.W., Murray, R.M. Problem-solving and spatial working memory in patients with schizophrenia and with focal frontal and temporal lesions. *Schizophrenia Research* 1999;37:21-33.
26. Pantelis, C., Barnes, T.R., Nelson, H.E., Tanner, S., Weatherley, L., Owen, A.M., Robbin, T.W. (Frontal) striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain* 1997;120:1823-40.
27. Morris, R.G., Rushe, T., Woodruff, P.W., Murray, R.M. Problem solving in schizophrenia: a specific deficit in planning ability. *Schizophrenia Research* 1995;14:235-46.
28. Abramczyk, R.R., Jordan, D.E., Hegel, M. "Reverse" stroop effect in the performance of schizophrenics. *Perceptual and Motor Skills* 1983;56:99-106.
29. Albus, M., Hubmann, W., Ehrenberg, C., Forclu, U., Mofr, F., Sobuzack, N., Wahlheim, C., Hecht, S. Neuropsychological impairment in first-episode and chronic schizophrenic patients. *European Archives of Psychiatry and clinical neuroscience* 1996;256:249-55.
30. Brébion, G., Smith, M.J., Gorman, J.M., Amador, X. Reality monitoring failure in schizophrenia: the role of selective attention. *Schizophrenia Research* 1996;22:173-80.
31. Hanes, K.R., Andrewes, D.G., Smith, D.J., Pantelis, C. A brief assessment of executive control dysfunction: Discriminant validity and homogeneity of planning, set shift and fluency measures. *Archives of Clinical Neuropsychology* 1996;11:185-91.
32. McGrath, J., Scheldt, S., Welham, J., Clair, A. Performance on tests sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: Acute and subacute phases. *Schizophrenia Research* 1997;26:127-37.
33. Barch, D.M., Carter, C.S., Hachten, P.C., Usher, M., Cohen, J.D. The "benefits" of distractibility mechanisms underlying in creased stroop effects in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1999;25:749-62.
34. Carter, C.S., Robertson, L.C., Nordahl, T.E. (1992). Abnormal processing of irrelevant information in chronic schizophrenia: Selective enhancement of Stroop facilitation. *Psychiatry Research* 1992;41:137-46.
35. Chen, E.Y.H., Wong, A.W., Chen, R.Y.L., Au, J.W.Y. Stroop interference and facilitation effects in first-episode schizophrenic patients. *Schizophrenia Research* 2001;48:29-44.
36. Henik, A., Carter, C.S., Salo, R., Chaderjian, M.C., Kraft, L., Nordahl, T.E. (2002). Attentional control and word inhibition in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 110, 137-149. Schizophrenia and the stroop effect 2002.
37. Perlstein, W.M., Carter, C.S., Barch, D.M., Baird, J.W. The stroop task and attention deficits in schizophrenia: A critical evaluation of card and single-trial stroop methodologies. *Neuropsychology* 1998;2:414-25.
38. Taylor, S.E., Kornblum, S., Tandon, R. Facilitation and interference of selective attention in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 1996;30:251-9.
39. Baylis, G.C., Driver, J. Visual parsing and response competition: The effect of grouping factors. *Perception and psychophysics* 1992;51:145-62.
40. Boucart, M., Mobarek, N., Cuervo, C., Danion, J.M. What is the nature of increased stroop interference in schizophrenia? *Acta Psychologica* 1999;101:3-25.
41. Eriksen, B.A., Eriksen, C.W. Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception and psychophysics* 1974;16:143-9.
42. Schadler, M., Thissen, D.M. The development of automatic word recognition and reading skill. *Memory & Cognition* 1981;9:132-41.
43. Joyce E.M., Collinson, S.L., Crichton, P. Verbal fluency in schizophrenia: relationship with executive function, semantic memory and clinical alogia. *Psychological Medicine* 1996;26:39-49.
44. Franke, P., Maier, W., Hardt, J., Frieboes, R., Lichterman, D., Hain, C. Assessment of frontal lobe functioning in schizophrenia and unipolar depression. *Psychopathology* 1993;26:76-84.
45. Franke, P., Maier, W., Hain, C., Klingler, T. Wisconsin Card Sorting Test: an indicator of vulnerability to schizophrenia? *Schizophrenia Research* 1992;6:243-9.
