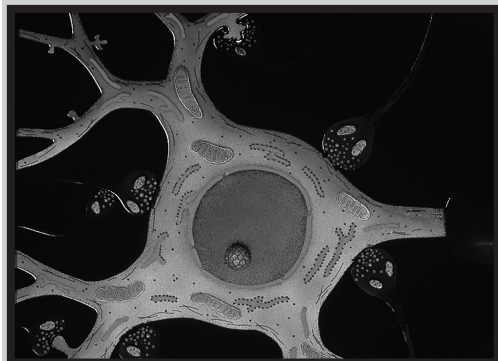


Supplement bij Neuron 2001; Vol 6 Nr 8



Geheugenstoornissen bij schizofrene patiënten

Firmin Janssen, Jos Peuskens, Margareta D'haenens,
Marc De Hert, Jef Hulselmans, Inge Meire

Verantwoordelijke uitgever: V. Leclercq - Varenslaan 6 - 1950 Kraainem

Inleiding

Gedurende de laatste decennia stapelt de evidentie omtrent beperkingen van cognitieve functies bij schizofrene patiënten zich op. In talrijke studies worden stoornissen in de aandacht, het executief functioneren en de psychomotoriek nagegaan. De prestatie van patiënten die lijden aan schizofrenie is gemiddeld 1,5 standaarddeviatie lager dan die van normale proefpersonen bij neuropsychologisch onderzoek over alle cognitieve functies heen. Recent groeit de interesse over geheugenbeperkingen bij schizofrene patiënten, aangezien uit onderzoek vaak blijkt dat deze functie ernstig gestoord is (1, 2). McKenna et al (3) suggereren zelfs het bestaan van "schizofrene amnesie".

Er is vastgesteld dat schizofrene patiënten lager presteren op allerhande taken die verschillende aspecten van het geheugen onderzoeken. Bovendien blijkt dat bepaalde aspecten van het geheugen in grotere mate gestoord zijn dan andere (1). In de eerste paragraaf van dit artikel wordt een overzicht gegeven van de basisbegrippen betreffende de organisatie van het geheugen. Voor een uitgebreid overzicht van de verschillende subsystemen van het geheugen verwijzen we naar een recent overzicht van D'Haenens et al (4). Daarna worden kort enkele veel gebruikte neuropsychologische testen beschreven.

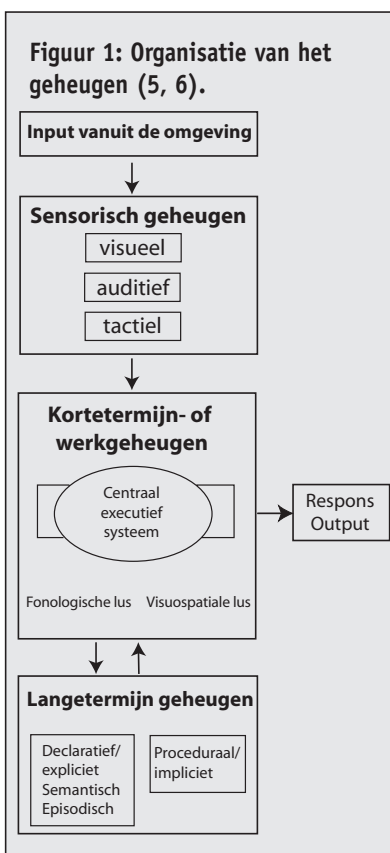
De bevindingen bij schizofrene patiënten worden per geheugensysteem weergegeven. In een derde punt bespreken we zowel de theoretische als praktische implicaties van deze geheugenbeperkingen. Recent onderzoek geeft namelijk aan dat de prestatie op bepaalde geheugentesten een voorspellende waarde heeft voor de functionele en sociale outcome van patiënten. Hierdoor wordt de aandacht meer en meer gevestigd op nieuwe behandelingen om geheugen-deficits te beperken. Men verwacht immers dat behandelingen met een gunstige invloed op cognitieve mogelijkheden ook de functionele beperkingen zullen reduceren (2). Tenslotte worden enkele recente studies genoemd die wijzen op een gunstige invloed van sommige nieuwe antipsychotica op het geheugen.

Definities van de verschillende subsystemen van het geheugen

In deze paragraaf wordt een kort overzicht gegeven van de basisbegrippen betreffende de organisatie van het geheugen (Figuur 1). In het model van Atkinson en Shiffrin (5) wordt een driedelige opdeling gemaakt:

- **sensorisch geheugen:** kortstondige opslag (enkele msec) van sensorische informatie (visueel, auditief, tactiel, ...);
- **kortetermijngeheugen:** kortstondige opslag (enkele seconden) van informatie;
- **langetermijngeheugen:** informatie wordt voor een lange periode opgeslagen, gaande van enkele minuten tot jaren (voorbeeld herinneren van je eigen naam, de plaats waar je opgegroeid bent, waar je vorig jaar op reis geweest bent).

In het model van Baddeley (6) wordt het **kortetermijngeheugen** ook "**werkgeheugen**" genoemd, omdat hij vaststelt dat dit subsysteem naast kortdurende opslag van informatie fungeerde als werkbuffer. Hij maakt binnen het werkgeheugen een onderscheid tussen:



- **fonologische lus:** opslag van verbaal materiaal (beperkte capaciteit, ± 2 sec) en herhalingsprocessen (oefening) die er voor zorgen dat de sporen niet uitdoven;
- **visuospatiale lus:** opslag van visueel materiaal (kleur, vorm, ...) en spatiale informatie (plaats);
- **centraal executief systeem:** staat in voor selectie van strategie, planning, coördinatie van informatie uit de omgeving met informatie uit het langetermijngeheugen, het richten van aandacht en de controle van de bewuste verwerking van informatie.

Het **langetermijngeheugen** wordt eveneens opgedeeld (7):

- **declaratief geheugen:**
 - *semantisch geheugen:* langetermijnopslag van algemene feitenkennis, betekenis van woorden, kennis betreffende objecten en hun functie, enz.;
 - *episodisch geheugen:* langetermijnopslag (van enkele minuten tot jaren) van persoonlijke gebeurtenissen, tijds- en plaatsbepaald;
- **proceduraal geheugen:** langetermijnopslag van aangeleerde perceptuele en motorische vaardigheden en habitueel gedrag.

Een gelijklopende opdeling is deze in expliciet of impliciet geheugen:

- bij **expliciet geheugen** wordt bewust beroep gedaan op eerder opgedane informatie (b.v. oproepen van een woordenlijst met uitdrukkelijke verwijzing naar de studiefase)
- **impliciet geheugen** komt tussen wanneer een taak gefaciliteerd wordt door een voorafgaandelijke ervaring, zonder uitdrukkelijk naar die voorafgaande leerfase te verwijzen (b.v. aanleren van motorische vaardigheden)

Neuropsychologische testen bij evalueren van geheugenfuncties

In tabel 1 worden een aantal vaak gebruikte neuropsychologische testen beschreven.

Tabel 1: Neuropsychologische testen bij evalueren van geheugenfuncties.

Word List Recall Test

Doel

Evalueren van verbaal werkgeheugen

Beschrijving

Na het voorlezen van een woordenlijst, wordt de proefpersoon gevraagd zoveel mogelijk woorden te herhalen

Letter-Number Sequencing

Doel

De capaciteit en de manipulatieve mogelijkheden van het verbale werkgeheugen testen

Beschrijving

Men leest de proefpersoon een aantal willekeurig gerangschikte cijfers en letters voor (b.v. L-2), en vraagt om deze mentaal te sorteren en ze vervolgens in stijgende volgorde te herhalen. Er worden steeds langere itemlijsten gepresenteerd (7-M-2-T-6-F-1-Z). Om deze taak goed uit te voeren moet de proefpersoon alle letters en cijfers onthouden, ze vervolgens in twee categorieën opdelen en ordenen volgens grootte. Het resultaat wordt bepaald door het aantal correcte trials.

Backward Digit span

Doel

Evalueren van het verbaal werkgeheugen

Beschrijving

Men leest de proefpersoon een aantal willekeurig gerangschikte cijfers voor (b.v. 4-7-2-9) en vraagt om deze in omgekeerde volgorde te herhalen (9-2-7-4). De itemlijsten worden steeds langer. Om deze taak goed uit te voeren, moet de proefpersoon alle cijfers goed onthouden en ze vervolgens mentaal manipuleren zodat ze in omgekeerde volgorde staan.

