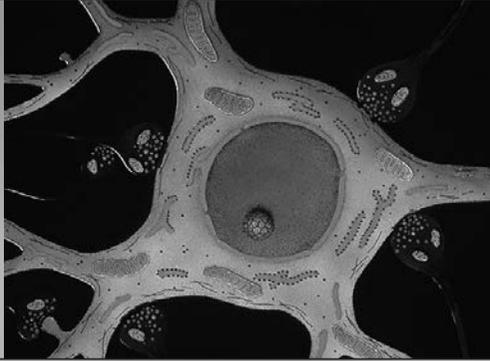


Supplément à Neurone 2007; Vol 12 (N° 1)



# Fonctions exécutives en cas de psychose schizophrénique

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

## SOMMAIRE

<b>1. Introduction</b>	<b>3</b>
<b>2. Influence des déficits exécutifs sur le fonctionnement quotidien</b>	<b>3</b>
<b>3. Déficiets dans le fonctionnement exécutif</b>	
<b>chez les patients schizophrènes</b>	<b>3</b>
3.1. <i>Wisconsin Card Sorting Test</i> et <i>Category Test</i>	3
3.2. Test de la tour	3
3.3. Test de Stroop	3
3.4. COWAT et <i>trail making</i>	3
3.5. Déficiets exécutifs: <i>state</i> ou <i>trait</i> ?	3
3.6. Fonctionnement exécutif et gènes	4
<b>4. Zones cérébrales impliquées</b>	<b>4</b>
<b>5. Lien entre déficits dans les fonctions exécutives</b>	
<b>et caractéristiques cliniques</b>	<b>5</b>
5.1. Symptomatologie	5
5.2. Discernement	5
<b>6. Traitement des déficits exécutifs</b>	<b>5</b>
6.1. Médicaments antipsychotiques	5
6.2. Traitement non-pharmacologique	5
6.2.1. Entraînement cognitif	5
6.2.2. Constatations concernant l'amélioration des prestations	
lors du <i>Wisconsin Card Sorting Test</i>	6
<b>7. Conclusion</b>	<b>7</b>

## 1. Introduction

La notion de fonctionnement exécutif est fréquemment utilisée, mais elle semble difficile à définir en raison de son étendue. C'est pourquoi on retrouve beaucoup de définitions du concept dans la littérature (1-6). Les définitions diffèrent sur certains points mais ont un dénominateur commun: elles se réfèrent toujours à une forme de contrôle cognitif et comportemental. Celui-ci doit permettre d'arriver à un équilibre entre le maintien et la modification de réponses cognitives et comportementales et ceci en fonction des exigences environnementales. De ce fait, outre les actions automatiques, il est également possible d'adopter des comportements ciblés.

Les troubles du fonctionnement exécutif surviennent fréquemment chez les patients qui souffrent de psychose schizophrénique.

## 2. Influence des déficits exécutifs sur le fonctionnement quotidien

Étant donné l'importance accordée au comportement autorégulateur et ciblé dans les définitions des fonctions exécutives, on peut s'attendre à ce que les déficits exécutifs aient une influence sur le fonctionnement quotidien des patients schizophréniques.

Lysaker et al (7) ont examiné chez les patients schizophréniques le lien entre leurs prestations au WCST et leurs prestations au travail. De meilleures prestations au WCST semblaient liées à de meilleures prestations au travail. Ce lien semblait être au moins partiellement indépendant des différences d'âge, d'enseignement et d'intelligence générale. Brekke et al (8) ont étudié chez 40 patients schizophréniques le rapport entre les mesures du fonctionnement exécutif (test de Stroop et COWAT) et le fait d'habiter seul, ainsi que le fonctionnement professionnel et social. Contrairement à Lysaker, ces auteurs n'ont pas trouvé de rapport entre le niveau de fonctionnement exécutif et le fonctionnement professionnel et social. Ils ont par contre observé un lien entre le fonctionnement exécutif et le fait de vivre seul.

Green et al (9, voir aussi 10) ont analysé dans une revue de la littérature le lien entre différents déficits neurocognitifs, dont les dysfonctions exécutives et le résultat fonctionnel. Les dysfonctions exécutives telles que mesurées à l'aide du WCST semblent exercer une influence significative sur les *community/daily activities* (8, 11, 12), sur les *social problem solving/instrumental skills* (13, 14), et sur le *psychosocial skill acquisition* (7, 15).

**Les déficits exécutifs sont liés au résultat fonctionnel.**

On n'a cependant toujours pas déterminé *comment* ce lien entre déficits exécutifs et résultat fonctionnel s'établit.

## 3. Déficiences dans le fonctionnement exécutif chez les patients schizophréniques

La recherche neuropsychologique au sujet du fonctionnement exécutif des patients schizophréniques a mis en évidence des déficits clairs.

