

# De cognitieve beperkingen van schizofrene patiënten: een duurzaam kenmerk van hun aandoening

Marc De Hert, Jozef Peuskens, Greta D'Haenens,  
Jozef Hulselmans, Firmin Janssen, Inge Meire



## Inleiding

Vermindering van de cognitieve mogelijkheden bij schizofrene patiënten is geen recente bevinding. Reeds Kraepelin (1, 2) zag overeenkomsten tussen de zware mentale deterioratie van dementerende patiënten en het cognitieve deficit van patiënten die lijden aan schizofrenie. Aanvankelijk beschouwde hij schizofrenie ondermeer daarom als een voortijdig optredende vorm van dementie (“*dementia praecox*”). Deze cognitieve disfuncties werden later herhaaldelijk aangetoond bij schizofrene patiënten, maar doorgaans werden ze beschouwd als secundaire symptomen, uitgelokt door de positieve symptomen (wanen, hallucinaties, incoherentie) van de aandoening of door de nadelige gevolgen van het leven in een instelling (3). Deze nadruk op positieve symptomen verdween toen tijdens de jaren 1980 de interesse voor de negatieve symptomen (affectieve vervlakking, sociaal terugtrekken, apathie, initiatiefverlies, spraakarmoede) begon te groeien (4, 5).

De laatste tien jaar heeft men in de literatuur dan ook plaats geruimd voor cognitieve disfuncties als een belangrijke groep symptomen, die zich op een andere dimensie situeren dan de positieve en negatieve symptomen. Bovendien deed er zich in deze periode een grote verandering voor in het denken over de neurobiologische basis van schizofrenie. Men begon de aandoening te beschouwen vanuit het neuropsychologisch werkmodel (6-9). In dit model, dat ook het kwetsbaarheid-stressmodel genoemd wordt (10), neemt men aan dat sommige individuen gekenmerkt worden door een genetische voorbeschiktheid om schizofrenie te ontwikkelen en dat bepaalde omgevingsfactoren (prenatale en perinatale factoren die impact hebben op de hersenen) dit proces kunnen beïnvloeden. Volgens dit model is schizofrenie dus een gevolg op lange termijn van een vroegtijdige (lang voordat de eerste opstoot plaats grijpt) ontwikkelingsstoornis van de hersenen.

Steeds opnieuw wordt aangetoond dat cognitieve disfuncties een beperking vormen voor nagenoeg elke schizofrene patiënt (11-4), zowel tijdens psychotische episodes als in periodes van remissie (15). Ondanks de toenemende interesse in de neurocognitieve deficits van schizofrenie, werd er in de literatuur tot nu toe slechts weinig aandacht geschonken aan de ernstige dagelijkse problemen die deze cognitieve beperkingen veroorzaken.

Doorgaans wordt het cognitief functioneren opgesplitst in verschillende deelfuncties (Tabel 1). Uit talrijke studies blijkt dat schizofrene patiënten over het algemeen lager presteren op testen die elk van deze deelfuncties meten. Hoewel deze testen op het eerste gezicht vaak geen verband houden met het alledaagse welzijn van deze mensen, sluiten ze nauw aan bij de vereiste vaardigheden om een zelfstandig leven te leiden of een job uit te oefenen (16-8).

**Tabel 1: Verschillende deelfuncties van het cognitief functioneren.**

- Perceptie
- Aandacht
- Geheugen:
  - Kortetermijngeheugen (of werkgeheugen)
  - Langetermijngeheugen
- Executieve functies
- Psychomotorische coördinatie:
  - Visueel
  - Motoriek

In de eerste paragraaf wordt elke deelfunctie van het cognitief functioneren afzonderlijk belicht. Daarna gaan we in een volgende paragraaf dieper in op het beloop en de stabiliteit van deze disfuncties. Het cognitief functioneren van schizofrene patiënten blijkt namelijk blijvend verstoord op vele vlakken en reeds vóór de eerste psychotische episode. Tenslotte wordt er nog even de nadruk gelegd op de impact van deze cognitieve stoornissen op het dagdagelijks functioneren van de patiënt.

## Een gestoord cognitief functioneren

• **Algemeen cognitief functioneren**  
Het cognitieve domein is een moeilijk af te grenzen verzameling psychische vermogens die het product zijn van “hogere” hersenactiviteit. Het gaat om cognitief psychologische processen, waarop al ons waarnemen, denken en handelen is gebaseerd en die geëvalueerd worden aan de hand van neuropsychologische testen. In nagenoeg alle dagelijkse handelingen, en meer nadrukkelijk tijdens het waarnemen, doelgericht handelen en intellectuele activiteiten zoals het denken, het leren, taalgebruik, of het oplossen van problemen, spelen deze processen een rol (19). Soms wordt ook sociale interactie tot het cognitieve domein gerekend. De cognitieve status van de schizofrene patiënt is dus van belang voor het voorspellen van de individuele capaciteiten en maatschappelijke reïntegratie.

Met “cognitieve stoornissen” worden hier niet de inhoudelijke problemen bedoeld, zoals “wanen, hallucinaties, concretismes of neologismen”. Hoewel deze symptomen een centraal kenmerk vormen van het schizofrene ziektebeeld, is er geen eenduidig verband met sociale beperkingen van de patiënten (20, 21).

Indien men een algemene indruk wil krijgen van de cognitieve vaardigheden van patiënten onderwerpt men hen vaak aan een klassieke intelligentietest zoals de *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS-R) (22). Deze test levert een maat op van intelligentie, bekend als het IQ. Dit is eigenlijk een optelling van verschillende neuropsychologische deelfuncties. Net als de normale populatie, verdelen de scores van personen met schizofrenie zich volgens een normaalverdeling (Gausscurve). Echter, sommige auteurs stellen vast dat het gemiddelde van een groep schizofrene patiënten zich op een lager niveau situeert dan bij normalen (23). Dit neemt niet weg dat veel schizofrene patiënten nog steeds beter presteren dan normalen. Het is enkel als groep dat ze het er “gemiddeld genomen” minder goed vanaf brengen dan normale proefpersonen; ze doen b.v. veel langer over de taak of geven minder

correcte antwoorden en dit is al zo nog voordat de eerste tekenen van de aandoening zich voordoen (24). Bovendien blijkt dat kinderen die later schizofrenie ontwikkelen, later leren lopen, meer moeilijkheden hebben om te leren spreken en meer gestoorde motoriek vertonen (25).

• **Verschillende deelfuncties**

In de nu volgende paragrafen zullen we kort ingaan op de verschillende onderdelen van het cognitief functioneren en geven we daarbij kort aan waarin de schizofrene populatie verschilt van normalen.

We stippen telkens ook kort aan hoe dergelijke beperkingen het leven van een patiënt beduidend kunnen bemoeilijken.

1. Perceptie
2. Aandacht
3. Geheugen
4. Executieve functies
5. Psychomotoriek

Perceptie

**Scanning**

Uit de studie van Gaebel e.a. (26) blijkt dat de gemiddelde fixatieduur en de totale fixatieduur in een scanning-taak eveneens hoger ligt bij de schizofrene populatie dan bij normale personen.