46. Suhr, J.A. Executive functioning deficits in hypothetically psychosis-prone college students. *Schizophrenia Research* 1997;27:29-35.
47. Stratta, P., Daneluzzo, E., Mattei, P., Bustini, M., Cassacchia, M., Rossi, A. No deficit in Wisconsin Card Sorting Test performance of schizophrenic patients' first-degree relatives. *Schizophrenia Research* 1997;26:147-51.
48. Battaglia, M., Abbruzesse, M., Ferri, S., Scarone, S., Bellodi, L., Smeraldi, E. An assessment of the Wisconsin Card Sorting Test as an indicator of liability to schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1994;14:39-45.
49. Trestman, R.L., Keefe, R.S., Mitropoulou, V., Harvey, P.D., de Vegvar, M.L., Lees-Roitman, S., Davidson, M., Aronson, A., Silverman, J., Siever, L.J. Cognitive function and biological correlates of cognitive performance in schizotypal personality disorder. *Psychiatry Research* 1995;59:127-36.
50. Egan, M.F., Goldberg, T.E., Gscheidie, T., Weirich, M., Bigelow, L.B., Weinberger, D.R. Relative risk of attention deficits in siblings of patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2000;157:1309-16.
51. Joobar, R., Gauthier, J., Lal, S., Bloom, D., Lalonde, P., Rouleau, G., Benkelfat, L., Labelle, A. Catechol-O-methyltransferase val-108/158-met gene variants associated with performance on the Wisconsin Card Sorting Test [letter]. *Archives of General Psychiatry* 2002;59:662-3.
52. Malhotra, A.K., Mazzanti, C., Goldman, D., Goldberg, T.E. A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *American Journal of Psychiatry* 2002;159: 652-4.

53. Stefanis, N.C., van Os, J., Avramopoulos, D., Smyrnis, N., Evdokimidis, I., Stefanis, C.N. Effect of COMT VAL159Met polymorphism on the Continuous Performance Test, Identical Pairs version: tuning rather than improvment performance. *American Journal of Psychiatry* 2005;162:1752-4.
54. Goldberg, T.E., Egan, M.F., Gescheide, T., Coppola, R., Weickert, T., Kolachana, B.S., Goldman, D., Weinberger, D.R. Executive subprocesses in working memory: Relationship to Catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 2003; 60:889-96.
55. Parellada, E., Catafau, A.M., Bernardo, M., Lomena, F., Gonzalez-Monclus, E., Setoain, J. Orefrontal dysfunction in young acute neuroleptic-naive schizophrenic patients: a resting and activation SPECT study. *Psychiatry Research* 1994;55:131-9.
56. Franzen, G., Ingvar, D.H. Absence of activation in frontal structures during psychological testing of chronic schizophrenics. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry* 1975;38:1027-32.
57. Weinberger, D.R., Berman, K.F., Zec, R.F. Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Archives of General Psychiatry* 1986;43:114-24.
58. Berman, K.F., Torrey, E.F., Daniel, D.G., Weinberger, D.R. Regional cerebral blood flow in monozygotic twins discordant and concordant for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1992;49:927-34.
59. Catafau, A.M., Parellada, E., Lomena, F., Bernardo, M., Pavia, J., Ros, D., Setoain, J., Gonzalez-Monclus, E. Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia: Resting and activation technetium-99m-HMPAO SPECT patterns in young neuroleptic-naive patients with acute disease. *Journal of Nuclear Medicine* 1994;35:935-44.
60. Nakashima, Y., Momose, T., Sano, I., Katayama, S., Nakayama, T., Niwa, S., Matsushita, M. Cortical control of saccade in normal and schizophrenic subjects: a PET study using a task-evoked rCBF paradigm. *Schizophrenia Research* 1994;12:159-64.
61. Lecompte, D., De Bleeker, E., Janssen, F., Vandendriessche F., Hulselms, J., De Hert, M., Mertens, C., Peuskens, J., D'Haenens, G., Liessens, D., Wampers, M. Executive functions. *Neuron* 2006;11(7).
62. Benes, F.M., Todtenkopf, M.S., Logiotatos, P., Williams, M. Glutamate decarboxylase(65)-immunoreactive terminals in cingulate and prefrontal cortices of schizophrenic and bipolar brain. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 2000;20:259-69.