### 3.1. Wisconsin Card Sorting Test et Category Test

On sait déjà depuis longtemps que les patients schizophréniques ont des problèmes avec l'exécution du WCST (16). Dans les études au cours desquelles ce test a été utilisé, on a observé une fréquence anormalement élevée d'erreurs persévératives chez les patients schizophréniques. Dans une expérience d'Abbruzzese et al (17), le WCST a été réalisé par des patients schizophréniques et des personnes saines du groupe contrôle. Au sein de la population schizophrénique deux sous-groupes ont été distingués: les patients paranoïaques et non paranoïaques. Le groupe des schizophréniques dans son ensemble a réalisé plus d'erreurs persévératives au WCST que les personnes du groupe contrôle. Les patients schizophréniques paranoïaques semblaient réaliser plus d'erreurs persévératives que les patients non paranoïaques. Ces résultats confirment les constatations issues d'études précédentes (18-21). Les patients schizophréniques ont également de moins bons résultats au Category Test que les personnes saines du groupe contrôle (22).

### 3.2. Test de la tour

Plusieurs chercheurs ont constaté que les patients schizophréniques font également de moins bonnes prestations que les personnes saines du groupe contrôle au test de la tour: les patients ont besoin de plus de mouvements pour exécuter la tâche (23-27).

### 3.3. Test de Stroop

Les résultats du test de Stroop sont moins univoques. Différents auteurs ont observé une augmentation de l'interférence chez les patients schizophréniques en comparaison avec les sujets normaux lors de la version sur carte de cette tâche (28-32). Dans la version *single trial* du test, on a néanmoins découvert la plupart du temps une interférence identique chez les patients schizophréniques et les personnes appariées du groupe contrôle lors de stimuli discordants. En cas de stimuli concordants, les patients schizophréniques ont présenté une facilitation accrue (33-38). La version sur carte du test de Stroop donnerait lieu à plus d'interférence de par la présence d'items non pertinents sur la carte qui entourent à chaque moment l'item final. Les moins bonnes prestations des patients seraient la conséquence d'une incapacité à négliger ces éléments perturbateurs plutôt que d'une incapacité à ignorer la dimension verbale du stimulus au profit de la couleur de l'encre. Ce facteur ne joue aucun rôle dans la version *single trial* (39-42).

### 3.4. COWAT et trail making

Lors du COWAT (43) et du *trail making test* (20, 44), les prestations des patients schizophréniques sont également moins bonnes

que celles des personnes saines du groupe contrôle. Les patients ont besoin de plus de temps pour accomplir le *trail making test* et produisent moins de mots lors de la réalisation du COWAT en comparaison avec les personnes saines du groupe contrôle.

### 3.5. Déficiences exécutives: *state* ou *trait*?

Les mauvaises prestations des patients schizophréniques lors des tâches testant le fonctionnement exécutif incitent parfois à se demander si la présence de déficits exécutifs doit être associée à la présence d'une psychose schizophrénique ou si elle indique une fragilité neurobiologique. Les résultats des recherches visant à répondre à cette question ne sont pas toujours univoques.

Dans l'étude de Franke et al (45), le WCST a été utilisé pour tester des personnes saines du groupe contrôle ainsi que des frères et sœurs sains de patients schizophréniques. Les frères et sœurs sains de patients schizophréniques semblaient commettre davantage d'erreurs persévératives que les personnes saines du groupe contrôle. Ceci suggère que la difficulté à modifier le set cognitif, telle que reflétée par la fréquence des réponses persévératives au WCST, serait un marqueur de la fragilité par rapport à la psychose schizophrénique. Ces résultats sont confirmés par les observations de Suhr (46). Celle-ci a comparé les prestations au WCST et au test de Stroop d'un groupe d'étudiants à *haut risque* de développer une future psychose, avec celles d'un groupe contrôle d'étudiants. Le groupe à risque n'a pas démontré de déficit cognitif généralisé (pas de différences significatives de QI avec le groupe contrôle), mais a en revanche obtenu un score significativement plus bas au WCST et au test de Stroop en comparaison avec le groupe contrôle. Suhr confirme dès lors les conclusions de Franke et al (45) selon lesquelles des déficits exécutifs et en particulier un moindre contrôle inhibiteur seraient présents chez les individus avec un risque plus élevé de décompensation psychotique.

Stratta et al (47) sont arrivés à une autre conclusion. Ils ont comparé les prestations au WCST de patients schizophréniques, de leurs parents au premier degré et de personnes saines du groupe contrôle. Les prestations des patients schizophréniques étaient significativement inférieures à celles de leurs parents au premier degré et des personnes saines du groupe contrôle. Par opposition aux observations de Franke et al (45), ces deux derniers groupes ne diffèrent cependant pas de manière significative entre eux si bien que ces auteurs ont conclu que les prestations au WCST ne constituent pas un indicateur de fragilité génétique par rapport à la psychose schizophrénique. Battaglia et al (48) ont eux aussi vérifié l'hypothèse selon laquelle de mauvaises prestations au WCST pourraient être un indicateur de sensibilité à la psychose schizophrénique. A cet effet, ils ont comparé les prestations au WCST de trois groupes de personnes, à savoir des patients schizophréniques, des patients avec un trouble de personnalité schizotypique et les personnes du groupe contrôle. Les prestations des patients schizophréniques étaient significativement inférieures à celles des deux autres groupes, qui ne différaient