Verbal Fluency Task

Doel

Verbale vloedheid evalueren

Beschrijving

Hierbij gaat men na hoe makkelijk personen met schizofrenie spontaan talige informatie kunnen oproepen. Men vraagt hen om binnen een

bepaalde tijd zoveel mogelijk woorden op te noemen die beginnen met een bepaalde letter (f, a of s) of binnen een bepaalde categorie vallen. Het aantal correcte woorden wordt gemeten.

Spatial delayed response task

Doel

Evalueren van spatiaal werkgeheugen

Beschrijving

Bij het begin van elke trial wordt een doelstimulus (b.v. een punt op een computerscherm) gepresenteerd gedurende 200msec. Na een wachttijd van 5 tot 30 seconden, verschijnen de acht referentiepunten in een cirkel. De proefpersoon wordt verzocht zijn ogen te bewegen naar de positie van de doelstimulus. De reactietijd en de accurateid van de saccade wordt geregistreerd. De subjecten worden dus verondersteld om de positie van de doelstimulus bij te houden om deze later te kunnen gebruiken om te antwoorden.

Dot-test

Doel

Metten van de precisie van het visuospatiale werkgeheugen

Beschrijving

De proefpersoon krijgt een blad voor zich met een punt erop. Na ongeveer 5, 10 of 15 seconden wordt gevraagd om op een leeg blad een punt te zetten op dezelfde plaats. Om de prestatie van de proefpersoon te evalueren meet men de gemiddelde afstand tussen het echte en het aangeduide punt. Het uitvoeren van deze test vereist van de proefpersoon dat de informatie gedurende enkele seconden wordt vastgehouden.

RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test)

Doel

Nagaan van serieel leren en uitgestelde herinnering

Beschrijving

De proefpersoon krijgt 5 beurten om een lijst van 15 woorden (b.v.: school, ouders, zon, gordijn) te memoriseren. De woorden zijn semantisch niet gerelateerd. Bij elke beurt wordt deze lijst voorgelezen en mag de

proefpersoon zoveel mogelijk woorden trachten op te noemen die in de lijst voorkwamen. Na deze vijf keer voert men een nieuwe beurt uit met een andere woordenlijst, waarna de proefleider vraagt om zich zoveel mogelijk woorden te herinneren van de eerste lijst. Men telt het aantal woorden dat de proefpersoon weet te reproduceren. Met telt verder ook hoeveel woorden de proefpersoon zich op een later tijdstip (minimum 20 minuten) kan herinneren en hoeveel woorden de proefpersoon kan herkennen uit een gemengde lijst (voor Nederlandse versie: cf (8)).

CVLT (California Verbal Learning Test)

Doel

Testen van serieel leren en oproepen verbale informatie

Beschrijving

De proefpersoon krijgt vijf keer een lijst van 16 woorden uit vier conceptuele categorieën (fruit, kruiden, kledij en gereedschap). Daarna wordt éénmaal een andere lijst gepresenteerd. De proefpersoon krijgt daarna een herinneringstaak (*free recall*), een herkenningstaak (*recognition*) en een identificeertaak (*category cued recall*).

Semantic Memory Test Battery

Doel

semantische geheugentaak

Beschrijving

Kennis van de proefpersonen omtrent 24 levende dingen en 24 door de mens gemaakte dingen wordt getest op een aantal manieren:

1. categorievlotheid: in één minuut moeten zoveel mogelijk items van beide categorieën gegenereerd worden,
2. benoemen van lijntekeningen van elk van de 48 items,
3. sorteren van 48 tekeningen in verschillende categorieën op 3 niveaus [levend versus door de mens gemaakt; superordinaat versus subordinaat (b.v. dieren vs. vogels), attributieniveau (b.v.: elektrische versus non-elektrische huishoudapparaten, wilde versus tamme dieren)],
4. matchen van woorden en tekeningen,
5. definiërende kenmerken geven van 12 van de 48 items gedurende 1 minuut per item.

Beperkingen van de verschillende geheugen-systemen

• Het sensorisch geheugen

In de studie van Strous et al (9) blijken schizofrene patiënten een gestoord echoïsch geheugen te hebben. De

mogelijkheid om twee tonen (van 100ms), die na elkaar worden aangeboden, (interval van 300ms) te matchen, is gestoord, terwijl de prestatie op een taak waar twee tonen (van 100ms, met al dan niet verschillende toonhoogte) onmiddellijk na elkaar worden aangeboden (interval van 0ms) hetzelfde blijft. Uit onderzoek van

dezelfde groep blijkt dat dit niet te maken heeft met een stoornis van het bijhouden van de informatie, maar met een beperking in de nauwkeurigheid van het coderen van de fysische eigenschappen van de stimulus (10, 11).

Reeds vroeger vond men elektrofysiologische evidentie voor een gestoorde

auditive en visuele sensorische verwerking. Dit blijkt zowel uit experimenten waarin men P50 gating registreert (12) als uit studies met de *backward masking task* (13-5).

• Het werkgeheugen

Eenzijds wijzen bepaalde bevindingen op een normale performantie van het werkgeheugen (3); daarnaast rapporteren sommige auteurs deficits op bepaalde aspecten van het werkgeheugen (16, 17) terwijl nog andere aanzienlijke beperkingen vaststelden op alle maten van het kortetermijngeheugen (KTG) (18). Of het dus enkel om een stoornis van de verbale of de spatiale component gaat, of om een algemene stoornis van het werkgeheugen (19-21), is nog niet helemaal duidelijk.

Verbaal werkgeheugen

Wexler et al (22) stellen vast dat de meeste gestabiliseerde, ambulante, schizofrene patiënten auditief verbale geheugenstoornissen vertonen. Ze gaan dit na aan de hand van de WLRT (*Word List Recall Test*, cf. Tabel 1). De meeste van deze patiënten vertonen echter geen beperkingen op een auditieve non-verbale geheugentest. Hun verbaal geheugendeficit kan dus niet verklaard worden door non-specifieke factoren (algemeen auditief verwerkingsprobleem), gezien hun prestatie op geheugentaken met tonen intact is.

Stirling et al (23) vinden bij een heterogene groep van relatief stabiele chronische schizofrene patiënten een verbaal werkgeugendeficit aan de hand van de *backward digit span task* (gemiddeld 0,75 tot 1,5 SD onder de score van normale proefpersonen). Deze test (Tabel 1) doet beroep op manipulaties van geheugenvoorstellingen van verbale informatie en evalueert zodoende ook het verbaal werkgeheugen. Schizofrene patiënten kunnen minder digits onthouden dan hun eerstegraadsverwanten, die op hun beurt minder goed presteren dan niet-psychiatrische controlepersonen (Figuur 2). Ook Goldberg et al (17) en Beatty et al (18) vinden gelijkaardige resultaten. Dit betekent dat een beperkte prestatie op deze taak geassocieerd blijkt te zijn met de kwetsbaarheid voor schizofrenie en bovendien een waardevolle indicator voor de gevoeligheid voor de aandoening zou kunnen zijn (24).

Spatiaal werkgeheugen

Bevindingen omtrent deficits in spatiaal werkgeheugen zijn verschillende keren gerepliceerd (25):

- Park en Holzman (26) vinden bij een schizofrene populatie een deficit in het bijhouden van statische visuospatiale representaties. Dit leidt men af uit het feit dat schizofrene patiënten slechter presteren op een *delayed response task* dan normale proefpersonen.
- Fleming et al (27) vinden aan de hand van een andere *spatial delayed response task* eveneens een visuospatiaal werkgeugendeficit bij schizofrenen. Hun taak bestaat erin te bepalen of de plaats van vier opgelichte stimuli, dezelfde is als tijdens een eerdere presentatie van die vier lichtjes. Om hiertoe in staat te zijn, moet die locatie in het werkgeheugen accuraat worden bijgehouden.
- Keefe et al (28) stellen vast dat patiënten met schizofrenie significant lager presteren in werkgeugentaken waarin informatie moet bijgehouden worden over korte periodes van 10 tot 20 seconden. Deze studie repliceert eerdere bevindingen van Park en Holzman (29) en Spitzer (30) dat geheugenbeperkingen zelfs beginnen op te treden binnen de 10 seconden na het coderen van visuospatiale informatie.
- In een follow-upstudie (31) wordt vastgesteld dat zowel positieve en negatieve symptomen als beperkingen van het spatiale werkgeheugen verbeterd zijn 4 maanden na een acute psychotische episode. De spatiale deficits normaliseren echter niet. Deze auteurs concluderen uit deze bevindingen dat problemen met het spatiaal werkgeheugen een stabiel teken zijn voor schizofrenie, gezien ze onafhankelijk van de klinische status aanwezig zijn.