**Facial expression**

Er zijn er ook gegevens waaruit blijkt dat schizofrene patiënten moeilijkheden hebben met het herkennen van faciale expressies (27, 28). Wanneer deze patiënten labels met emoties moeten matchen met gezichten doen ze dit minder accuraat dan normale proefpersonen. Schizofrenen zijn minder in staat tot het herkennen van de gedachten en intenties bij anderen. Dit veroorzaakt een groot nadeel voor hun communicatieve vaardigheden en betekent bijgevolg een breuk in hun sociale interactiepatroon (29).

Aandacht

Recent neuropsychologisch onderzoek suggereert dat aandacht geen enkelvoudig begrip is, maar eerder uit verschillende componenten bestaat (30).

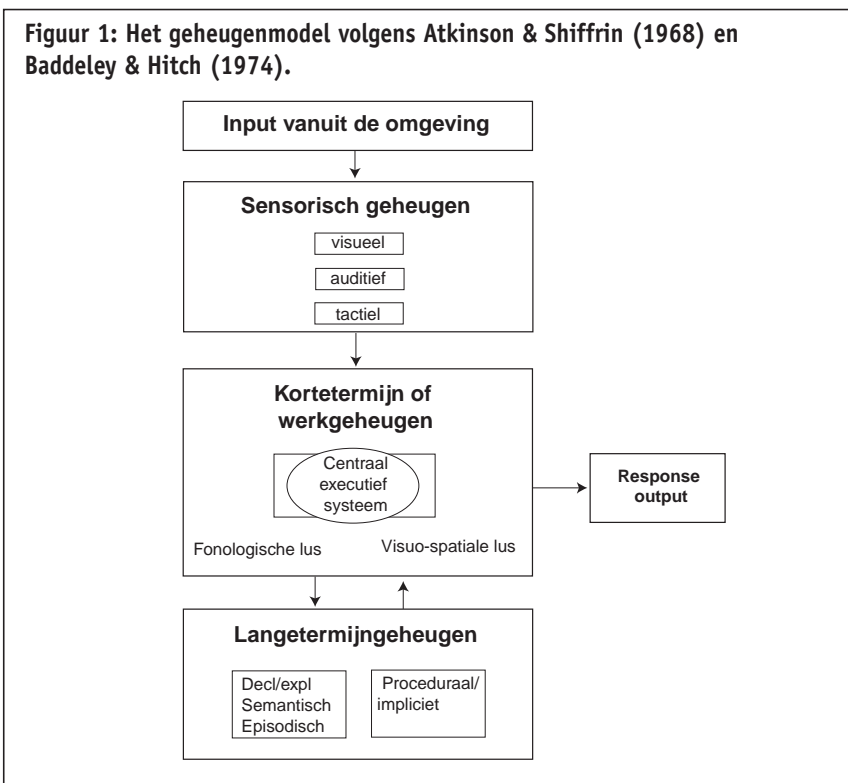
De inspanning van een persoon om informatie te verwerken, dient beperkt te blijven tot de relevante informatie. Wanneer dit het geval is, is een persoon aandachtig. Indien het lang duurt eer een patiënt nieuwe informatie opmerkt, spreekt men van een verstoorde waakzaamheid (*alerting, rapid encoding, orienting to novel stimuli, scanning, selective filtering relevant information*). Indien patiënten moeite hebben om lang waakzaam te blijven kan men veronderstellen dat ze hun aandacht niet lang bij eenzelfde taak kunnen houden (concentratie).

Het lijkt aannemelijk dat patiënten die niet in staat zijn om belangrijke signalen van achtergrond te onderscheiden er ook niet in slagen relevante van irrelevante informatie te onderscheiden in een sociale interactiestroom. Hierdoor worden ze overspoeld door signalen, wat een aanleiding kan zijn om zich terug te trekken (31). Daarnaast worden worden ze vaak gehinderd door “associatieve afleiders” en belemmert deze overbelasting de communicatie. Bovendien is aandacht één van de cognitieve functies

zonder dewelke slechts automatische taken uitgevoerd kunnen worden, zoals lopen, fietsen, autorijden, spreken, schrijven of tikken. In werkelijkheid zijn dergelijke situaties onbestaande; immers, op de openbare weg moet men goed op het verkeer letten, en het heeft weinig zin om te spreken of te schrijven zonder leidraad. Ernstige aandachtsproblemen zijn dus nefast voor de zelfstandigheid en zelfredzaamheid van schizofrene patiënten.

Geheugen

Evidentie uit geheugenstudies laat ons toe aan te nemen dat het geheugen geen enkelvoudig systeem is, maar bestaat uit verschillende subsystemen (32-4). Gezien er verschillende modellen bestaan betreffende de organisatie van het geheugen, is het belangrijk op te merken dat de gebruikte termen van betekenis kunnen verschillen, naargelang het domein waarin ze worden gebruikt. Een exhaustief overzicht ligt echter buiten de bedoeling van dit artikel. In figuur 1 wordt de organisatie van het geheugen volgens Atkinson & Shiffrin (1968) en Baddeley & Hitch (1974) weergegeven.



Gewoonlijk wordt er een onderscheid gemaakt tussen het korte- (KTG) en het langetermijngeheugen (LTG), waarmee men wil aangeven dat sommige informatie op een welbepaald moment actief door de patiënt wordt verwerkt, terwijl andere informatie bewaard blijft en dus op datzelfde moment niet gebruikt wordt.

Het kortetermijngeheugen kan slechts een klein aantal items bijhouden (6 à 7) voor slechts enkele seconden (2 à 30 seconden, afhankelijk van wat er met de informatie gebeurt, b.v. herhaling). Gezien het onthouden van informatie gedurende korte tijd enige concentratie vergt wanneer herhaling verhinderd wordt, spreekt men ook vaak van het werkgeheugen. De mens beschikt over verschillende werkgeheugens die vooral tussenkomen in cognitieve vaardigheden zoals begrijpen, leren en redeneren. We kunnen aannemen dat er drie hypothetische subsystemen zijn (Figuur 1a), namelijk een *central executive*, met twee slaafsystemen: een verbaal en een visuospatiaal werkgeheugen. Het eerste systeem, dat een begrensde capaciteit heeft en verantwoordelijk is voor de verbinding tussen de twee hulpsystemen en het LTG, staat in voor planning en strategiekeuze. In het verbale werkgeheugen bewerkt men talige informatie. Er zijn twee componenten, namelijk een opslagplaats voor het bijhouden van fonologische informatie gedurende een korte periode van 1 à 2 seconden, gekoppeld aan een articulatieproces. Binnen dit werkgeheugen kan nog een verder onderscheid gemaakt worden tussen "reproductie" (b.v. een woordenlijst nazeggen) en "recognitie" (aangeven of een woord reeds eerder tijdens de taak heeft gezien). Bij het visuospatiale werkgeheugen gaat het om ruimtelijke informatie, waarvan de vorm nauw aansluit bij visuele representaties.