pas entre eux. Ces résultats suggèrent dès lors que de mauvaises prestations au WCST sont plutôt une caractéristique du processus pathologique qu'un *trait-marker* d'une fragilité congénitale. D'autre part, Trestman et al (49) ont effectivement trouvé des différences significatives dans les prestations au WCST et au *trail making test* entre les patients avec un trouble de personnalité schizotypique, les patients avec d'autres troubles de personnalité et les personnes saines du groupe contrôle. Les patients avec un trouble de personnalité schizotypique ont obtenu des résultats significativement inférieurs aux deux tests par rapport aux deux autres groupes, qui ne différaient pas entre eux.

*A ce jour, on ne sait pas encore si les déficits exécutifs sont une caractéristique d'un état, d'un trait ou des deux.*

### 3.6. Fonctionnement exécutif et gènes

Il a été suggéré récemment que des différences dans l'activité de la catéchol O-méthyltransférase (COMT) associées à des variations du génotype COMTVal<sup>158</sup>Met, influenceraient les prestations lors de tâches cognitives. L'activité enzymatique de l'allèle Val serait 3 à 4 fois plus élevée que celle de l'allèle Met. Cette activité plus élevée de l'allèle Val générerait de moins bonnes prestations lors de tâches cognitives qui font appel au cortex frontal en conséquence de niveaux de dopamine plus faibles. Egan et al (50) ont démontré qu'une partie de la différence dans les prestations au WCST s'expliquerait par le polymorphisme Val<sup>158</sup>Met et ceci aussi bien chez les patients schizophrènes que chez les personnes saines du groupe contrôle. Les personnes avec 1 à 2 copies de l'allèle Val obtenaient des résultats significativement inférieurs à ceux des personnes qui étaient homozygotes pour l'allèle Met. Joober et al (51) et Malhotra et al (52) sont arrivés aux mêmes constatations. Stefanis et al (53) ont examiné chez 527 jeunes hommes sains l'influence du génotype Val<sup>158</sup>Met sur la stabilité cognitive d'après le *continuous performance test*. La charge sur l'allèle Met semblait aller de pair avec une plus grande stabilité. Goldberg et al (54) ont également étudié l'influence du génotype Val<sup>158</sup>Met sur la mémoire de travail et sur les procédés d'attention chez les patients schizophrènes, leurs frères ou sœurs sains et chez des personnes saines d'un groupe contrôle. Les personnes homozygotes pour l'allèle Val ont produit des résultats significativement moins bons que les personnes homozygotes pour l'allèle Met.

## 4. Zones cérébrales impliquées

La région cérébrale qui est associée le plus fréquemment au fonctionnement exécutif est le cortex préfrontal. Les recherches sur l'activité cérébrale pendant le fonctionnement exécutif ont démontré des dysfonctions souvent préfrontales chez les patients schizophrènes.

Les résultats d'un examen IRMf concernant le fonctionnement préfrontal de patients schizophrènes au repos ne sont pas cohérents. Parellada et al (22) ont comparé la circulation cérébrale régionale au niveau de la région préfrontale de 6 jeunes patients psychotiques schizophrènes aigus qui ne prenaient pas d'antipsychotiques avec celle de 6 personnes saines du groupe contrôle. Au repos, les patients schizophrènes semblaient présenter un afflux sanguin significativement plus élevé au niveau préfrontal par rapport aux personnes du groupe contrôle. Le tableau le plus fréquent dans ce (petit) échantillon de patients schizophrènes semble donc être l'hyperfrontalité. Rubin et al (21) ont par contre constaté au cours d'une expérience similaire incluant 43 patients schizophrènes et 24 personnes saines du groupe contrôle que les patients qui étaient hospitalisés pour la première fois pour une psychose schizophrénique ou une affection schizophrénique, présentaient au repos une circulation préfrontale significativement plus faible que les personnes du groupe contrôle.