• Het langetermijngeheugen

Hoewel er meestal wordt vastgesteld dat het langetermijngeheugen van schizofrene patiënten wordt aangetast, is er tot op heden relatief weinig onderzoek gebeurd naar het effect op de verschillende subsystemen van deze geheugenfunctie. Uit het onderzoek van Tamlyn et al (32) blijkt dat geheugenbeperkingen op lange termijn

verspreid zijn over de verschillende aspecten en soms vrij ernstig zijn.

Semantisch geheugen

Een van de eerste studies is die van Koh et al (33). In deze studie gebruikt men een aantal woorden die in categorieën moesten worden ondergebracht. Een aantal van de woorden horen samen, andere woorden horen nergens bij. Jonge schizofrene patiënten in herstelperiode na een acute episode presteren ongeveer even goed als controleproefpersonen, maar ze gebruiken minder categorieën en plaatsen meer woorden onder één categorie. Hieruit besluiten de auteurs dat het semantische geheugendeficit eerder beperkt was. Het zou gaan om gestoorde codeerprocessen, eerder dan om een beperking in de opslag van semantisch materiaal.

Ook uit de resultaten van Brébion et al (34, 35) blijkt dat schizofrene patiënten tijdens het coderen in mindere mate de semantische eigenschappen van de woorden gebruiken. Ze suggereren dat twee fenomenen betrokken zijn in het codeerdeficit tijdens een verbale geheugentaak bij schizofrene patiënten:

- deficit in de capaciteit om een sequentie te behouden (te wijten aan een afname van de capaciteit van de articulatorische loop van het werkgeheugen (6));
- schizofrene patiënten maken minder gebruik van diepe codering (*deeper encoding*), m.a.w. het verwerken van de semantische eigenschappen van de items en hun organisatie in het geheugen. Gezien oproepen een functie is van de diepte van coderen (36), is dit niet verwonderlijk.

Gold et al (37) tonen zelfs aan dat woordenlijsten, ingedeeld in semantische categorieën, niet beter gereproduceerd worden wanneer ze georganiseerd gepresenteerd worden dan wanneer ze in willekeurige volgorde worden aangeboden. Zelfs wanneer de naam van de categorie wordt gegeven, verbeterde de prestatie niet, wat er op wijst dat informatie niet semantisch gecodeerd wordt.

Uit het onderzoek van McKay et al (38) blijkt eveneens dat het semantisch geheugen gestoord is bij schizofrene

patiënten. In hun studie wordt de *Semantic Memory Test Battery* gebruikt. Uit de analyses van de resultaten op deze taken blijkt duidelijk dat schizofrene patiënten beperkingen vertonen bij semantische geheugentaken. Hun scores zijn bij de meerderheid van de subtesten significant lager dan die van controleproefpersonen, behalve bij het matchen van woorden met tekeningen. Deze vaststelling wordt gesteund door de studies van Cutting en Murphy (39) en Tamlyn et al (32).

Op de semantische woordvlotheidstaak in de studie van Feinstein et al (40), presteren schizofrene patiënten minder goed dan normale controlepersonen. Dit zou kunnen veroorzaakt worden door moeilijkheden bij het oproepen of bij het opslaan en bewaren van de informatie. Indien het gaat om gestoorde oproepingsstrategieën, dan zou *cueing* (op voorhand de categorienaam aanbieden) tot een betere prestatie moeten leiden. Gezien dit niet het geval is, wordt verondersteld dat het semantisch geheugen zelf gedesorganiseerd is (semantische verwarring, begrippen worden op een andere manier met elkaar verbonden). Deze conclusie wordt bevestigd door de bevindingen met een fonologische woordvlotheidstaak: de prestatie van schizofrene patiënten is vergelijkbaar met die van normalen. Dit betekent dat de aard van de informatie, veeleer dan de oproepingstrategie, van belang is bij deze taken.

Episodisch geheugen

Volgens Calev et al (41) is het geheugen voor gebeurtenissen uit het verre verleden niet gestoord, hoewel er soms bij de evaluatie van de voorgeschiedenis van de patiënt bepaalde geheugendefecten tot uiting komen. Vaak worden hiaten vastgesteld in het geheugen voor feiten en gebeurtenissen uit hun eigen levensloop. Het autobiografisch geheugen, geëvalueerd aan de hand van de AMI (*Autobiographical Memory Inventory* (42)) lijkt over het algemeen minder goed dan bij normale proefpersonen, in het bijzonder voor herinneringen uit hun vroege volwassenheid. Dit is meestal de periode waarin de aandoening zich voor het eerst acuut manifesteert. Hierdoor zou het kunnen dat herinneringen minder goed gecodeerd of geconsolideerd werden (40).

Expliciet geheugen

Uit de meeste studies omtrent expliciet geheugen blijkt dat schizofrene patiënten slechter presteren dan normalen op taken die beroep doen op bewuste oproeping van vooraf opgedane ervaringen (43). Deficits bij oproepen (*recall*) worden vaak vastgesteld (44). Deze functie vergt een mnemonische organisatie bij het coderen. Bij een herkenningstaak, wat niet zoveel organisatie vergt, werd enkele decennia geleden geen deficit vastgesteld (33, 45-50). Echter, uit een recente meta-analyse van Aleman et al (1) blijkt dat herkenning wel degelijk gestoord is ($d = 0,64$), maar in mindere mate dan oproeping ($d = 1,20$).

Stirling et al (23) b.v., vinden enige evidentie voor een beperking bij een herkenningstaak. De proefpersonen worden gevraagd om de namen van 5 dieren, 5 fruitsoorten en 5 lichaamsdelen te benoemen en te onthouden. Na elke categorie voegt de proefleider er nog eens 5 andere woorden aan toe die ook moeten bijgehouden worden. Na 5 minuten krijgen de proefpersonen een lijst gepresenteerd met 45 woorden (15 van de proefpersoon, 15 van de proefleider, en 15 nieuwe). Elk van de 45 items moet aangeduid worden als nieuw woord, woord gegenereerd door de proefpersoon of door de proefleider. Uit de resultaten van deze taak kunnen we afleiden dat schizofrene patiënten moeilijkheden hebben om te weten welke woorden ze kort geleden gehoord hebben en welke ze daarvan al dan niet zelf geproduceerd hebben. Het verbale deficit reikt dus verder dan problemen bij oproepen (23).

Huron et al (51) besluiten dat herkenning bij schizofrene patiënten enkel gestoord is wanneer het gaat om bewuste processen. Deze bevindingen worden door Gjerde (52) als volgt verklaard: cognitieve bewerkingen die geen aandacht vragen, die dus meer automatisch zijn, en niet gevoelig aan effecten van bewuste strategieën, blijven normaal functioneren. Op deze manier worden zwakke geheugenprestaties toegeschreven aan stoornissen in informatieverwerkingsprocessen, zoals aandacht en motivatie. Heel wat onderzoekers stellen bij patiënten met schizofrenie een stoornis vast van het herkennen van emoties (53-6). In Hellewell et al (57) b.v., wordt de

verminderde prestatie van schizofrene patiënten, vergeleken met normale controlepersonen, op de *Recognition Memory Test for faces* beschreven. Reeds in 1873 stelde Darwin dat het herkennen van emoties de basisvoorwaarde zijn voor sociale communicatie. Wanneer het herkennen van emoties niet accuraat gebeurt, zorgt dit voor moeilijkheden in de interpersoonlijke relaties (58). Deze beperking lijkt stabiel gedurende de verschillende stadia van de aandoening (59). De beperking lijkt ernstiger te zijn bij het herkennen van negatieve emoties, vergeleken met positieve (60).

Bij het herkennen van gezichten zijn er vier processen betrokken: structurele codering, fysieke analyse, faciale spraak-analyse en analyse van de gezichtsuitdrukking. Volgens heel wat onderzoekers heeft de verzwakking bij schizofrene patiënten te maken met problemen bij de verwerking van gezichten. Schizofrene patiënten focussen namelijk vooral op irrelevante kenmerken van gezichten. Complexe objecten en gezichten worden gefragmenteerd waargenomen; er is een beperking in het vormen van perceptuele gestalten (61, 62). Het is dus vermoedelijk eerder een visueel probleem ("scannen") dan een stoornis van herkenningsprocessen (63). Echter, Schwartz et al (64) vinden geen verband tussen een stoornis van scannen en beperking van gezichts-herkenning.