De werkgeheugens zijn van uitzonderlijk belang bij een heleboel dagdagelijkse taken. Een goed werkend verbaal werkgeheugen is noodzakelijk bij de meest eenvoudige taken, b.v. het opzoeken en uit het hoofd leren van een adres of telefoonnummer, het noteren van bestellingen, het begrijpen van instructies, het mondeling of schriftelijk beantwoorden van vragen, enz. Daarnaast loopt ook in de communicatie veel verkeerd wanneer het verbaal

geheugen verstoord is. Vaak zijn schizofrene patiënten b.v. niet in staat om het plan van hun discours bij te houden en verliezen dus vaak de draad van hun verhaal.

Ook het visuospatiale werkgeheugen is bij meer taken betrokken dan alleen het zich oriënteren in tijd en ruimte. Het manipuleren van spatiale informatie zou eveneens een belangrijke rol spelen bij het voeren van gesprekken waarin aanduidingen van tijd of ruimte voorkomen, het maken van redeneringen, en andere activiteiten waar vooral de talige component op de voorgrond lijkt te staan (o.a. 35, 36).

Sommigen (o.a. 37, 38) besluiten uit hun onderzoek dat schizofrene personen het vooral moeilijk hebben om informatie te coderen, eerder dan om informatie bij te houden. Het reproduceren van informatie zou ook veel moeilijker zijn voor personen met schizofrenie dan het herkennen van geleerde informatie. Dit betekent dat het leren als dusdanig ernstig gestoord is bij schizofrene patiënten, en dan vooral het leren en gebruiken van nieuwe verbale informatie. Voor vele patiënten betekent dit niet alleen de feitelijke onmogelijkheid om te studeren, maar ook om een coherente kijk te ontwikkelen op hun eigen situatie of op die van anderen.

Het langetermijngeheugen heeft een onbegrensde capaciteit, kan informatie bijhouden van enkele minuten tot meerdere jaren en wordt vaak opgesplitst in episodisch, semantisch en proceduraal geheugen, respectievelijk geheugen voor persoonlijke ervaringen, algemene kennis en vaardigheden (Figuur 1b). Uit het onderzoek van Feinstein e.a. (1998) blijkt dat het semantisch geheugen gestoord is bij schizofrene patiënten. Hierbij gaat het om woorden met hun conceptuele, maar niet gebeurtenis-gerelateerde of fonologische, relaties. Wat het autobiografisch geheugen betreft, zijn er indicaties voor een lager dan normaal geheugen voor hun volledige levensloop, maar in het bijzonder voor hun vroege volwassenheid.

Indien een dergelijke disfunctie dusdanige vormen aanneemt dat een patiënt zich ook b.v. van gesprekken weinig kan herinneren en geen afspraken kan naleven, wordt het bijzonder moeilijk voor de patiënt om

wederkerige relaties aan te gaan of te behouden. Bovendien kan het voor een patiënt lastig zijn om de noodzaak van een behandeling met antipsychotica te begrijpen, of kan een patiënt eenvoudigweg vergeten om zijn medicatie te nemen.

#### Executieve processen

Problemen oplossen is een dagelijkse activiteit waar we zelden bij stil staan. Een gesloten winkel, een lekke band, een wagen die niet start, een adres dat men kwijt is, een toestel dat teveel lawaai maakt, een afspraak die geannuleerd wordt, enz. zijn slechts enkele van de onvoorziene omstandigheden waar we elke dag mee te maken kunnen krijgen, en waarvoor we gewoonlijk zonder veel moeite een oplossing vinden. We staan er zelden bij stil hoe hinderlijk het wel zou zijn indien al deze kleine problemen plots onoverkomelijk worden.

Schizofrene patiënten daarentegen, hebben vaak moeilijkheden met problemen oplossen en plannen in dagdagelijkse situaties. Dit blijkt uit onderzoek in het kader van *executive functioning*, of het aanpassingsvermogen van een individu aan zijn omgeving (39). Het oplossen van een probleem is een expliciete vorm van aanpassing: een gegeven situatie hindert het individu en het individu zal zich zodanig moeten gedragen dat de situatie wijzigt of het individu zich niet langer gehinderd weet. Daartoe moet het individu de situatie als een probleem onderkennen en analyseren, een intentie genereren, een strategie ontwerpen en deze naar behoren uitvoeren. Nemen we even als voorbeeld de *Wisconsin Card Sorting Test* (beschrijving zie 1.3). Bij deze test wordt verondersteld dat de proefpersonen hun score verbeteren door *trial and error*. De opgedane ervaring moet als richtlijn gebruikt worden om hun antwoord te leiden (feedback).

*Executive functioning* verwijst dus over het algemeen naar de mogelijkheid om een strategie aan te passen in overeenstemming met de context (feedbackprocessen). Dit blijkt precies bij vele schizofrene patiënten verstoord te zijn (40), terwijl ze net door hun aandoening veelvuldig met ernstige problemen geconfronteerd worden.

## Psychomotoriek

Vele menselijke handelingen worden gecoördineerd met behulp van visuele waarneming. Indien men b.v. iets wil oprapen, gebruikt men visuele informatie over de positie van het voorwerp en de eigen hand om de reik- en grijpbeweging aan te passen. Dergelijke wisselwerking tussen visuele waarneming en motoriek noemt men visuomotorische coördinatie. In sommige onderzoeken stelt men vast dat schizofrene patiënten hun taken veel trager uitvoeren dan gezonde proefpersonen, en men wijt dit wel eens aan een verstoorde visuomotorische coördinatie (41). Dit zou onder meer kunnen te maken hebben met een gestoorde volgbeweging, een gestoorde motoriek en/of gestoorde aandrijvingsprocessen bij het uitvoeren van een handeling (planning programmering, initiatie en coördinatie (het op elkaar afstellen van de spieren (42))).

Elk van deze factoren werd voor schizofrene patiënten afzonderlijk onderzocht.

Normaal gezien, wanneer mensen een bewegend voorwerp volgen met hun ogen, wordt het visueel volgsysteem geactiveerd, terwijl het saccadisch oogbewegingsstelsel wordt uitgeschakeld. Echter, bij veel schizofrene patiënten, en hun eerste-graadsaanverwanten, treden er meer *at random* saccades op die een vloeiende volgbeweging verstoren. Ongeveer 70% van de oogbewegingen die schizofrene patiënten maken, zijn correctieve saccades voor de verschillende soorten afwijkingen, zoals o.m. anticipatorische saccades, waarbij de ogen voorop zijn bij het doelobject, tot volgbewegingen waarbij de snelheid van het oog niet toereikend is aan de snelheid van het voortbewegend object (43). Ze slagen er zelden in een normale volgbewegingen te maken met de ogen (44).

In motorische taken presteren schizofrene patiënten vaak minder goed dan normalen (45). Ze reageren trager en maken meer fouten. Uit onderzoek van Jogems-Kosterman e.a. (46) blijkt dat niet de motoriek zelf verstoord is, maar wel de cognitieve aandrijvingsprocessen voorafgaand aan de handeling (planning).

Minder accurate psychomotoriek brengt met zich mee dat schizofrene patiënten minder gemakkelijk een job kunnen uitoefenen. Het is bijgevolg ook een veel gehoorde klacht vanwege werkgevers van schizofrene patiënten dat deze mensen bijzonder traag en houderig zijn.

## • Neuropsychologische testen (zie kader)

Uit verschenen literatuur blijkt dat er de laatste jaren veel onderzoek is gebeurd met betrekking tot cognitieve stoornissen.