Les observations dans le paradigme d'activation sont plus cohérentes. L'hypoactivité du cortex préfrontal est déjà considérée depuis longtemps comme caractéristique de la psychose schizophrénique (56). Cette conclusion a été confirmée dans plusieurs études. Weinberger et al (9, 57) ont ainsi démontré que les patients schizophrènes présentaient, pendant l'exécution du WCST, une activité diminuée au niveau des régions préfrontales/frontales. Ceci a été confirmé par Berman et al (18, 58) et semblait indépendant de la prise de médication (18). Un certain nombre d'études réalisées à l'aide de SPECT ont confirmé l'incapacité des patients schizophrènes à activer le cortex préfrontal latéral pendant la réalisation du WCST (21, 55, 59). Les patients schizophrènes ne semblent donc pas être capables d'augmenter l'afflux sanguin préfrontal dans des circonstances qui font spécialement appel au cortex préfrontal. Les dysfonctions préfrontales ne s'observent pas uniquement lors de l'exécution du WCST. Nakashima et al (60) ont évalué les mouvements oculaires saccadés et la fonction du lobe frontal pour inhiber les comportements dominants lors d'une tâche anti-saccade. Lors de cette tâche, les personnes testées ont dû réaliser une saccade dans la direction opposée à une lumière qui apparaissait alternativement à droite et à gauche. Cette tâche provoquait une activité du cortex préfrontal dorsolatéral gauche chez les personnes du groupe contrôle. Cette activité pourrait refléter l'inhibition du réflexe normal, qui consiste à réaliser un mouvement oculaire en direction de la lumière qui brille. Cette région n'était pas activée chez les patients schizophrènes. Ce résultat confirme la présence d'une dysfonction frontale lors d'une tâche qui diffère fortement du WCST. Pantelis et al (26) ont examiné la mémoire de travail spatiale ainsi que les fonctions exécutives chez 36 patients hospitalisés atteints de schizophrénie chronique et ont comparé leurs prestations avec celles de personnes saines du groupe contrôle, et de quatre groupes de patients souffrant d'affections neurologiques (lésions frontales, temporales of amygdalohippocampiques ou maladie de Parkinson). Tous les groupes étaient capables de réaliser la tâche de la Tour de Londres. Les

groupes avec une psychose schizophrénique et des lésions au lobe frontal ont proposé des solutions moins complètes et avaient besoin de plus de mouvements pour exécuter la tâche. Les patients schizophrènes ne se distinguaient pas au niveau de leurs latences de réflexion initiale (*planning*) mais se caractérisaient par la suite par un *subsequent thinking* (*exécution*) significativement plus long. Ce schéma présentait des similitudes avec celui des patients atteints de lésions frontales et contrastait avec l'allongement du temps de réflexion initiale observé chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Chez les patients schizophrènes, la planification se déroule donc normalement mais des problèmes surviennent lors de l'exécution de ce plan. Ces problèmes sont associés à des limitations de la mémoire de travail: pour exécuter un plan, les différents aspects de ce plan doivent en effet être sauvegardés dans la mémoire de travail. Si la capacité de la mémoire de travail est limitée, il n'est dès lors pas possible de maintenir tous les processus partiels, si bien qu'il devient difficile ou impossible d'exécuter le plan d'origine.

*Chez les patients schizophrènes, l'afflux de sang préfrontal n'augmente pas suffisamment dans des circonstances qui font spécialement appel à ce cortex préfrontal.*

Dans le cortex préfrontal, le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal dorsolatéral joueraient un rôle important lors des fonctions exécutives et en particulier lors du contrôle de l'attention (61). Il existe beaucoup de preuves d'anomalies anatomiques et fonctionnelles au niveau du cortex cingulaire antérieur chez les patients schizophrènes (62-64).

Carter et al (63) ont constaté que les patients schizophrènes activaient moins le cortex cingulaire antérieur lors des tests de Stroop discordantes que les personnes du groupe contrôle. Les patients sont donc moins capables de détecter une situation conflictuelle et de déterminer ainsi dans quelle mesure le contrôle de l'attention est requis lors de l'exécution de la tâche. Les anomalies fonctionnelles au niveau du cortex cingulaire antérieur seraient également à la base de déficiences dans la détection d'erreurs.

Plusieurs chercheurs ont suggéré qu'un monitoring interne déficient des erreurs contribue à l'apparition de symptômes schizophréniques (65-67). Bates et al (68) ont constaté au cours d'une tâche *speeded target verification* (une tâche qui consiste à présenter des stimuli très brefs à des personnes testées, qui doivent signaler le plus vite possible si un stimulus d'action est présent) que l'*event-related negativity* (ERN) était significativement plus faible chez les patients schizophrènes, hospitalisés pour un épisode aigu, que chez les personnes saines d'un groupe contrôle. Après 6 semaines de traitement, l'ERN augmentait de manière significative, mais restait significativement

plus bas que l'ERN du groupe contrôle (69-72). Le fait que l'ERN augmente après traitement par un antipsychotique prouve indirectement que la dopamine est impliquée lors du contrôle des actions (73, 74).

## 5. Lien entre déficits dans les fonctions exécutives et caractéristiques cliniques

### 5.1. Symptomatologie

Certains chercheurs n'ont pas objectivé de rapport entre le niveau de la psychopathologie et les déficits du fonctionnement exécutif. Franke et al (45) ont évalué à l'aide du WCST le fonctionnement exécutif de 73 patients schizophrènes, qui ne prenaient pas d'antipsychotiques. Leur symptomatologie a été évaluée sur la base du SAPS et du SANS. Le nombre de réponses persévératives et non persévératives n'était pas corrélé avec la sévérité de la symptomatologie. Stratta et al (47) sont arrivés à la même conclusion dans un groupe de 30 patients schizophrènes chroniques qui subissaient une rechute aiguë. Hepp et al (75) ont toutefois constaté que les patients schizophrènes présentaient plus d'interférence lors de la tâche de Stroop que les personnes du groupe contrôle. Cet effet n'était cependant pas lié à la psychopathologie (mesurée sur la base du BPRS).