Impliciet geheugen

Over het algemeen worden weinig beperkingen gevonden bij impliciete geheugentaken. Schwartz et al (43) vinden dat patiënten met schizofrenie een normale verbetering vertonen bij een impliciete categorieproductietaak, vergeleken met een controlegroep. Brébion et al (34, 35) vinden geen significant verschil tussen een groep patiënten en een controlegroep in het aantal te vervolledigen woordstammen op basis van een vooraf geleerde lijst. Volgens hen is het impliciet geheugen niet aangetast. Verschillende onderzoekers (65, 66) stellen eveneens normale priming vast bij schizofrene patiënten. Deze taak bestaat uit het aanvullen van woordstammen. De helft van de woorden komen uit een eerder aangeboden woordenlijst ("oude woorden"); de andere helft zijn "nieuwe woorden". De proefpersonen werden

verzocht de woordstammen aan te vullen met het eerste woord waaraan ze denken, zonder dat er uitdrukkelijk naar de voorafgaande leerfase wordt verwezen. "Oude woorden" zijn normaal gezien gemakkelijker aan te vullen dan "nieuwe". Dit effect vindt men ook bij schizofrene patiënten.

Functionele en anatomische aspecten van geheugenbeperkingen bij schizofrene patiënten

In het onderzoek naar de neurobiologische basis van geheugenbeperkingen lijken zowel de prefrontale cortex als de mediale, temporale gebieden veelbelovende plaatsen te zijn (4). Het werkgeheugen is vooral afhankelijk van de prefrontale gebieden (67), terwijl langetermijngeheugen zich meer in mediale temporale kwab situeert (68). Er is evidentie voor disfunctie in deze beide gebieden bij schizofrene patiënten (69-73). We beperken ons tot het weergeven van enkele algemene bevindingen.

Eerst en vooral blijkt dat een aantal structuren in deze gebieden, waaronder de hippocampus, amygdala en entorhinale cortex een significant volumeverlies vertonen vergeleken met gezonde proefpersonen (74). Volgens Goldberg et al (75) is het volume van het linker anterieure hippocampale gebied gecorrigeerd met scores op verbale geheugentaken. Shenton et al (76) vinden een verband tussen lage scores op verbale geheugentaken en volume in temporale structuren, waaronder de parahippocampale gyrus, en de posterieure superieure temporale gyrus.

Naast structurele veranderingen, vindt men ook functionele afwijkingen in deze gebieden (verlaagde bloeddorstrooming, verlaagd glucosemetabolisme in de hippocampus (77), verandering van de P300-component van ERP (78)). Heckers et al (79) vinden evidentie voor verminderde hippocampale activiteit tijdens *retrieval* van episodisch geheugenmateriaal. De amygdala, hippocampus en entorhinale cortex zijn betrokken in consolidatieprocessen (7, 80, 81).

Vanuit recente studies wordt bovendien steun geleverd voor gebrekkige integratie

in de prefrontale gebieden van schizofrene patiënten (82-5), wat een verklaring kan zijn voor de beperkingen van het werkgeheugen. In het artikel van Andreasen (86) wordt een model uiteengezet waarin de aandoening beschreven wordt als een *misconnection syndrome*, wat betekent dat de coördinatie tussen corticale gebieden en het cerebellum (thalamus) gestoord is. Dit leidt tot een slechte communicatie tussen deze gebieden en uit zich in verschillende aspecten van de mentale activiteit (*cognitive dysmetria*).

Naast fMRI-studies bij mensen, sturen dierstudies eveneens de hypothesevorming over de onderliggende problemen bij geheugenbeperkingen. Uit de studie van Quillfeldt et al (87) blijkt b.v. dat de hippocampus en de amygdala betrokken zijn in bijhouden van informatie gedurende slechts enkele dagen na het verwerven van de informatie; de entorhinale cortex tussen 30 en 60 dagen en de posterieure pariëtale cortex vanaf 2 maanden na het verwerven van het materiaal. Uit andere dierstudies blijkt dat er binnen de prefrontale cortex vermoedelijk meerdere gebieden van het werkgeheugen zijn, georganiseerd in onderscheiden parallelle neuronale netwerken (Tabel 2, Goldman-Rakic & Selemon, 1997).

Het blijkt dus dat men niet één enkel systeem of één enkele disfunctie kan aanduiden als centraal in de pathofysiologie van de aandoening. Het ziet er naar uit dat de symptomen hoofdzakelijk veroorzaakt worden door stoornissen in verschillende hersengebieden. Volgens Gold et al (37) zijn zowel de frontale als de temporale gebieden betrokken in de geheugenbeperkingen van schizofrene patiënten. Het zou kunnen dat het functioneren van de frontale kwab veroorzaakt wordt door afwijkende neuronale activiteit in de temporale kwab.

Relatie met positieve, negatieve en depressieve symptomen

Wat de positieve symptomen betreft, worden soms wel en soms geen verbanden gevonden met geheugenstoornissen (94-7). Volgens Keefe (98) liggen beperkingen in het werkgeheugen (deficit in *reality monitoring*) aan de basis van bepaalde positieve symptomen, waaronder hallucinaties.

Het wordt vaak aangenomen dat beperkingen in het werkgeheugen beïnvloed worden door negatieve symptomen. Andere auteurs keren ook hier de causaliteit om (99). Volgens Green (100) en Keefe (98) is er een duidelijke impact van werkgeheugen deficits op negatieve symptomen. Patiënten zijn vlugger afgeleid van belangrijke stimuli, waardoor irrelevante informatie meer op de voorgrond komt te staan. Dit heeft uiteraard een impact op interpersoonlijke relaties (sociale terugtrekking).

Volgens Brébion et al (34, 35) zijn de verbanden tussen de ernst van depressieve symptomen en geheugen die bij depressieve patiënten worden vastgesteld (101) ook aanwezig bij schizofrene patiënten. Deze hypothese heeft implicaties naar de behandeling toe. Volgens Brébion et al (34, 35) is het mogelijk dat antidepressiva een alternatieve vorm van medicatie betekenen voor het behandelen van geheugenstoornissen.

Naast een correlatie met depressieve symptomen, vindt men meestal ook een verband met negatieve symptomen (1, 82, 94, 102-4). Brébion et al (34, 35) suggereren echter dat het verband in vroegere studies vertekend kan zijn door de aanwezigheid van niet-uitgesproken depressieve symptomen.

Tabel 2: Parallele neuronale netwerken in de prefrontale cortex, tussenkomen in het werkgeheugen in diermodellen (84, 88-93).

Visuospatiale verwerking	Dorsolaterale prefrontale oppervlak
Verwerking van kenmerken van objecten en gezichten	Laterale en inferieure prefrontale gebieden
Semantisch oproepen en coderen, andere verbale processen	Diepere insula en anterieur prefrontaal gebied

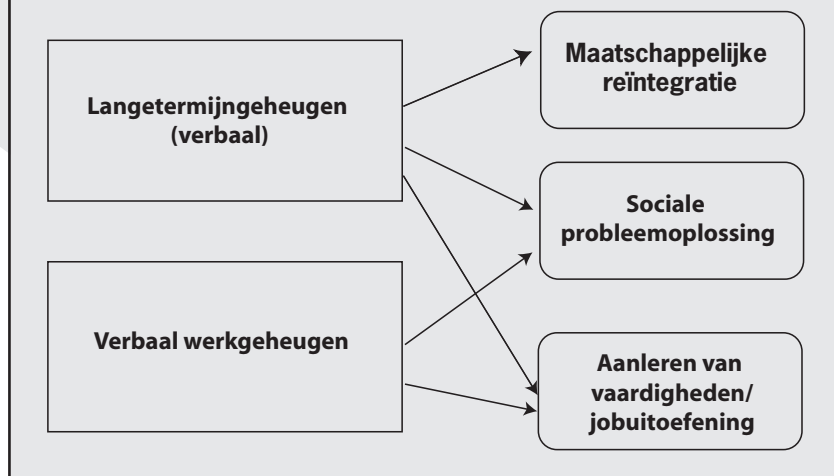
Implicaties

Onderzoek naar deficits in het geheugen bij schizofrene patiënten levert interessante informatie op, zowel voor het begrijpen van de onderliggende cerebrale stoornis als voor de (gedeeltelijke) verklaring van andere cognitieve beperkingen die geassocieerd zijn met deze aandoening (24). Gezien het werkgeheugen betrokken is in een breed gamma van cognitieve functies, en gezien geheugenbeperkingen niet enkel optreden tijdens de eerste acute episode, maar stabiel blijven in het verloop van de aandoening (1, 105), is het niet verwonderlijk dat geheugenbeperkingen voor aanzienlijke problemen kunnen zorgen in het dagelijkse leven van de patiënt. Daarnaast worden afwijkingen in het geheugen soms beschouwd als potentiële indicatoren voor de kwetsbaarheid voor schizofrenie bij verwanten van patiënten (106, 107).