## Neuropsychologische testen

### Aandacht

#### • Backward masking

##### Doel

Vroegtijdige visuele verwerking.

##### Beschrijving

Tijdens deze taak wordt gedurende een aantal milliseconden een visuele stimulus gepresenteerd, die heel snel gevolgd wordt door een tweede stimulus. Deze tweede stimulus belemmert de herinnering van de eerste. Ondanks de korte presentatieduur, zijn normale proefpersonen in staat om de eerste stimuli correct te identificeren, ook al wordt hij heel snel gevolgd door de tweede. Schizofrene patiënten, daarentegen, lijken een bijzonder lang tijdsinterval nodig te hebben tussen beide stimuli om de eerste stimuli correct te identificeren. De maskering interfereert meer met de visuele verwerking dan bij normalen (Figuur 2).

*Verskillende onderzoekers stelden vast dat schizofrene patiënten moeilijkheden hebben met identificatie van de eerst aangeboden stimuli in "backward masking" taken. Bij iedereen interfereert de maskering met de visuele verwerking, maar bij schizofrene patiënten interfereren snel opeenvolgende stimuli meer bij de verwerking van gegevens (47, 48). Uit Green e.a. (49) blijkt bovendien dat gezonde sibilings van schizofrene patiënten verschillen van normalen wat de perceptuele component van de taak betreft.*

#### • CPT (Continuous Performance Test)

##### Doel

De vigilantie (waakzaamheid) van schizofrene patiënten meten. Met vigilantie wordt een "paraatheid om kleine veranderingen met random intervals in de omgeving te detecteren en te beantwoorden" bedoeld. De accuraatheid en de snelheid om te reageren op doelstimuli wordt nagegaan.

##### Beschrijving

Van deze test bestaan veel variaties. Een veelgebruikte laat herhaaldelijk, gedurende een enkele milliseconden, vier cijfers op een beeldscherm zien. Gedurende het hele verloop van de test, houdt de proefpersoon de rechter muisknop ingedrukt. Wanneer tweemaal na elkaar dezelfde vier cijfers op het scherm verschijnen, dient de proefpersoon heel even de muisknop los te laten. Hierbij gaat men na op hoeveel informatie proefpersonen tegelijk kunnen letten of hoe snel proefpersonen de

informatie op het beeldscherm kunnen verwerken. Ook gaat men na of de prestaties van de proefpersoon dalen tijdens het verloop van de test, dit geeft aan dat de proefpersoon moeite heeft om lang waakzaam te blijven (Figuur 3).

*Schizofrene patiënten presteren duidelijk minder goed op de CPT dan normale proefpersonen. Ze zijn minder waakzaam en hebben ook meer moeite om hun waakzaamheid aan te houden (50-52). Zowel "social problem solving" als "skill acquisition" is gecorreleerd met vigilantie, gemeten met de CPT (Green, 1997).*

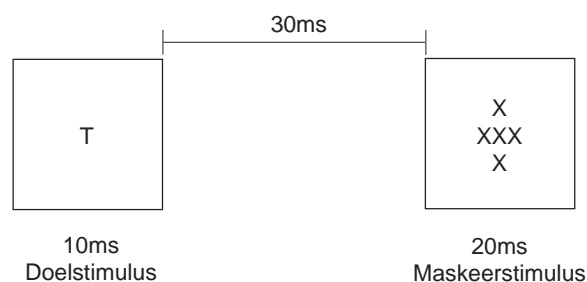
### Geheugen

#### • Letter-Number Span test

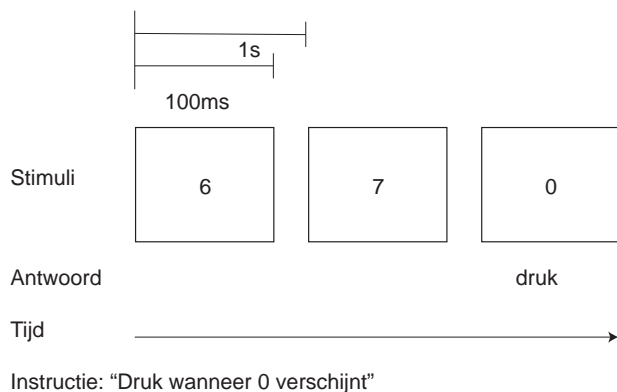
##### Doel

De capaciteit en de manipulatieve mogelijkheden van het verbale werkgeheugen testen.

Figuur 2: Backward masking task.



**Figuur 3: Continuous Performance Task.**



### Beschrijving

Men leest de patiënt 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 patiënt alle letters en cijfers onthouden, ze vervolgens in twee categorieën opdelen en ordenen volgens grootte of alfabetische volgorde. Het resultaat wordt bepaald door het aantal correcte trials.

*Deze opdracht is moeilijk voor patiënten met schizofrenie, en in vele gevallen kan een patiënt zelfs de eenvoudigste items van de test niet correct afhandelen (53).*

### • Dot-test

#### Doel

Metten van de precisie van het visuospatiale werkgeheugen.

#### Beschrijving

De patiënt 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 patiënt dat de informatie gedurende enkele seconden wordt vastgehouden.

*Ook op dergelijke testen blijken schizofrene patiënten zwakke resultaten te behalen (54).*

### • RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test)

#### Doel

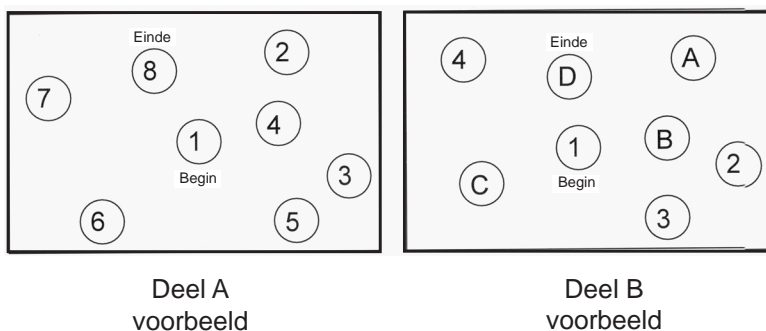
Nagaan van serieel leren en uitgestelde herinnering.

### 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 de lijst voorgelezen en mag de proefpersoon zoveel mogelijk woorden trachten op te noemen die in de lijst voorkwamen. Vijf keer biedt men een andere woordenlijst aan, 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. Men 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: zie 55).

*Corrigan en Toomey (56) toonden aan dat de prestaties van schizofrene patiënten op deze test positief correleren met de resultaten op andere geheugentesten. Verbaal werkgeheugen, wordt geassocieerd met aanleren van vaardigheden. Bovendien blijkt dat patiënten die moeilijkheden hebben met het heroproepen en herkennen van woordenlijsten of verhalen, ook moeilijkheden hebben met een succesvolle sociale en maatschappelijke reïntegratie en het aanleren van vaardigheden (53).*

**Figuur 4: Trail making test.**



### • 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) aangeboden. Daarna wordt éénmaal een andere lijst gepresenteerd. De proefpersoon krijgt daarna een herinneringstaak, een herkenningstaak en een identificeertaak.