D'autres études ont néanmoins révélé un rapport différentiel entre les symptômes respectivement positifs et négatifs et les prestations lors de tests évaluant les fonctions exécutives.

Les symptômes positifs semblent ne présenter qu'un lien minimal avec les fonctions exécutives. Les symptômes négatifs seraient davantage associés à un mauvais fonctionnement exécutif. Morris et al (27) ont testé 30 patients schizophrènes et 27 personnes appariées dans un groupe contrôle à l'aide du test de la Tour de Londres. La symptomatologie des patients a été évaluée sur la base des échelles SAPS et SANS. Les patients semblaient avoir besoin de significativement plus de mouvements pour résoudre un problème et résolvaient moins de problèmes avec le nombre minimal de mouvements nécessaires que les personnes du groupe contrôle. La planification imprécise, définie comme étant l'exécution d'un nombre plus élevé de mouvements pour parvenir à résoudre un problème, ne semblait pas corrélée avec les symptômes positifs ou négatifs. Les temps de réponse semblaient néanmoins plus longs chez les patients avec de symptômes négatifs.

Dans l'expérience de Butler et al (76), des patients schizophrènes paranoïdes ont réalisé le WCST. Leurs prestations ont été comparées avec celles des personnes du groupe contrôle (personnes saines et personnes atteintes d'une autre affection psychiatrique). Les patients schizophrènes semblaient faire significativement plus d'erreurs persévératives que les personnes du groupe contrôle. On pouvait distinguer deux groupes au sein du groupe des patients schizophrènes: les patients avec des prestations normales et ceux avec des prestations perturbées lors du WCST. Les deux groupes ont été comparés en ce

qui concerne la symptomatologie et les repères cognitifs. Une augmentation du nombre de réponses persévératives semblait associée à des symptômes négatifs, à des temps de réaction plus longs et à davantage d'hospitalisations.

Berman et al (77) ont évalué la relation entre les symptômes positifs et négatifs et les déficits neuropsychologiques spécifiques au sein d'un groupe de patients schizophrènes stabilisés. 30 patients ont été testés à l'aide de l'échelle PANNS ainsi que d'une batterie de tests neurocognitifs. Les symptômes positifs et négatifs semblaient corrélés avec différents déficits cognitifs: les patients avec des scores négatifs plus élevés donnaient plus de réponses persévératives, commettaient plus d'erreurs persévératives et complétaient moins de catégories au WCST. Ils avaient en outre plus de problèmes avec le trailmaking et les tâches de fluidité verbale. Les symptômes positifs semblaient surtout associés à de mauvaises prestations lors de la tâche *digit span*, une tâche qui évalue la mémoire de travail.

**Les troubles des fonctions exécutives chez les patients schizophrènes ont un rapport significatif avec les symptômes négatifs.**

Heydebrand et al (78) ont sélectionné 307 patients schizophrènes de novo pour participer à une étude clinique visant à comparer les effets à long terme de l'halopéridol et de la rispéridone. Avant d'être attribués au hasard à l'un des deux groupes de traitement, les patients ont été soumis à une évaluation de leurs fonctions psychopathologiques, cognitives, etc. La sévérité des symptômes négatifs était associée à des déficits au niveau de la mémoire, de la fluidité verbale, de la rapidité psychomotrice et des fonctions exécutives. Les symptômes positifs n'étaient pas associés à des déficits cognitifs. Dans leurs recherches, Rossi et al (79) ainsi que Voruganti et al (80) ont trouvé un lien significatif entre les déficits lors du WCST et la symptomatologie négative.

### 5.2. Discernement

On s'est également intéressé au lien entre les fonctions exécutives et le discernement de la maladie. Différents chercheurs ont rapporté un lien entre de mauvaises prestations au WCST et un discernement limité de la maladie. Voruganti et al (80) ont évalué la relation entre les symptômes psychotiques, le discernement et les mesures neurocognitives. Le WCST a été utilisé comme outil de mesure pour les déficits exécutifs, et le score relatif au discernement dans l'échelle PANNS a été utilisé comme outil de mesure du discernement de la maladie. Les prestations au WCST semblaient significativement corrélées avec le score relatif au discernement dans l'échelle PANNS, de même qu'avec la symptomatologie négative: un moindre discernement de la maladie et davantage de symptômes négatifs étaient associés à de moins bonnes prestations au WCST.

Aucun lien significatif n'a été trouvé avec les symptômes positifs.

Young et al (81) ont vérifié l'hypothèse selon laquelle un discernement limité de la maladie dans la psychose schizophrénique serait lié et probablement consécutif à un déficit cognitif impliquant des dysfonctions cérébrales préfrontales. Le discernement de la maladie et les prestations lors du WCST ont été déterminés chez 108 patients schizophrènes chroniques. Le discernement de la maladie et les prestations lors du WCST semblaient corrélés de manière significative. Selon les auteurs, ceci soutient l'hypothèse selon laquelle le discernement limité de la maladie serait associé à un fonctionnement déficient du lobe frontal. Lysaker et al (82) ont par ailleurs constaté que les patients schizophrènes avec un mauvais discernement de la maladie obtenaient de moins bons résultats lors de tâches impliquant le fonctionnement exécutif par rapport aux patients avec un bon discernement de la maladie.