63. Carter, C.S., Mintun, M., Nichols, T., Cohen, J.D. (1997). Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attention deficits in schizophrenia: a [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O PET study during single-trial stroop task performance. *American Journal of Psychiatry* 1997;154:1670-5.
64. Liddle, P.F., Friston, K.J., Frith, C.D., Frackowiak, R.S. Cerebral blood flow and mental processes in schizophrenia. *Journal R. Soc Medicine* 1992;85:224-7.
65. Frith, C.D., Done, D.J. Experiences of alien control in schizophrenic affective disorder in the central monitoring of action. *Psychological Medicine* 1989;19:359-63.
66. McGrath, J. Ordering thoughts on thought disorder. *British Journal of Psychiatry* 1991;158:307-16.
67. Kuperberg, G.R., McGuire, P.K., David, A.S., (2000). Sensitivity to libguistic anomalies in spoken sentences: a case study approach to understanding thought disorder in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 30, 345-357.
68. Bates, A.T., Liddle, P.F., Kiehl, K.A., Ngan, T.C. State dependent changes in error monitoring in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 2004;38:347-56.
69. Kopp, B., Rist, F. (1999). An event-related brain potential substrate of disturbed response monitoring in paranoid schizophrenic patients. *Journal of abnormal psychology* 1999;108:337-46.
70. Alain, C., McNeely, H.E., He, Y., Christensen, B.K., West, R. Neurophysiological evidence of error-monitoring deficits in patients with schizophrenia. *Cerebral Cortex* 2002;12:840-6.
71. Bates, A.T., Kiehl, K.A., Lauren, K.R., Liddle, P.F. Error-related negativity and correct response negativity in schizophrenia. *Clinical neurophysiology* 2002;113:1454-563.
72. Mathalon, D.H., Feder, M., Faustman, W.O., Gray, M., Askari, N., Ford, J.M. Response-monitoring dysfunction in schizophrenia: an event-related brain potential study. *Journal of abnormal psychology* 2002;111:22-41.
73. de Bruijn, E.R.A., Hulstijn, W., Verkes, R.J., Ruigt, G.S.F., Sabbe, B.G.C. Drug induced stimulation and suppression of action monitoring in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 2004;177:151-60.
74. Holroyd, C.B., Coles, M.G.H. The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine and the error-related negativity. *Journal of Experimental Psychology: General* 2002;4:480-506.
75. Hepp, H.H., Maier, S., Hermle, L., Spitzer, M. The stroop effect in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research* 1996;22:187-95.
76. Butler, R.W., Jenkins, M.A., Sprock, J., Braff, D.L. Wisconsin Card Sorting > Test deficits in chronic paranoid schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1992;7:169-76.
77. Berman, I., Viegner, B., Merson, A., Allan, E., Pappas, D., Green, A.I. Differential relationships between positive and negative symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1997;25:1-10.
78. Heydebrand, G., Weiser, M., Rabinowitz, J., Hoff, A.L., DeKisi, L.E., Csernansky, J.G. Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2004;68:1-9.
79. Rossi, A., Mancini, F., Stratta, P., Mattei, P., Gismondi, R., Pozzi, F., Casacchia, M. Risperidone, negative symptoms and cognitive deficit in schizophrenia: an open study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1997;95:40-3.
80. Voruganti, L.N., Heslegrave, R.J., Awad, A.G. Neurocognitive correlates of positive and negative syndromes in schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry* 1997;42:1066-71.
81. Young, D.A., Zakzanis, K.K., Bailey, C., Davila, R., Grise, J., Sartory, G., Thom, A. Further parameters of insight and neuropsychological deficit in schizophrenia and other mental disease. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1998;186:44-50.
82. Lysacker, P.H., Bryson, G.J., Lancaster, R.S., Evans, J.D., Bell, M.D. Insight in schizophrenia: association with executive function and coping style. *Schizophrenia Research* 2003;59:41-7.
83. Spohn, H.E., Strauss, M.E. Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 1989;98:367-80.
84. Cassens, G., Inglis, A.K., Appelbaum, P.S., Gutheil, T.G. Neuroleptics: effects on neuropsychological function in chronic schizophrenic patients. *Schizophrenia Bulletin* 1990;16:477-99.