*Sommige auteurs (zoals Saykin e.a.(57)) stelden een uitgebreide testbatterij samen om een aantal schizofrene patiënten te beoordelen op hun vermogen om allerlei soorten informatie te coderen en bij te houden. Patiënten presteerden duidelijk minder dan de personen uit de controlegroep, maar niet alle testen uit hun batterij konden dit even duidelijk aantonen.*

*Verschillende auteurs hebben aangetoond dat schizofrene patiënten geen goede resultaten behalen op deze test (58-59).*

### Taal (Fluency)

### • Verbal fluency task

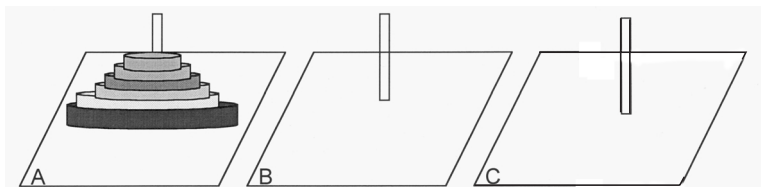
#### Doel

Verbale vlotheid evalueren.

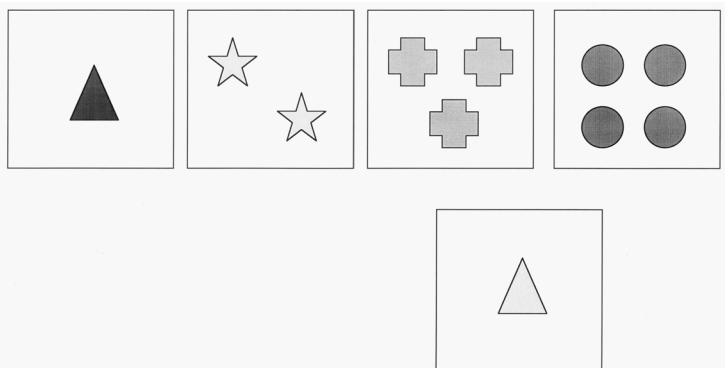
#### Beschrijving

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.

**Figuur 5: De toren van Hanoï.**



**Figuur 6: Wisconsin Card Sorting Test.**



Schizofrene patiënten kunnen minder woorden opnoemen dan gezonde proefpersonen (60, 43) en wijzen ook trager dan anderen woorden aan in een lijst. Bovendien vertonen schizofrene patiënten meer activatie van prefrontale en temporale cortex dan normalen tijdens een woordgeneratietask (Liddle e.a., 1994).

## Visuomotorische coördinatie

### • TMT (Trail Making Test)

#### Doel

Motorische snelheid en mentale flexibiliteit.

#### Beschrijving

De proefpersonen moeten symbolen op een bladzijde verbinden met behulp van een potlood. In de A-vorm gaat het om de cijfers 1-25. De bedoeling is deze zo snel mogelijk te verbinden in stijgende volgorde. Hier wordt de motorische snelheid gemeten. In de B-vorm worden zowel cijfers als letters door elkaar aangeboden. De proefpersoon moet deze letters en cijfers alternerend met elkaar verbinden (*set shifting*). De tijd om dit te vervullen wordt gemeten (Figuur 4).

Personen met schizofrenie hebben beduidend meer tijd nodig dan gezonde proefpersonen om een dergelijke opdracht af te maken, waaruit men afleidt dat de visuomotorische coördinatie bij personen met schizofrenie verstoord is (57). Het zou echter ook kunnen dat schizofrene proefpersonen het moeilijk hebben om de symbolen in een juiste volgorde af te handelen.

## Problemen oplossen

### • Tower of Hanoi

#### Doel

Meten van executief functioneren.

#### Beschrijving

Het taakmateriaal bestaat uit drie rechtopstaande staaftjes (A, B en C) met op 1 daarvan (A) een aantal op elkaar liggende schijven, waarvan de grootte naar boven toe afneemt. De proefpersoon moet trachten in zo weinig mogelijk stappen deze toren van staaftje A naar staaftje C te verplaatsen. B dient als hulpstaaftje, want volgende spelregels moeten in acht genomen worden:

1. Er mag slechts 1 schijf tegelijkertijd worden verplaatst;
2. Een schijf mag nooit twee keer onmiddellijk na elkaar verplaatst worden;
3. Een grotere schijf mag nooit op een kleinere liggen (Figuur 5).

Volgens Pantelis en Brewer (30) worden bij schizofrene patiënten de meest uitgesproken cognitieve beperkingen vastgesteld bij neuropsychologische taken van het executief functioneren, waaronder de "Tower of Hanoi".

### • WCST (Wisconsin Card Sorting Test)

#### Doel

Het evalueren van het vermogen van personen om problemen op te lossen.

#### Beschrijving

Een proefpersoon krijgt kaartjes aangeboden waarop telkens een aantal identieke abstracte vormen staan afgebeeld, zoals driehoeken of

cirkels. De proefpersoon dient deze kaartjes te matchen met vier sleutelkaarten volgens een zelf te ontdekken criterium. Ofwel dient de proefpersoon de kaartjes te sorteren volgens kleur, ofwel volgens vorm, ofwel volgens het aantal vormen. De proefpersoon kent deze regels niet, maar krijgt telkens te horen of zijn gedrag goed of fout is zodat hij of zij kan leren door gissen en missen. Wanneer duidelijk is dat de proefpersoon een regel onder de knie heeft, verandert het criterium onaangekondigd (Figuur 6).

Schizofrene patiënten hebben meer proefbeurten nodig dan gezonde proefpersonen vooraleer ze het juiste criterium toepassen (13, 61), zelfs wanneer hen expliciet gezegd wordt waarom bepaalde antwoorden correct waren (62). Schizofrene patiënten blijven in dat geval langer dan normale proefpersonen de kaartjes sorteren volgens het oude criterium (63). Ze beginnen zich dus veel later dan anderen aan te passen aan de nieuwe situatie en pakken hun probleem dus pas veel later aan. Volgens Weinberger e.a. (1986) is er bij schizofrene patiënten minder activatie in de dorsolaterale prefrontale cortex dan bij normale individuen tijdens de WCST. Daarnaast is er evidentie dat de prestatie op de WCST gecorreleerd is met succesvolle maatschappelijke integratie (Green, 1997).

## Motoriek

### • De registratie en analyse van schrijven en tekengedrag

#### Doel

Met behulp van een pc, een schrijftablet (*digitizer*) en een speciaal daartoe ontwikkelde pen, kan men heel nauwkeurig schrijven en tekengedrag van proefpersonen registreren en analyseren.

#### Beschrijving

Op het computerscherm worden eenvoudige stimuli (b.v. lijntjes) simpele figuren en complexe figuren (b.v. onbekende patronen) aangeboden, die de proefpersoon zo snel mogelijk en zo accuraat mogelijk moet kopiëren. Enerzijds worden de reactietijden gemeten. Deze reflecteren vooral de cognitieve processen (perceptie, aandacht, werkgeheugen en planning). Anderzijds weerspiegelen de bewegingstijden, vooral deze op papier, eerder de motorische processen (programming, initiatie, coördinatie en executie).