## 6. Traitement des déficits exécutifs

### 6.1. Médication antipsychotique

En général, on considère que les neuroleptiques classiques n'ont un impact ni positif, ni négatif sur les compétences neurocognitives à l'exception d'une normalisation partielle des fonctions d'attention (83, 74). L'usage chronique de neuroleptiques n'aurait également pas d'effet manifeste sur la capacité d'abstraction et de résolution de problèmes. Par opposition aux conceptions actuelles, une méta-analyse récente (85) a démontré que les antipsychotiques typiques entraînent des améliorations limitées à moyennes dans la plupart des domaines cognitifs investigués. Les résultats de cette méta-analyse ont cependant démontré que le fonctionnement exécutif avec une taille d'effet moyenne de 0,12 (intervalle de confiance à 95% - 0,13; 0,37) ne s'améliore pas de manière significative sous l'influence des antipsychotiques de la première génération.

Des constatations récentes suggèrent que les nouveaux antipsychotiques atypiques pourraient avoir une influence positive sur certains tests pour le fonctionnement exécutif (pour une description des tests mentionnés voir 61). Les constatations ne sont cependant pas toujours cohérentes. A titre d'illustration, le **tableau 1** reprend les résultats de certaines études visant à vérifier l'influence de nouveaux antipsychotiques atypiques lors de tests du fonctionnement exécutif.

### 6.2. Traitement non pharmacologique

#### 6.2.1. Entraînement cognitif

Bien qu'il y ait une preuve que l'entraînement cognitif peut avoir une influence positive sur les prestations cognitives, la

symptomatologie et le fonctionnement quotidien, il y a peu de preuves de la généralisation et de la pérennité des effets. Outre les tentatives pour remédier à des déficits cognitifs spécifiques, beaucoup de recherches ont été réalisées sur les effets de l'apprentissage de techniques de résolution de problèmes plus générales. Un exemple est le programme IPT (*Integrated Psychological Therapy*) de Brenner et al (111, 112). Ce programme est construit de manière hiérarchique: on travaille d'abord aux compétences cognitives basales avant d'entraîner la résolution de problèmes et les compétences motrices. Le programme comprend 5 parties parcourues dans un ordre précis. L'idée sous-jacente est que l'entraînement cognitif va faciliter l'acquisition et le maintien de compétences plus complexes.

Bien que lors des études (111) des effets positifs de l'IPT aient été constatés au niveau des fonctions cognitives et de la réduction des symptômes, il n'a pas été démontré que les fonctions cognitives avaient un effet décisif sur le comportement social. Aucune différence significative en termes d'effet n'a été observée entre les patients qui ont parcouru le programme dans l'ordre prescrit et les patients qui ont débuté avec les interventions sociales avant les exercices cognitifs.

Chez les patients schizophrènes, la planification se déroule plutôt normalement mais des problèmes surviennent lors de l'exécution des plans.

Medalia et al (113) ont utilisé des techniques développées en psychologie scolaire pour remédier à la capacité de résolution de problèmes des patients schizophrènes. Ces techniques sont basées sur la motivation intrinsèque et l'engagement aux tâches, qui sont stimulées par la contextualisation, la personnalisation et le contrôle des activités d'apprentissage. Les patients schizophrènes entraînés au moyen de ces techniques de résolution de problèmes se sont améliorés de manière plus significative que les patients qui n'avaient pas été entraînés et que les patients ayant suivi un entraînement de la mémoire, sur la base de mesures des résultats évaluant les capacités de résolution de problèmes comme essentielles pour vivre de manière autonome. Wykes et al (114) ont examiné l'influence de l'entraînement cognitif intensif sur le comportement de résolution de problèmes généraux et les stratégies de traitement de l'information lors des fonctions exécutives (mémoire de travail, flexibilité cognitive et planification). L'entraînement cognitif semblait avoir une influence positive sur la mémoire de travail et la flexibilité cognitive et favoriser le respect de soi. Aucune modification cohérente n'a été constatée dans le fonctionnement social et la symptomatologie. L'efficacité de tels programmes d'amélioration devrait être examinée de manière empirique.