• Psychosociale en functionele outcome

In Green et al (100) wordt een overzicht gegeven van de impact van neurocognitieve beperkingen op *outcome* bij schizofrene patiënten (Figuur 3). Stoornissen van het verbaal werkgeheugen (coderen, oproepen, herkennen) worden geassocieerd met lager psychosociaal functioneren, o.a. lagere levenskwaliteit (108) en trager aanleren van vaardigheden (109). Daarnaast blijkt dat patiënten die moeilijkheden hebben met oproepings- en herkenningstaken ook moeilijkheden hebben met een succesvolle sociale en maatschappelijke reïntegratie (110, 111). Naast psychosociaal functioneren, is jobuitoefening een belangrijk probleem bij schizofrene patiënten. Zelfs wanneer de acute psychotische symptomen onder controle zijn, blijft de professionele reïntegratie van patiënten vaak beperkt (112-4). Bryson et al (115) vonden een significant verband tussen prestaties op verbale geheugentaken en de globale werkprestatie. Reeds vroeger werden verbanden vastgesteld tussen score op de *Wechsler Memory Scale* (WMS-r) en het aanleren van nieuwe vaardigheden (109). Aangezien dit nagenoeg voor elke job vereist is, kunnen we aannemen dat het verbaal geheugen geassocieerd wordt met werkperformantie.

Figuur 3: Voorspelling van de functionele outcome aan de hand van prestatie op verbale geheugentaken (100).



• Behandelingsstrategie

Geheugenbeperkingen werden tot nu toe nog niet beschouwd als een belangrijk kenmerk van het schizofrene ziektebeeld en zodoende onvoldoende in rekening gebracht bij de behandeling van schizofrene patiënten. De aanzienlijke geheugenbeperkingen hebben een impact op behandeling en rehabilitatie. Het is b.v. mogelijk dat de behandeling weinig succesvol is omwille van de specifieke beperkingen van het expliciet geheugen (b.v.: patiënten "vergeten" vaak hun medicatie in te nemen). Het gevoel bij de patiënt van voortdurend falen leidt in sommige gevallen tot verlies van zelfwaardergevoel en motivatie en bovendien tot kleinere inzet van de hulpverleners (116). Geheugenbeperkingen zijn dus een belemmerende factor voor efficiënte rehabilitatie (117), die in rekening moeten worden gebracht bij het ontwikkelen van behandelingsstrategieën (115).

Het geheugen en antipsychotica

• De klassieke neuroleptica

De therapeutische effecten van klassieke neuroleptica situeren zich vooral op vlak van positieve symptomen, door blokkade van D₂-receptoren in de mesolimbische dopaminebanen. Deze conventionele antipsychotica hebben minder impact op negatieve symptomen, stemmingschommelingen en cognitieve beperkingen (118, 119). Uit de studie van Castner et al (120) blijkt dat geheugenproblemen veroorzaakt door blokkade van de D₂-receptoren, kunnen verbeterd worden door het

toedienen van een kleine hoeveelheid D₁-agonisten.

Klassieke neuroleptica veroorzaken bovendien niet zelden extrapiramidale bijwerkingen. Een groot aantal patiënten nemen anticholinerge medicatie om deze neveneffecten van de medicatie onder controle te houden. Echter, geheugenfuncties worden aangetast door anticholinerge effecten van anticholinerge medicatie (121-4). Vooral werkgeheugen lijkt gevoelig voor de anticholinergica; langetermijngeheugen blijft intact (125). Het gaat dus vooral om een effect op codeerprocessen; het oproepen van informatie opgeslagen vóór het gebruik van de medicatie is niet aangetast (126). Door deze bevindingen rijst de hypothese dat de anticholinerge effecten, die inherent zijn aan sommige antipsychotica, eveneens een rol spelen in geheugenbeperkingen. De bevindingen met chlorpromazine en thioridazine (beide met sterke anticholinerge effecten) bevestigen deze hypothese (127). Geheugenbeperkingen kunnen dus deels veroorzaakt worden door de anticholinerge effecten van antipsychotica.

• De nieuwere antipsychotica

De nieuwe generatie antipsychotica blokkeren, naast D₂-receptoren, ook 5-HT_{2A}-receptoren. Hierdoor veroorzaken ze minder extrapiramidale nevenwerkingen vergeleken met de klassieke neuroleptica, waardoor het vaak niet nodig is om bijkomende anticholinerge medicatie toe te dienen (125, 128, 129). Bovendien verbetert de dopamineactiviteit in het mesocorticaal systeem door het specifiek

Tabel 3: Overzicht van de effecten van clozapine, risperidone en olanzapine op het cognitief functioneren.**Effect van clozapine****Verbaal werkgeheugen**

Hagger et al (1983)	ACTT	Geen verbetering
Lee et al (1994)	ACTT	Geen verbetering
Grace et al (1996)	Digit Span (backward)	Verbetering
Galletly et al (1997)	ACTT	Verbetering

Verbaal leren en geheugen

Goldberg et al (1983)	WMS-r Paired associates	Geen verbetering
Hagger et al (1993)	VLL-IR/VLL-DR	Verbetering
Lee et al (1994)		
Daniel et al (1996)	WMS	Geen verbetering
Grace et al (1996)	Vijfwoordenlijst	Verbetering
	Onmiddellijke herinnering	Geen verbetering
	Uitgestelde herinnering	Verbetering
Hoff et al (1996)	Associatief leren	Geen verbetering
	CVLT	Verbetering

Visueel leren en geheugen

Goldberg et al (1993)	WMS-r Visual reproduction	Achteruitgang
	Gezichtsherkenning	Geen verbetering
Buchanan et al (1994)	Mooney Faces	Verbetering
Hoff et al (1996)	Benton Visual Retention	Achteruitgang
	WMS-r visual reproduction	Geen verbetering
Daniel et al (1996)	Rey complex figure	Geen verbetering
Grace et al (1996)	Rey complex figure	Verbetering
Fuji et al (1997)	WAIS-r figuur leggen	Geen verbetering
	WAIS-r blokpatronen	Geen verbetering
Galletly et al (1997)	WAIS-r blokpatronen	Verbetering
Lindenmayer et al (1998)	Pattern memory test	Geen verbetering

Effect van risperidone**Werkgeheugen**

McGurk et al (1996)	Spatiale werkgeheugentaak	Verbetering
Green et al (1997)	Digit span distractability	Verbetering
Rossi et al (1997)	WAIS-r Digit span backward	Verbetering
Meltzer et al (in prep)	ACTT	Verbetering

Verbaal leren en geheugen

Stipp & Lussier (1996)	Word pairs	Geen verbetering
	Word stem priming	Verbetering
Kern et al (1999)	CVLT	Verbetering
Meltzer et al (in prep)	List learning	Geen verbetering

Effect van olanzapine**Werkgeheugen**

Meltzer & McGurk (1999)	ACTT	Geen verbetering
	Spatial working memory test	Geen verbetering

Verbaal leren en geheugen

Meltzer & McGurk (1999)	CVLT	Verbetering
-------------------------	------	-------------

Visueel leren en geheugen

Meltzer & McGurk (1999)	WMS-r	Geen verbetering
-------------------------	-------	------------------

effect van 5-HT_{2A}. Hierdoor creëren ze de verwachting een gunstige invloed uit te oefenen op een aantal cognitieve functies, waaronder het geheugen.

In elk van drie studies die het effect van risperidone op verbaal werkgeheugen evalueren, wordt een verbetering vastgesteld na behandeling met risperidone (110, 111, 130-2). Daarnaast gingen McGurk et al (132) het effect van risperidone op spatiaal werkgeheugen na en stellen een verbetering vast na risperidonebehandeling. Op het vlak van langetermijngeheugen (geëvalueerd aan de hand van de CVLT), vinden Harvey et al (133) langdurige verbeteringen (1 jaar) bij schizofrene patiënten die behandeld worden met risperidone, vergeleken met een haloperidolbehandeling. In een aantal studies komt tot uiting dat clozapine een positieve invloed heeft op "oproepen". Werkgeheugen verbetert meestal niet in studies met clozapine.