85. Mishara, A.L., Goldberg, T.E. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: Opening a closed book. *Biological Psychiatry* 2004;55:1013-22.
86. Hagger, C., Buckley, P., Kenny, J.T., Friedman, L., Ubogy, D., Meltzer, H.Y. Improvement in cognitive function and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biological Psychiatry* 1993;34:702-12.
87. Lee, M.A., Thomson, P.A., Meltzer, H.Y. Effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia. *Journal of clinical psychiatry* 1994;55(B):82-7.
88. Fujii, D.E.M., Ahmed, I., Jokumsen, M., Compton, J.M. The effect of clozapine on cognitive functioning in treatment-resistant schizophrenic patients. *Journal of neuropsychiatry and Clinical neurosciences* 1997;9:240-5.
89. Bender, S., Dittman-Balcar, A., Schall, U., Wolstein, J., Klimke, A., Riedel, M., Vorbach, E.U., Kuhn, K.U., Lambert, M., Dittmann, R.W., Naber, D. Influence of atypical neuroleptics on executive functioning in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind comparison of olanzapine vs clozapine. *International journal of neuropsychopharmacology* 2006; 9:135-45.
90. Goldberg, T.E., Greenberg, R.D., Griffin, S.J., Gold, J.M., Kleinman, J.E., Pickar, D., Schulz, S.C., Weinberger, D.R. The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 1993;162:43-8.
91. Daniel, D.G., Goldberg, T.E., Weinberger, D.R., Kleinman, J.E., Pickar, D., Lubick, L.J., Williams, T.S. Different side-effect profiles of risperidone and clozapine in 20 outpatients with schizophrenia or schizo-affective disorder. *American Journal of Psychiatry* 1996;153:417-9.
92. Hoff, A.L., Faustman, W.O., Wieneke, M., Espinoza, S., Costa, M., Wolkowitz, O., Csernansky, J.G. The effects of clozapine on symptom reduction, neurocognitive function and clinical management in treatment-refractory state hospital schizophrenic patients. *Biological Psychiatry* 1996;15:361-9.
93. Buchanan, R.W., Strauss, M.E., Kirkpatrick, B., Holstein, C., Breier, A., Carpenter, W.T., Jr. Neuropsychological impairments in deficit vs nondesic forms of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1994;51:804-11.
94. Lindenmayer, J.P., Iskanter, A., Park, M., Aperi, F.S., Czobor, P., Smith, R., Allen, D. Clinical and neurocognitive effects of clozapine and risperidone in treatment-refractory schizophrenic patients: a prospective study. *Journal of Clinical Psychiatry* 1998;59:521-7.
95. Grace, J., Bellus, S.B., Raulin, M.L., Herz, M.J., Priest, B.L., Brenner, V., Donnelly, K., Smith, P., Gunn, S. Long-term impact of clozapine and psychosocial treatment on psychiatric symptoms and cognitive functioning. *Psychiatric Services* 1996;47:41-5.
96. Harvey, P.D., Green, M.F., McGurk, S.R., Meltzer, H.Y. Changes in cognitive functioning with risperidone and olanzapine treatment: a large-scale, double-blind, randomized study. *Psychopharmacology* 2003;169:404-11.
97. Harvey, P.D., Rabinowitz, J., Eerdeken, M., Davidson, M. Treatment of cognitive impairment in early psychosis: a comparison of risperidone and haloperidol in a large long-term trial. *American Journal of Psychiatry* 2005;162:888-93.
98. Kabanov, S.O., Mosolov, S.N. Cognitive functioning under treatment of risperidone and haloperidol in acute phases of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2002;53(3):193.
99. Keefe, R.S.E., Young, C.A., Rock, S.L., Purdon, S.E., Gold, J.M., Breier, A. One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone and haloperidol in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2006;81:1-15.
100. Rémillard, S., Pourcher, E., Cohen, H. The effect of neuroleptic treatment on executive function and symptomatology in schizophrenia: A 1-year follow up study. *Schizophrenia Research* 2005;80:99-106.
101. Soulimov, G.Y., Kalini, W., Kabanov, S.O., Mosolov, S.N. The influence of risperidone long-acting treatment on performance of trail making test in schizophrenic patients. *World Biol Psychiatry* 2001;2:81.