**Tableau 1: Influence de nouveaux antipsychotiques atypiques sur les tests pour le fonctionnement exécutif.**

<b>Clozapine</b>	<p><b>COWAT</b> <i>Amélioration:</i> Hagger et al (86); Lee et al (87)</p> <p><b>WCST: non pertinent</b> <i>Amélioration:</i> Fuji et al (8); Hagger et al (82); Bender et al (89) <i>Pas d'amélioration:</i> Goldberg et al (90); Daniel et al (91); Hoff et al (92)</p> <p><b>Trailmaking B: non pertinent</b> <i>Amélioration:</i> Buchanan et al (93); Lindenmayer et al (94); Grace et al (95) <i>Pas d'amélioration:</i> Goldberg et al (90); Daniel et al (91); Fujii et al (84)</p> <p><b>Test de Stroop</b> <i>Pas d'amélioration:</i> Hagger et al (82); Lindenmayer et al (94); Bender et al (89)</p> <p><b>Tour de Londres</b> <i>Amélioration:</i> Bender et al (89)</p>
<b>Risperidone</b>	<p><b>WCST</b> <i>Amélioration:</i> Rossi et al (79); Harvey et al (96, 97); Kabanov &amp; Mosolov (98); Keefe et al (99) <i>Pas d'amélioration:</i> Rémillard et al (100)</p> <p><b>Trail making</b> <i>Amélioration:</i> Harvey et al (96); Soulimov (101); Kabanov &amp; Mosolov (98)</p> <p><b>Test de Stroop</b> <i>Amélioration:</i> Kabanov &amp; Mosolov (98)</p>
<b>Olanzapine</b>	<p><b>Test de Stroop</b> <i>Amélioration:</i> Meltzer &amp; McGurk (102); Bender et al (85)</p> <p><b>WCST</b> <i>Amélioration:</i> Harvey et al (96); Keefe et al (99); Bender et al (85)</p> <p><b>Trail making</b> <i>Amélioration:</i> Harvey et al (96)</p> <p><b>Tour de Londres</b> <i>Amélioration:</i> Bender et al (99)</p>
<b>Ziprasidone</b>	<p><b>Trail making</b> <i>Amélioration:</i> Harvey et al (103) <i>Pas d'amélioration:</i> Harvey et al (104)</p> <p><b>WCST</b> <i>Pas d'amélioration:</i> Harvey (105)</p>
<b>Quétiapine</b>	<p><b>Trail making</b> <i>Amélioration:</i> Kivircik et al (106) <i>Pas d'amélioration:</i> Good et al (107)</p> <p><b>Test de Stroop</b> <i>Amélioration:</i> Kivircik et al (106)</p> <p><b>WCST</b> <i>Pas d'amélioration:</i> Good et al (107)</p>
<b>Amisulpride</b>	<p><b>COWAT</b> <i>Pas d'amélioration:</i> Barrett et al (108)</p> <p><b>Stockings of Cambridge</b> (variante de la Tour de Londres) <i>Pas d'amélioration:</i> Barrett et al (108)</p>
<b>Aripiprazole</b>	<p><b>WCST</b> <i>Pas d'amélioration:</i> Kern et al (109)</p>
<b>Sertindole</b>	<p><b>WCSR</b> <i>Amélioration:</i> Lis et al (109)</p>

## 6.2.2. Constatations concernant l'amélioration des prestations au Wisconsin Card Sorting Test

Les recherches consacrées aux possibilités d'amélioration des troubles des fonctions exécutives sont essentiellement axées sur l'amélioration des prestations lors du WCST par l'entraînement, l'adaptation des instructions ou le fait de donner des *incentives* (incitants).

Les observations ne sont pas toujours cohérentes. Ainsi, Goldberg et al (115) ont constaté que les instructions explicites amélioraient, certes temporairement, les prestations des patients schizophrènes au WCST mais que cette amélioration n'était pas maintenue lors d'un deuxième test. Lors d'une épreuve comparable, Metz et al (116) ont quant à eux observé que des instructions explicites amélioraient les prestations au WCST et que cette amélioration était maintenue 6 semaines plus tard lors d'un deuxième test.

Certains chercheurs ont examiné quelle était l'influence d'une récompense financière (en combinaison ou non avec des instructions complémentaires) sur les prestations lors du WCST. Bellack et al (117) ont constaté que le renforcement de la récompense en donnant de l'argent n'avait pas d'influence sur les prestations au WCST. Lorsque la récompense identique était combinée à des instructions complémentaires, les prestations au WCST s'amélioraient, même lorsque le test était réalisé le lendemain de manière standard. Green et al (118) ont également observé qu'une récompense identique ne menait pas seule à une amélioration des prestations lors du WCST. Par contre, lorsqu'une motivation financière était associée à des instructions supplémentaires, les prestations s'amélioraient bel et bien. Bien que les prestations au WCST dans les études précitées ne s'étaient pas améliorées sous l'influence d'une récompense identique seule, Summerfelt et al (119) ont rapporté un effet positif lié à la récompense financière.

L'incohérence dans les constatations des différentes études vient du fait que l'entraînement a été défini différemment dans les différentes études et que l'importance de la récompense financière n'était pas la même dans toutes les études.

La possibilité de généralisation à d'autres types de fonctionnement exécutifs et les effets à long terme de cet entraînement dans le WCST n'ont pas été examinés ou démontrés de manière systématique (113, 120).