Bij schizofrene patiënten werd een vertraging van de cognitieve processen vastgesteld (Hulstijn, 1997) (64), terwijl bij depressieve patiënten ook vertraging van de motorische processen werd gevonden (65). Tevens werden bij schizofrene patiënten problemen in "shifting attitude" en in de toepassing van "conflicting rules" vastgesteld (66).



Hierboven werd toegelicht hoe het cognitief functioneren wordt opgesplitst in verschillende onderdelen. Het blijkt nuttig om patiënten aan neuropsychologisch onderzoek te onderwerpen om de aard en de ernst van deze cognitieve beperkingen in te schatten. De testen die deze cognitieve beperkingen evalueren, zijn zo ontworpen dat de prestaties van patiënten afhangen van slechts één of enkele cognitieve functies. In werkelijkheid is dit niet altijd mogelijk. Hoewel desondanks vaak verschillende cognitieve processen gelijktijdig worden aangesproken bij een test, wordt gepoogd om in de onderstaande tabel een aantal testen te bespreken, specifiek voor deelfuncties van het cognitief functioneren. Echter, analoge functies kunnen ook met andere testen gemeten worden (zie Green, 1998).

### Een duurzaam kenmerk

Het is niet onterecht om cognitieve disfuncties als een relatief onafhankelijk probleem van de schizofrene patiënt te beschouwen. David & Lucas (15) tonen b.v. aan dat de ernst van cognitieve problemen tijdens een fase van herstel weinig of niet afhankelijk is van de ernst van de positieve symptomen. Enkel van sommige negatieve symptomen kan men beweren dat de mate waarin ze zich voordoen correleert met de mate waarin schizofrene patiënten cognitieve deficits hebben met visuele waarneming, taalvaardigheid en aandacht (67, 68).

Het aantal cognitieve beperkingen is niet alleen zeer groot; deze beperkingen bestaan ook gedurende het hele verloop van hun aandoening. Na een aanvankelijke deterioratie bij het optreden van de eerste ziekteverschijnselen, blijft het cognitieve functioneren van schizofrene patiënten ernstig verstoord. Gegeven dat dergelijke beperkingen het sociale leven en de zelfstandigheid van een patiënt ernstig kunnen ontwrichten, is het niet verwonderlijk dat bepaalde cognitieve tests betere voorspellers zijn van de functionele outcome voor deze patiënten dan een objectieve evaluatie van positieve symptomen (17).

1. Eerste optreden
2. Stabiliteit
3. Impact

#### • Eerste optreden

Lange tijd heeft men aangenomen dat de cognitieve functies vóór de eerste opstoot relatief normaal waren, en daarna progressief achteruit gingen. Echter, er blijkt voldoende evidentie te zijn die er op wijst dat er reeds vóór de eerste psychotische opstoot verschillende structureel-cerebrale, gedragsmatige en cognitieve afwijkingen kunnen vastgesteld worden (25, 69-71). Hoewel men niet echt een hersenletsel kan identificeren, zijn er indicaties voor structurele, functionele en biochemische afwijkingen die aan de basis liggen van een zekere kwetsbaarheid voor de ontwikkeling van de aandoening.

In follow-upstudies vindt men eveneens dat de cognitieve deficits reeds vóór de aanvang van de eerste psychotische opstoot optreedt. Doorgaans worden aandachts-, geheugen- en oogbewegings-deficits opgemerkt (72). Wanneer men echter het cognitieve functioneren van patiënten wil vergelijken met hun premorbide niveau, kan men zelden beroep doen op testresultaten uit het verleden. Deze zijn vaak niet voorhanden. Om een schatting te maken van het premorbide IQ als maat van het premorbide cognitieve functioneren, bestaan een aantal mogelijke test, zoals de NART en de VIS (Tabel 2). Frith (73) onderzocht meer dan driehonderd schizofrene patiënten en vond een verschil van 16 punten tussen het premorbide en het IQ van schizofrene patiënten na de eerste psychotische episode.

#### • Stabiliteit

Er zijn twee contrasterende visies betreffende het verloop van neuropsychologische beperkingen. Sommige auteurs (o.a. Davidson e.a., 1991; Woods, 1998) vinden aanwijzingen voor een progressieve achteruitgang. Anderzijds tonen Goldberg e.a. (75) met enkele longitudinale en cross-sectionele studies aan dat de cognitieve beperkingen bij schizofrene patiënten relatief stabiel blijven tijdens het verloop van de aandoening. De schizofrene patiënt blijft op elk moment dat hij of zij testbaar is, vergelijkbare resultaten halen op cognitieve testen. Dit verschijnsel contrasteert met de bevinding dat maten voor negatieve symptomen vaak een aanhoudende deterioratie aangeven. De lichte progressieve cognitieve deterioratie die men kan observeren is niet te vergelijken met de grove achteruitgang bij patiënten met de ziekte van Alzheimer.

### Tabel 2: Schatten van het premorbide cognitief functioneren.

#### • NART (*National Adult Reading Test*)

##### Doel

Nagaan van het premorbide cognitief functioneren.

##### Beschrijving

De proefpersoon dient luidop een lijst voor te lezen van 50 woorden met onregelmatige uitspraak. De prestatie op deze test zou relatief onafhankelijk zijn van prestaties op andere tests, en sterk gecorreleerd zijn met maten voor het algemene cognitieve functioneren. Met deze test werd een discrepantie gevonden tussen het premorbide IQ en het huidig IQ bij schizofrene patiënten: in een gecontroleerde studie van 329 patiënten vond men een verschil van 16 punten (73).

#### • VIS (*Vragenlijst voor Intellectuele Status*)

##### Doel

Schatting van premorbide IQ.

##### Beschrijving

Er wordt aan de subjecten gevraagd de lijst op eigen tempo in te vullen. De lijst bestaat uit 93 gezegden waaronder een aantal antwoordmogelijkheden staan. Het is de bedoeling dat telkens 1 antwoord wordt aangeduid. In totaal zijn er 6 rubrieken. De score wordt bekomen door de scores van de verschillende rubrieken op te tellen en kan worden omgezet in een WAIS-score (74).

De auteurs wijten deze lichte achteruitgang aan een normaal verouderingsproces. Omwille van het duurzame karakter van die beperkingen, vermoeden Goldberg e.a. (75) een statische encephalopathie.

Of het om een statische toestand of progressieve deterioratie gaat, is van

belang voor het zoeken naar preventieve maatregelen, alsook voor het zoeken naar interventies die de progressie zo snel mogelijk tegengaan. Er zijn indicaties dat de aandacht van patiënten afneemt tijdens een onderhoudsbehandeling met conventionele antipsychotische middelen (NIDS, *neuroleptic-induced deficit syndrome* (76)). De extrapiramidale nevenwerkingen van deze medicatie worden met anticholinergica behandeld, waarvan geheugenproblemen en moeilijkheden bij het leren het gevolg kunnen zijn (77, 78). Gelijkaardige beperkingen werden ook geobserveerd bij patiënten die geen antipsychotica toegediend kregen (1, 2, 12). Recent onderzoek wijst erop dat nieuwe antipsychotica sommige cognitieve beperkingen van schizofrene patiënten zouden kunnen verbeteren (79-82).