102. Meltzer, H.Y., McGurk, S.R. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1999;25:233-55.
103. Harvey, P.D., Meltzer, H., Simpson, G., Potkin, S.G., Loebel, A., Siu, C., Romano, S.G. Improvement in cognitive function following a switch to ziprasidone from conventional antipsychotics, olanzapine, or risperidone in outpatients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2004a;66:101-13.
104. Harvey, P.D., Siu, C.O., Pomano, S. Randomised, controlled, double-blind, multi-center comparison of the cognitive effects of ziprasidone versus olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizo-affective disorder. *Psychopharmacology* 2004B;172:324-32.
105. Harvey, P.D. Ziprasidone and cognition: the evolving story. *Journal of Clinical Psychiatry* 2003;64(19):33-9.
106. Kivircik, B.B., Köksal, A., Arzu, K., Haluk, A., Yildiz, A. Effects of quetiapine on cognitive function in schizophrenia. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2005;29:233-8.
107. Good, K.P., Kiss, I., Buiteman, C., Woodley, H., Rui, Q., Whitehorn, D., Kopala, L. Improvement in cognitive functioning in patients with first-episode psychosis during treatment with quetiapine: an interim analysis. *British Journal of Psychiatry* 2002;181(43): 45-9.
108. Barrett, S.L., Bell, R., Watson, D., King, D.J. Effects of amisulpride, risperidone and chlorpromazine on auditory and visual latent inhibition, prepulse inhibition, executive function and eye movement ins in healthy volunteers. *Journal of psychopharmacology* 2004;18:156-72.
109. Kern, R.S., Green, M.F., Cornblatt, B.A., Owen, J.R., McQuade, R.D., Carson, W.H., Ali, M., Marcus, R. The neurocognitive effects of aripiprazole: an open-label comparison with olanzapine. *Psychopharmacology* 2006;187:312-20.
110. Lis, S., Krieger, S., Gallhofer, B., Torre, P., Mittoux, A., Menard, F. Sertindole is superior to haloperidol in cognitive performance in patients with schizophrenia: a comparative study. Poster presented at the 16th European College of Neuropsychopharmacology. *European Neuropsychopharmacology* 2003;13:323-4.
111. Brenner, H.D., Hodel, B., Roder, V., Corrigan, P. Treatment of cognitive dysfunctions and behavioral deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1992;18:21-6.
112. Brenner, H.D., Roder, V., Hodel, B., Kienzle, N., Reed, D., Liberman, R.P. (1994). *Integrated Psychological Therapy for schizophrenic patients (IPT)*. Seattle, W.A.: Hogrefe et Huber.
113. Medalia, A., Revheim, N., Casey, M. The remediation of problem solving in skills in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2001;27:259-67.
114. Wykes, T., Reeder, C., Corner, J., Williams, C., Everitt, B. The effects of neurocognitive remediation on executive processing in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1999;25:291-307.
115. Goldberg, T.E., Weinberger, D.R., Berman, K.F., Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia? A controlled study of teaching the Wisconsin Card Sorting Test. *Archives of General Psychiatry* 4:1008-14.
116. Metz, J.T., Johnson, M.D., Pliskin, N.H., Luchins, D.J. Maintenance of training effects on the Wisconsin Card Sorting Test by patients with schizophrenia or affective disorder. *American Journal of Psychiatry* 1994;151:120-2.
117. Bellack, A.S., Mueser, K.T., Morrison, R.L., Tierney, A., Podell, K. Remediation of cognitive deficits in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1990;47:1650-5.
118. Green, M.F., Satz, P., Ganzell, S., Vaclav, J.F. Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia: remediation of a stubborn deficit. *American Journal of Psychiatry* 1992;149:62-7.
119. Summerfelt, A.T., Alphas, L.D., Wagman, A.M., Funderburk, F.R., Herholzer, R.M., Strauss, M.E. Reduction of perseverative errors in patients with schizophrenia using monetary feedback. *Journal of Abnormal Psychology* 1991;100:613-6.
120. Mueser, K.T., Bellack, A.S. Psychotherapy for schizophrenia. In: Hirsch, S.R. & Weinberger, D.R. (Eds.) *Schizophrenia*. Blackwell Science Ltd: Oxford 1995;626-48.