## 7. Conclusion

Les patients souffrant d'une psychose schizophrénique présentent de nets déficits lors de la réalisation de tâches qui sont destinées à évaluer le fonctionnement exécutif. Les tâches du fonctionnement exécutif évaluent les patients dans des conditions structurées relativement simples. La réalité quotidienne est nettement plus complexe que les situations de test contrôlées, il est par conséquent évident que les patients présentent encore davantage de déficits marqués dans leur vie quotidienne

que ceux qui sont observés lors des situations de test. Les déficits du fonctionnement exécutif trouveraient leur origine dans les dysfonctionnements du cortex préfrontal. Les antipsychotiques atypiques sont plus efficaces en ce qui concerne l'amélioration des fonctions exécutives, en comparaison avec les antipsychotiques classiques. L'efficacité et la généralisation des remèdes non médicamenteux pour les fonctions exécutives doivent encore faire l'objet de plus amples recherches.

### Références

- Logan, G.D. Executive control of thought and action. *Acta Psychologica* 1985;60:193-210.
- Stuss, D.T., Benson, D.F. The frontal lobes. Raven Press, New York 1986.
- 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.
- Lezak, M.D. 1995 Neuropsychological Assessment. 3<sup>rd</sup> edn. Oxford University Press, New York.
- Green, M.F. 1998 *Schizophrenia from a neurocognitive perspective: Probing the impenetrable darkness*. Allyn and Bacon, Boston.
- Loring, D.W., Ed. INS Dictionary of neuropsychology. Oxford University Press, New York 1999.
- Lysacker, P., Bell, M., Beam-Goulet, J. Wisconsin Card Sorting Test and work performance in schizophrenia. *Psychiatry Research* 1995;56:45-51.
- 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.
- 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.
- Green, M.F. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry* 1996;153:321-30.
- Addington, J., Addington, D. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1999;25:173-82.
- 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.
- Bellack, A.S., Gold, J.M., Buchanan, R.W. Cognitive rehabilitation for schizophrenia: problems, prospects and strategies. *Schizophrenia Bulletin* 1999;25:257-74.
- Jaeger, J., Douglas, E. Neuropsychiatric rehabilitation for persistent mental illness. *Psychiatric Quarterly* 1992;63:71-94.
- 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.
- Fey, E.T. The performance of young schizophrenics and young normals on the Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of Consulting Psychology* 1951;15:311-9.
- 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.
- Berman, K.F., Zec, R.F., Weinberger, D.R. Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. II. Role of neuroleptic treatment, attention and mental effort. *Archives of General Psychiatry* 1986;43:282-3.
- 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.
- Bruff, 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.
- Rubin, P., Holm, S., Madsen, P.L., Friberg, L., Videbeck, P., Andersen, H.S., Bendsen, 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.
- Choca, J.P., Laatsch, L., Wetzel, L., Agresti, A. The Halstead Category Test: a fifty year perspective. *Neuropsychology Review* 1997;7:61-75.
- 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.
- 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.
- Rushe, 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.
- 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.
- 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.
- Abramczyk, R.R., Jordan, D.E., Hegel, M. "Reverse" stroop effect in the performance of schizophrenics. *Perceptual and Motor Skills* 1983;56:99-106.
- 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.
- Brebion, 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.
- Hanes, K.R., Andrews, 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Taylor, S.E., Kornblum, S., Tandon, R. Facilitation and interference of selective attention in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 1996;30:251-9.
- Baylis, G.C., Driver, J. Visual parsing and response competition: The effect of grouping factors. *Perception and psychophysics* 1992;51:145-62.
- Boucarr, M., Mobarik, N., Cuervo, C., Danion, J.M. What is the nature of increased stroop interference in schizophrenia? *Acta Psychologica* 1999;101:3-25.
- 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.
- Schadler, M., Thissen, D.M. The development of automatic word recognition and reading skill. *Memory & Cognition* 1981;9:132-41.
- Joyce E.M., Collinson, S.L., Crichton, P. Verbal fluency in schizophrenia: relationship with executive function, semantic memory and clinical alusia. *Psychological Medicine* 1996;26:39-49.
- 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.
- Franke, P., Maier, W., Hain, C., Klingler, T. Wisconsin Card Sorting Test: an indicator of vulnerability to schizophrenia? *Schizophrenia Research* 1992;6:243-9.
- Suhr, J.A. Executive functioning deficits in hypothetically psychosis-prone college students. *Schizophrenia Research* 1997;27:29-35.
- 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.
- 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.
- 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.
- Egan, M.F., Goldberg, T.E., Gscheide, 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.
- 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 VAL158Met 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.J., 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., Hulsemans, 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: [<sup>18</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 of the Soc Medicine* 1992;85:224-7.
65. Frith, C.D., Done, D.J. Experiences of alien control in schizophrenia: a 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 linguistic 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., Guthrie, 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.V., 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 nondéficit 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.I., 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.J. Improvement in cognitive function following a switch to ziprasidone from conventional antipsychotics, olanzapine, or risperidone in outpatients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2004;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(4):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 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., Miltoux, 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., Kienle, 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., Hierholzer, 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.

The work of the Belgian Discussion Board on AntiPsychotic Treatment is supported by an unrestricted educational grant from Janssen-Cilag.