Meltzer en McGurk publiceerden in 1999 een overzicht van de effecten van clozapine, risperidone en olanzapine op het cognitief functioneren (134). In tabel 3

wordt de evidentie betreffende het geheugen samengevat.

De vastgestelde verbeteringen zijn uiteraard een stimulans om het gebruik van atypische antipsychotica uit te breiden (135).

Besluit

Tot voor kort werd de aandacht vooral gericht op de positieve en negatieve symptomen van schizofrenie. Gedurende de laatste 20 jaar vindt men steeds meer gegevens die wijzen in de richting van neurocognitieve disfuncties bij schizofrene patiënten. Hoewel Kraepelin en Bleuler aannamen dat geheugenfuncties relatief intact bleven, kunnen we nu in elk geval besluiten dat er aanzienlijke geheugenbeperkingen aanwezig zijn (1). In dit artikel wordt de evidentie voor uitvallen per geheugensysteem besproken. We kunnen aannemen dat de beperkingen het grootst zijn in de volgende vier systemen: sensorisch geheugen, werkgeheugen (zowel verbaal als spatiaal), semantisch geheugen en expliciet geheugen (*recall*). Uit het *New York High-Risk Project* (136) blijkt dat er reeds geheugenbeperkingen

aanwezig zijn bij mensen die een verhoogd risico hebben om schizofrenie te ontwikkelen.

Deze bevindingen worden gesteund door neurobiologisch onderzoek, waarmee men verschillende structurele en functionele hersenafwijkingen aan het licht brengt bij schizofrene patiënten, vooral in de prefrontale cortex en de mediale temporale gebieden, die respectievelijk geassocieerd worden met het werkgeheugen en het langetermijngeheugen.

Naast theoretisch belang heeft onderzoek naar geheugenbeperkingen ook gevolgen voor de klinische praktijk. Gezien geheugenbeperkingen relatief stabiel blijven gedurende het verloop van de aandoening, is het uiteraard aangewezen om rekening te houden met de impact van eventuele geheugendeficits tijdens de behandeling en rehabilitatie van schizofrene patiënten. Bovendien blijkt uit recent farmacologisch onderzoek dat bepaalde nieuwe antipsychotische medicatie een positief effect heeft op cognitieve functies, tot hertoe het meest duidelijk op het werkgeheugen en verbaal leren (110, 130, 133, 137).

Referenties

1. Aleman A, Hijman R, de Haan EHF, Kahn RS. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry* 1999;156:1358-66.
2. Bilder RM, Golkman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, Pappadopoulos E, Willson DF, Alvir JM, Woerner MG, Geisler S, Kane JM, Lieberman JA. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *American Journal of Psychiatry* 2000;157(4):549-59.
3. McKenna PJ, Tamlyn D, Lund CE, Mortimer AM, Hammond S, Baddeley AD. Amnesic syndrome in schizophrenia. *Psychological Medicine* 1990;20:967-72.
4. D'Haenens G, De Hert M, Peuskens J, Sabbe B, Van Gool D, Meire I. Het geheugen: Een overzicht van de verschillende systemen en processen. *Neuron* 2001;6(5) Suppl:S1-S8.
5. Atkinson RC & Shiffrin RM. Human memory: A proposed system and its control processes. *KW Spence (ed), The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory (Vol. 2)*. New York: Academic Press; 1968. p. 89-195.
6. Baddeley A. *Working Memory*. Oxford: Clarendon Press; 1986.
7. Squire LR. Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev* 1992;99:143-45.
8. Stinissen J. Leuven, Belgium: Department of Psychology, University of Leuven; 1975.
9. Strous RD, Cowan N, Ritter W, Javitt DC. Auditory sensory (echoic) memory dysfunction in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1995;152:1517-9.
10. Javitt DC, Strous RD, Cowan N, Grochowski S, Ritter W. Impaired precision, but normal retention, of auditory sensory ("echoic") memory information in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 1997;106(2):315-24.
11. March L, Cienfuegos A, Goldbloom L, Cowan N, Ritter W, Javitt DC. Normal time course of auditory recognition in schizophrenia, despite impaired precision of the auditory sensory ("echoic") memory code. *Journal of Abnormal Psychology* 1999;108(1):69-75.
12. Siegel C, Waldo M, Mizner G, Adler LE, Freedman R. Deficits in sensory gating in schizophrenic patients and their relatives. Evidence obtained with auditory evoked responses. *Archives of General Psychiatry* 1984;41(6):607-12.
13. Braff DL. Impaired speed of information processing in non-medicated schizotypal patients. *Schizophrenia Bulletin* 1981;7:499-508.
14. Saccuzzo DP & Braff DL. Early information processing deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1981;38:175-9.
15. Knight R. Specifying cognitive deficiencies in premonitory schizophrenics. *Progress in Experimental Personality and Psychopathology Research* 1992;15:252-89.
16. Manschreck TC, Maher BA, Rosenthal JE, Berner J. Reduced primacy and related features in schizophrenia. *Schizoph Res* 1991;5(1):35-41.
17. Goldberg TE, Berman KF, Randolph C, Gold JM, Weinberger DR. Isolating the mnemonic component in spatial delayed response: A controlled PET 15 O-labeled water regional cerebral blood flow study in normal humans. *Neuroimage* 1993;3:69-78.
18. Beatty WW, Jovic Z, Monson N, Staton RD. Memory and frontal lobe dysfunction in schizophrenia and schizoaffective disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1993;181:448-53.
19. Gold JM & Weinberger DR. Cognitive deficits and the neurobiology of schizophrenia. *Current Opinion in Neurobiology* 1995;5:225-30.
20. Goldberg TE & Weinberger DR. Probing prefrontal function in schizophrenia with neuropsychological paradigms. *Schizophrenia Bulletin* 1988;14:179-83.
21. Goldman-Rakic PS. Working memory dysfunction in schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 1994;6:348-57.
22. Wexler BE, Stevens AA, Bowers AA, Sernyak MJ, Goldman-Rakic PS. Word and tone working memory deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1998;55:1093-6.
23. Stirling JD, Hellewell JSE, Hewitt J. Verbal memory impairment in schizophrenia: no sparing of short-term recall. *Schizophrenia Research* 1997;25:85-95.
24. Conklin HM, Curtis CE, Katsanis J, Iacono WG. Verbal working memory impairment in schizophrenia patients and their first-degree relatives: evidence from the digit span task. *American Journal of Psychiatry* 2000;157:275-7.
25. McDowell JE & Clementz BA. Ocular-motor delayed response task performance among schizophrenia patients. *Neuropsychobiology* 1996;34:67-71.
26. Park S & Holzman PS. Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Archives of General Psychiatry* 1992;49:975-81.
27. Fleming K, Goldberg TE, Binks S, Randolph C, Gold JM, Weinberger DR. Visuospatial Working memory in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry* 1997;41:43-9.
28. Keefe RSE, Lees-Roitman SE, Dupre RL. Performance of patients with schizophrenia on a pen and paper visuospatial working memory task with short delay. *Schizophrenia Research* 1997;26:9-14.
29. Park S & Holzman PS. Association of working memory deficit and eye tracking dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1993;11:55-61.
30. Spitzer M. The psychopathology, neuropsychology, and neurobiology of associative and working memory in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993;243:57-70.
31. Park S, Puschel J, Sauter BH, Rentsch M, Hell D. Spatial working memory deficits and clinical symptoms in schizophrenia: a 4-month follow-up study. *Biological Psychiatry* 1999;46(3):392-400.
32. Tamlyn D, McKenna PJ, Mortimer AM, Lund CE, Hammond S, Baddeley AD. Memory impairment in schizophrenia: Its extent, affiliations and neuropsychological character. *Psychological Medicine* 1992;22:101-15.
33. Koh SD & Peterson RA. Encoding orientation and the remembering of schizophrenic young adults. *Journal of Abnormal Psychology* 1978;87:303-13.
34. Brébion G, Amador X, Smith MJ, Gorman JM. Mechanisms underlying memory impairment in schizophrenia. *Psychological Medicine* 1997;27:383-93.
35. Brébion G, Smith MJ, Amador X, Malaspina D, Gorman JM. Clinical correlates of memory in schizophrenia: differential links between depression, positive and negative symptoms, and two types of memory impairment. *American Journal of Psychiatry* 1997;154(11):1538-43.
36. Craik FIM & Lockhart RS. Levels of processing: A framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior* 1972;11:671-84.
37. Gold JM, Randolph C, Carpenter CJ, Goldberg TE, Weinberger DR. Forms of memory failure in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 1992;101(3).
38. McKay AP, McKenna PJ, Bentham P, Mortimer AM, Holbery A, Hodges JR. Semantic memory is impaired in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 1996;39:929-37.
39. Cutting J & Murphy D. Schizophrenic thought disorder; 1988.
40. Feinstein A, Goldberg TE, Nowlin B, Weinberger DR. Types and characteristics of remote memory impairment in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1998;30:155-63.
41. Calev A, Berlin H, Lerer B. Remote and recent memory in long-hospitalized chronic schizophrenics. *Biological Psychiatry* 1987;22:72-85.
42. Kopelman MD, Wilson BA, Baddeley AD. *Autobiographical Memory Inventory*. Bury St. Edmunds, UK: Thames Valley Test Company; 1990.
43. Schwartz BL, Rosse RB, Deutsch SI. Toward a Neuropsychology of memory in schizophrenia. *Psychopharmacology Bulletin* 1992;28:341-51.
44. Kintsch W. Models for free recall and recognition. *DA Norman (ed), Models of human memory*. New York: Academic Press; 1970. p. 331-73.
45. Bauman E. Schizophrenic short-term memory: A deficit in subjective organization. *Canadian Journal of Behavioral Science* 1971;3:55-65.
46. Bauman E & Murray DJ. Recognition versus recall in schizophrenia. *Canadian Journal of Psychology* 1968;22:18-25.
47. Johnson JH, Klinger DE, Williams TA. Recognition in episodic long-term memory in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychology* 1977;33:643-7.
48. Koh SD, Grinker RR, Maruszcz TZ, Forman PL. Affective memory and schizophrenic anhedonia. *Schizophrenia Bulletin* 1981;7:292-307.
49. Koh SD, Kayton L, Bery R. Mnemonic organization in young nonpsychotic schizophrenics. *Journal of Abnormal Psychology* 1973;81:299-310.
50. Nachmani G & Cohen BC. Recall and recognition free learning in schizophrenics. *Journal of Abnormal Psychology* 1969;74:511-6.
51. Huron C, Danion JM, Giacomoni F, Grangé D, Robert P, Rizzo L. Impairment of recognition memory with, but not without, conscious recollection in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1995;152(12):1737-42.
52. Gjerde PF. Attentional capacity dysfunction and arousal in schizophrenia. *Psychology Bulletin* 1983;93:57-72.
53. Aggleton JP & Shaw C. Amnesia and recognition memory: a re-analysis of psychometric data. *Neuropsychologia* 1996;34(1):51-62.
54. Borod JC, Martin CC, Alpert M, Brozgold A, Welkowitz J. Perception of facial emotion in schizophrenic and right brain-damaged patients. *Journal of Nervous and Mental Disorder* 1993;181:494-501.
55. Heimberg C, Gur RE, Erwin RJ, Shtasel DL, Gur RC. Facial emotion discrimination: III. Behavioral findings in schizophrenia. *Psychiatry Research* 1992;42:253-65.
56. Gaebel W & Wolwer W. Facial expression and emotional face recognition in schizophrenia and depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992;242:46-52.
57. Hellewell JSE, Connell J, Deakin JFW. Affect judgement and facial recognition memory in schizophrenia. *Psychopathology* 1994;27:255-61.
58. Feinberg TE, Rifkin A, Schaffer C, Walker E. Facial discrimination and emotional recognition in schizophrenia and affective disorders. *Archives of General Psychiatry* 1986;43:276-9.
59. Addington J & Addington D. Facial affect recognition and information processing in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research* 1998;32:171-81.
60. Novic J, Luchins DJ, Perlone R. Facial affect recognition in schizophrenia - is there a differential deficit? *British Journal of Psychiatry* 1984;144:533-7.
61. Frith CD, Stevens M, Johnstone EC, et al. Integration of schematic faces and other complex objects in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disorder* 1983;171:34-9.
62. John CH & Hemsley DR. Gestalt perception in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992;241:215-21.
63. Williams LM, Loughland CM, Gordon E, Davidson D. Visual scanpaths in schizophrenia: is there a deficit in face recognition? *Schizophrenia Research* 1999;40(3):189-99.
64. Schwartz BL, Rosse RB, Johre S, Deutsch SI. Visual scanning of facial expressions in schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 1999;11(1):103-6.
65. Clare L, McKenna PJ, Mortimer AM, Baddeley AD. Memory in schizophrenia: what is impaired and what is preserved? *Neuropsychologia* 1993;31(11):1225-41.

66. Gras-Vincedon A, Danion JM, Grange D, Bilik M, Willard-Schroeder D, Sichel JP, Singer L. Explicit memory, repetition priming and cognitive skill learning in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1994;13:117-26.
67. Goldman-Rakic PS & Selemon LD. Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1997;23(3):437-58.
68. Squire LR & Knowlton BJ. The medial temporal lobe, the hippocampus, and the memory systems of the brain. MS Gazzaniga (ed), *The new cognitive neurosciences*. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press; 2000. p. 765-79.
69. Weinberger DR, Faith Berman K, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1986;43:114-24.
70. Brown R, Colter N, Corsellis J, Crow TJ, Frith D, Jagoe R. Postmortem evidence of structural brain changes in schizophrenia: Difference in brain weight, temporal horn area, and parahippocampal gyrus compared with affective disorder. *Archives of General Psychiatry* 1986;43:36-42.
71. Jeste DV & Lohr JB. Hippocampal pathologic findings in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1989;48:1019-24.
72. Bogerts B, Ashtari M, Degreef G, Alvir JM, Bilder RM, Liberman JA. Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia. *Psychiatry Research* 1990;35:1-13.
73. Suddath RL, Christison GW, Fuller-Torrey E & Weinberger DR. Cerebral anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N Engl J Med* 1990;322(12):789-94.
74. Nelson MD, Saykin AJ, Flahman LA, Riordan HJ. Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Archives of General Psychiatry* 1998;55:433-40.
75. Goldberg TE, Torrey EF, Berman KF, et al. Relations between neuropsychological performance and brain morphological and physiological measures in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Psychiatry Research* 1994;55:51-61.
76. Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study. *N Engl J Med* 1992;327:604-12.
77. Tamminga CA, Thaker GK, Buchanan R, et al. Limbic system abnormalities identified in schizophrenia using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose and neocortical alterations with deficit syndrome. *Archives of General Psychiatry* 1992;49:522-30.
78. Pritchard WS. Cognitive event-related potential correlates of schizophrenia. *Psychological Bulletin* 1986;100:43-66.
79. Heckers S, Rauch SL, Goff D, Savage CR, Schacter DL, Fischman AJ, Alpert NM. Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. *Nat Neurosci* 1998;1(4):318-23.
80. Hijman R. Memory processes and memory systems: fractionation of human memory. *Neuroscience Res Commun* 1996;19:189-96.
81. Izquierdo I & Medina JH. Role of the amygdala, hippocampus and entorhinal cortex in memory consolidation and expression. *Braz J Med Biol Res* 1993;26(6):573-89.
82. Andreasen NC, Rezaei K, Alliger R, Swayze VWFM, Kirchner P, Cohen G, O'Leary DS. Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1992;49:943-58.
83. Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Hirsch SR, Jones T, Frackowiak RSJ. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 1992;160:179-86.
84. Goldberg TE, Berman KF, Randolph C, Gold JM, Weinberger DR. Isolating the mnemonic component in spatial delayed response: A controlled PET 15 O-labeled water regional cerebral blood flow study in normal humans. *Neuroimage* 1996;3:69-78.
85. Weinberger DR, Mattay V, Callicott J, Kofler K, Santha A, van Gelderen P, Dujn J, Moonen C, Frank J. fMRI applications in schizophrenia research. *Neuroimage* 1996;4:S118-S126.
86. Andreasen NC. A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phre" as schizencephaly. *Archives of General Psychiatry* 1999;56:781-7.
87. Quilfeldt JA, Zanatta MS, Schmitz PK, Quevedo J, Schaeffer E, Lima JB, Medina JH, Izquierdo I. Different brain areas are involved in memory expression at different times from training. *Neurobiology of Learning and Memory* 1996;66(2):97-101.
88. Gold JM, Berman KF, Moore E, Weinberger DR. PET validation and clinical application of a novel prefrontal task. *Neuropsychology* 1996;10:3-10.
89. Owen AM, Evans AC, Petrides M. Evidence for a two-stage model of spatial working memory processing within the lateral frontal cortex: A positron emission tomography study. *Cerebral Cortex* 1996;6:31-8.
90. Sweeney JA, Mintun MA, Kwee BS, Wiseman MB, Brown DL, Rosenberg DR, Carl JR. Positron emission tomography study of voluntary saccadic eye movements and spatial working memory. *Journal of Neurophysiology* 1996;75:454-68.
91. Courtney SM, Ungerleider LG, Keil K, Haxby JV. Object and spatial visual working memory activate separate neural systems in human cortex. *Cerebral Cortex* 1996;6:39-49.
92. Fiez JA, Raife EA, Balota DA, Schwartz JP, Raichle ME, Petersen SE. A positron emission tomography study of the short-term maintenance of verbal information. *Journal of Neuroscience* 1996;6:808-22.
93. Price CJ, Wise RJS, Frackowiak RSJ. Demonstrating the implicit processing of visually presented words and pseudowords. *Cerebral Cortex* 1996;6:62-9.
94. Addington J, Addington D, Maticka-Tyndale E. Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1991;5:123-34.
95. Green M & Walker E. Neuropsychological performance and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 1985;94:460-9.
96. Harvey PD, Earle-Boyer EA, Wielgus MS, Levinson JC. Encoding, memory and thought disorder in schizophrenia and mania. *Schizophrenia Bulletin* 1986;2:252-61.
97. Schroder J, Tittel A, Stockert A, Karr M. Memory deficit in subsyndromes of chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1996;21:19-26.
98. Keefe RSE (2000). Working memory dysfunction and its relevance to schizophrenia (pp. 16-50).
99. Granholm E, Asarnow RF, Sarkin AJ, Dykes KL. Pupillary responses index cognitive resource limitations. *Psychophysiology* 1996;33:457-61.
100. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry* 1996;153:321-30.
101. Smith MJ, Brébion G, Banquet JP, Allilaire J-F. Experimental evidence for two dimensions of cognitive disorders in depressives. *Journal of Psychiatric Research* 1994;28:401-11.
102. Braff DL, Heaton R, 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.
103. Liddle PF. Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction. *Psychological Medicine* 1987;17:49-57.
104. Liddle PF & Morris DL. Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *British Journal of Psychiatry* 1991;158:340-5.
105. Landro NI. Memory function in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1994;90(Suppl. 384):87-94.
106. Faraone SV, Seidman LJ, Kremen WS, Pepple JR, Lyons MJ, Tsuang MT. Neuropsychological functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: a diagnostic efficiency analysis. *Journal of Abnormal Psychology* 1995;104(2):286-304.
107. Lyons MJ, Toomey R, Seidman LJ, Kremen WS, Faraone SV, Tsuang MT. Verbal learning and memory in relatives of schizophrenics: preliminary findings. *Biological Psychiatry* 1995;37(10):750-3.
108. Buchanan RW, Holstein C, Brier A. The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biological Psychiatry* 1994;36:717-25.
109. Mueser K, Bellack A, Douglas M, Wade J. Prediction of social skills acquisition in schizophrenic and affective disorder patients from memory and symptomatology. *Psychiatry Research* 1991;37:281-96.
110. Green MF, Marshall BD, Wirshing WC, Ames D, Marder SR, McGurk S, Kern RS, Mintz J. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *American Journal of Psychiatry* 1997;154:799-804.
111. Green MF, Nuechterlein KH, Breitmeyer B. Backward masking performance in unaffected siblings of schizophrenia patients: evidence for a vulnerability indicator. *Archives of General Psychiatry* 1997;54:465-72.
112. Carpenter WT & Heinrichs DW. Early intervention, time-limited, targeted pharmacotherapy of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1983;9:533-42.
113. Carone B, Harrow M, Westermeyer J. Post-hospital course and outcome in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1991;48:247-53.
114. Hogarty G, Anderson C, Reiss D. Family psychoeducation, social skills training, and maintenance chemotherapy in the after-care treatment of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1986;43:633-42.
115. Bryson G, Bell MD, Kaplan E, Greig T. The functional consequences of memory impairments on initial work performance in people with schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1998;186:610-5.
116. O'Carroll RE, Russells HH, Lawrie SM, Johnstone EC. Errorless learning and the cognitive rehabilitation of memory-impaired schizophrenic patients. *Psychological Medicine* 1999;29:105-12.
117. Michel L, Danion JM, Grangé D, Sandner G. Cognitive skill learning and schizophrenia: implications for cognitive remediation. *Neuropsychology* 1998;12(4):590-9.
118. Medalia A, Gold JM, Merriam A. The effects of neuroleptics on neuropsychological test results of schizophrenics. *Archives of Clinical Neuropsychology* 1988;3:249-71.
119. Spohn HE & Strauss ME. Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive function in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 1989;98:367-80.
120. Castner SA, Williams GV, Goldman-Rakic PS. Reversal of antipsychotic-induced working memory deficits by short-term dopamine D1 receptor stimulation. *Science* 2000;287:2020-2.
121. King DJ. The effect of neuroleptics on cognitive and psychomotor function/ A preliminary study in healthy volunteers. *British Journal of Psychiatry* 1990;157:799-811.
122. Goldberg TE & Gold JM. Neurocognitive functioning in patients with schizophrenia. FE Bloom & DJ Kupfer (Eds.), *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press; 1995. p. 1245-57.
123. Hitri A, Craft RB, Fallon F, Sehti R, Sinha D. Serum neuroleptic and anticholinergic activity in relationship to cognitive toxicity of antiparkinsonian agents in schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull* 1987;23:33-7.

124. Fennig S, Levine Y, Naisberg S, Elizur A. The effects of trihexyphenidyl (Artane) on memory in schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1986;11:71-8.
125. Tune LE, Strauss ME, Lew MF, Breitlinger E, Coyle JT. Serum levels of anticholinergic drugs and impaired recent memory in chronic schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry* 1982;139:1460-2.
126. Keefe RSE, Silva SG, Perkins DO, Leiber JA. The effect of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: A review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin* 1999;25:201-22.
127. Eitan N, Levin Y, Ben-Artzi E, Levy A, Neumann M. Effects of antipsychotic drugs on memory functions of schizophrenic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1992;85:74-6.
128. Sweeney JA, Keilp JG, Haas GL, Hill JWPJ. Relationship between medication treatments and neuropsychological test performance in schizophrenia. *Psychiatry Research* 1991;37:297-308.
129. Perlick D, Stastny P, Katz J, Mayer M, Mattis S. Memory deficits and anticholinergic levels in chronic schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1986;143(2):230-2.
130. 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.
131. Meltzer HY, Lee M, McGurk SR. Effects of risperidone on cognitive function in schizophrenic patients. In Preparation.
132. McGurk SR, Green MF, Wirshing WC, Ames D, Marshall BD, Marder MD, Mintz J. The effects of risperidone versus haloperidol on cognitive functioning in treatment-resistant schizophrenia: The Trail Making Test. *CNS Spectrums* 1997;2:60-4.
133. Harvey PD, Lyons BE, Mahmoud R. Long-term cognitive effects of risperidone. *Schizophrenia Research* 2000;41(1):200-1.
134. Meltzer HY & McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1999;25(2):233-55.
135. Meltzer HY, Thompson PA, Lee MA, Ranjan R. Neuropsychologic deficits in schizophrenia. Relation to social function and effect of antipsychotic drug treatment. *Neuropsychopharmacology* 1996;14(3S), 27S-33S.
136. Erlenmeyer Kimling L, Rock D, Roberts SA, Janal M, Kestenbaum C, Cornblatt B, Adamo UH, Gottesman II. Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychosis: the New York high-risk project. *American Journal of Psychiatry* 2000;157(9):1416-22.
137. Kern RS, Green M F, Marshall BD, Wirshing WC, Wirshing D, McGurk S, Marder SR, Mintz J, Altshuler L (1998). Risperidone vs haloperidol on secondary memory: can newer medications enhance learning? Unpublished Data.