#### • Impact

Goldberg e.a. (12) observeerden bij monozygote tweelingen, concordant voor schizofrenie, dat het niveau van cognitief functioneren sterk bepalend was voor prestaties op sociaal, beroepsmatig en interpersoonlijk vlak. Het zijn ook de cognitief beter presterende patiënten die het redden buiten de psychiatrische instelling (83). Het is vooral de relatieve duurzaamheid van cognitieve problemen die de meeste schizofrene patiënten verhindert om ooit een zelfstandig leven te leiden en een nieuwe job te vinden of te houden. Zelfs onder de *outpatients* zou nog 85% lijden onder cognitieve beperkingen (Harvey, persoonlijke communicatie).

#### Besluit

Uit de literatuur blijkt dat er de laatste jaren veel onderzoek is gebeurd met betrekking tot cognitieve stoornissen. De testen die deze cognitieve beperkingen meten, zijn steeds zodanig ontworpen dat de prestaties van patiënten vooral afhangen van slechts één of enkele cognitieve functies. Echter, zelfs in de meest voor de hand liggende situaties moet men beroep doen op meerdere cognitieve functies tegelijkertijd: de patiënt moet de instructies begrijpen (taal), de taak goed inschatten (denken), ze naar behoren uitvoeren (probleem oplossen), antwoorden geven (taal en motoriek), enz. De volgende eenvoudige

situatie wordt ontleed in verschillende acties waarbij telkens een duidelijke cognitieve functie naar voren gehaald wordt.

Neem b.v. een patiënt die de bus moet nemen van aan het ziekenhuis tot stad X. Hiervoor moet hij weten hoelang de bus over het traject doet en uitrekenen wanneer hij precies moet vertrekken om op tijd in X te zijn (redeneren). Daarna moet hij in het boekje met de tijdsregelingen nakijken op welk moment de bus precies vertrekt (ondermeer werkgeheugen, visuele waarneming, aandacht). Dit uur, alsook de plaats waar de bus vertrekt, moet hij een tijdje bijhouden in het langetermijngeheugen. Eens op de vertrekplaats aangekomen, moet de patiënt uit het hele aanbod bussen, de juiste kiezen. Om het gepaste geld uit zijn beugel te halen, is er opnieuw een goeie visuomotorische coördinatie vereist. Wanneer hij op de bus zit, moet hij steeds aandachtig blijven zodat hij op tijd opmerkt wanneer hij moet afstappen (vigilantie). Bij dit ganse proces kan er tevens nog van alles onverwachts verkeerd lopen: geen gepast geld, bushalte afgeschaft, uurregeling niet meer recent, ... Voor deze situaties moet een plan bedacht worden en naar behoren uitgevoerd worden.

We kunnen aannemen dat cognitieve problemen een op zichzelf staand aspect vormen van schizofrenie, naast de positieve en negatieve symptomen. Er werd echter nog maar weinig nagegaan welke invloed deze deficits nu hebben op het functioneren in het alledaagse leven.

In dit artikel werd gepoogd het belang van deze cognitieve beperkingen aan te geven. Het is een zeer duurzaam en stabiel aspect dat ondermeer de *outcome* van behandelingen mee bepaalt. Daarom is tijdens de laatste 10 jaar de aandacht gegaan naar mogelijke behandeling van deze cognitieve deficits van de aandoening, gezien hun implicaties naar onder meer het sociaal functioneren toe. In de klinische praktijk is heel belangrijk om te vermijden dat medicatie het cognitieve deficit van patiënten zou verergeren. Een geslaagde behandeling betekent niet alleen het wegnemen van positieve symptomen. Ook zonder positieve symptomen blijft het voor vele patiënten zeer moeilijk om een zelfstandig en een normaal sociaal leven

te leiden en een beroep uit te oefenen. Van de nieuwe medicatie wordt verwacht dat ze minder negatieve invloed heeft op de cognitieve functies, of dat ze eventueel de cognitieve deficits helpt op te heffen, wat uiteraard de *quality of life* van de patiënt ten goede komt.

#### Referenties

1. Kraepelin. *Dementia praecox and paraphrenia*. Livingstone, Edinburgh; 1919.
2. Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia*. Melbourne: Robert E Kreiger; 1971.
3. Johnstone EC, Cunningham Owens DG, Gold A, et al. Institutionalization and the defects of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 1981;139:195-203.
4. Crow TJ. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *British Journal of Psychiatry* 1980;137:383-6.
5. Kay SR. *Positive and negative syndromes in schizophrenia*. New York: Brunner/Mazel; 1991.
6. Waddington JL. Sight and insight: regional cerebral metabolic activity in schizophrenia visualized by positron emission tomography, and competing neurodevelopmental perspectives. *British Journal of Psychiatry* 1990;156:615-9.
7. Mednick SA, Cannon TD, Barr CE, Lyon M, editors. *Fetal Neural Development and Adult Schizophrenia*. Cambridge: Cambridge University Press; 1991.
8. Murray RM, O'Callaghan E, Castle DJ, Lewis SW. A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1992;18:319-32.
9. Bloom FE. Advancing a neurodevelopmental origin for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1993;50:224-7.
10. Nuechterlein KH, Dawson M. A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1984;10:300-12.
11. Gold JM, Harvey PD. Cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophrenia* 1993;16(2):295-312.
12. 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.
13. Weinberger DR, Gallhofer B. Cognitive function in schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology* 1997;12(4):S29-S36.
14. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia - a quantitative review of the evidence; 1998.
15. David AS, Lucas PA. Auditory-verbal hallucinations and the phonological loop: a cognitive neuropsychological study. *British Journal of Clinical Psychology* 1993;32:431-41.
16. Breier A, Schreiber JL, Dyer J, Pickar D. National Institute of Mental Health Longitudinal Study of Chronic Schizophrenia: prognosis and predictors of outcome. *Archives General Psychiatry* 1991;48:239-46.
17. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996;153:321-30.
18. Heaton RK, Pendleton MG. Use of neuropsychological tests to predict patients everyday functioning. *J Con Consult Psychol* 1981;49:807-27.
19. De Jong A, Giel R, Slooff CJ, Wiersma D. Relationship between symptomatology and social disability. *Social Psychiatry* 1987;21:200-5.
20. Prudo R, Monroe Blum H. Five year outcome and prognosis in schizophrenia: a report from the London field centre of the international pilot study of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 1987;150:345-54.
21. Dickerson F, Boronow JJ, Ringel N, Parente F. Neurocognitive deficits and social functioning in outpatients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1996;21:75-83.
22. Wechsler D. *Manual for the WAIS-R*. New York: Psychological Corporation; 1984.
23. Weinberger DR. Premorbid neuropathology in schizophrenia. *Lancet* 1988;ii:445.
24. David AS, Malmberg A, Brandt L, Allebeck P, Lewis G. IQ and risk for schizophrenia: a population-based cohort study. *Psychol Med* 1997;27:1311-23.

25. Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 1994;344:1398-402.
26. Gaebel W, Ulrich G, Frick K. Visuomotor performance of schizophrenic patients and normal controls in a picture viewing task. *Biological Psychiatry* 1987;22:1227-37.
27. Dougherty FE, Bartlett FL, Izard CE. Response of schizophrenics to expressions of fundamental emotions. *Journal of Clinical Psychology* 1974;30:243-6.
28. Pilowsky I, Bassett D. Schizophrenia and the response to facial emotions. *Comprehensive Psychiatry* 1980;21:236-44.
29. Morrison RL, Bellack AS, Mueser KT. Deficits in facial-affect recognition and schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1988;14(1):67-83.
30. Pantelis C, Brewer W. Neurocognitive and neurobehavioural patterns and the syndromes of schizophrenia: role of frontal-subcortical networks. In: Pantelis C, Nelson HE, Barnes TRE, editors. *Schizophrenia: A Neuropsychological Perspective*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 1996. p. 317-43.
31. Andreasen NC. *Schizophrenia, From Mind to Molecule*. Washington DC: American Psychiatric Press; 1994.
32. Weiskrantz L. Problems of learning and memory: One or multiple memory systems? *Philos Trans R Soc Lond [Biol]* 1990;329:99-108.
33. Squire LR. *Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans*. *Psychological Review* 1992;99:143-5.
34. Schacter DL, Tulving E, editors. *Memory Systems* 1994. Cambridge, Mass: MIT Press; 1994.
35. Johnson-Laird PN. *Mental models*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1983.
36. Byrne RMJ, Johnson-Laird PN. Spatial reasoning. *Journal of Memory and Language* 1989;28:564-75.
37. Goldberg TE, Weinberger DR. Probing prefrontal function in schizophrenia with neuropsychological paradigms. *Schizophrenia Bulletin* 1988;14:179-83.
38. Pantelis C, Barnes T, Nelson H. Is the concept of frontal-subcortical dementia relevant to schizophrenia? *British Journal of Psychiatry* 1992;160:442-60.
39. Walsh KW. *Understanding brain damage: a primer of neuropsychological evaluation*. New York: Churchill Livingstone; 1985.
40. Gourovitch M, Goldberg TE. Cognitive deficits in schizophrenia: attention, executive functions, memory and language processing. In: Pantelis C, Nelson HE, Barnes TRE, editors. *Schizophrenia: A neuropsychological perspective*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 1996. p. 71-105.
41. Rosofsky I, Levin S, Holzman PS. Short Reports - psychomotility in the functional psychoses. *Journal of Abnormal Psychology* 1982;91(1):71-4.
42. Hulstijn W, Smits-Engelsman BCM. Het meten van individuele verschillen in motorische vaardigheid. *Psychologie & Computers* 1995;12(4):141-52.
43. Friedman L, Kenny JT, Jesberger JA, Choy MM, Meltzer HY. Relationship between smooth pursuit eye-tracking and cognitive performance in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 1995;37:265-72.
44. Levy DL, Holzman PS, Matthysse S, Mendell NR. Eye tracking dysfunction and schizophrenia: a critical perspective. *Schizophrenia Bulletin* 1993;19(3):461-536.
45. McKenna PJ, Lund CE, Mortimer AM, Biggins CA. Motor, volitional and behavioural disorders in schizophrenia. 2: the conflict of paradigms' hypothesis. *British Journal of Psychiatry* 1991;158:328-36.
46. Jogems-Kosterman BJM, Hulstijn W, van Hoof JJM, Thomassen AJWM. Is the 'planning of action in schizophrenic patients more impaired than in depressed patients? The effects of conflicting graphic production rules. In G Leedham, M Leung, V Sagar & X Xuhong (Eds), IGS'99: Proceedings of the 9th Biennial Conference of the International Graphonomics Society. Singapore 1999, p. 225-9.
47. Braff DL. Impaired speed of information processing in non-medicated schizotypal patients. *Schizophrenia Bulletin* 1981;7:499-508.
48. Saccuzzo DP, Braff DL. Early information processing deficits in schizophrenia. *Archives General Psychiatry* 1981;38:175-9.
49. 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.
50. Comblatt BA, Risch NJ, Farris G, Friedman D, Erlenmeyer-Kimling L. The Continuous Performance Test, Identical pairs version (CPT-IP): I. New findings about sustained attention in normal families. *Psychiatry Research* 1988;26:223-38.
51. Comblatt BA, Lenzenweger MF, Erlenmeyer-Kimling L. The Continuous Performance Test, Identical Pairs Version: II. Contrasting attentional profiles in schizophrenia and depressed patients. *Psychiatry Research* 1989;29:65-85.
52. Earle-Boyer EA, Serper MR, Davidson M, Harvey PD. Continuous performance test in schizophrenic patients: stimulus and medication effects on performance. *Psychiatry Research* 1991;37:47-56.
53. 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. *Am J Psychiatry* 1997;154:799-804.
54. Park S, Holzman PS. Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Archives General Psychiatry* 1992;49:975-81.
55. Stinissen. Geheugen- en aandachtproeven: Manneetje van Goodenough, Vrouwtje van Fay-Rey. *Faculteit Psychologie en Pedagogische wetenschappen, Afdeling Psychodiagnostiek en Psychologische begeleiding*; 1975. p 70.
56. Corrigan PW, Toomey R. Interpersonal problem solving and information processing in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1995;21(3):395-403.
57. Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, Mozley PD, Mozley LH, Resnick SM, Bester DB, Stafiniak MS. Neuropsychological function in schizophrenia: selective impairment in memory and learning. *Archives General Psychiatry* 1991;48:618-24.
58. Paulsen JS, Heaton RK, Sadek JR, Perry W, Delis DC, Braff D, Kuck J, Zisook S, Jeste DV. The nature of learning and memory impairments in schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society* 1995;1:88-9.
59. 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.
60. Hagger C, Buckley P, Kenny JT, Friedman L, Ubogy D, Meltzer HY. Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biol Psychiatry* 1993;34:702-12.
61. Hutton SB, Puri BK, Duncan LJ, et al. Executive function in first-episode schizophrenia. *Psychological Medicine* 1995;25:581-94.
62. Goldberg TE, Weinberger DR, Faith Berman K, Pliskin NH, Podd MH. Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia? A controlled study of teaching the WCST. *Archives General Psychiatry* 1987;44:1008-14.
63. Fey ET. The performance of young schizophrenics and young normals on the wisconsin card sorting test. *J Consult Clin Psychology* 1951;18:311-9.
64. Van Hoof JJ, Jogems-Kostermans BJ, Sabbe BG, Zitman FG, Hulstijn W. Differentiation of cognitive and motor slowing in the Digit Symbol Test: differences between depression and schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 1998;32(2):99-103.
65. Sabbe B, Hulstijn W, van Hoof J, Tuijnman-Qua HG, Zitman F. Retardation in depression: assessment by means of simple motor tasks. *Journal of Affective Disorders* 1999;55(1):39-44.
66. Jogems-Kosterman BJM, Zitman FG, van Hoof JJM, Hulstijn W. Psychomotor slowing and planning deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2000, in press.
67. Nuechterlein KH, Norris M, Edell WS, Dawson ME. Attentional vulnerability indicators, thought disorder, and negative symptoms. *Schizophrenia Bulletin* 1986;12(3):408-26.
68. Lees Roitman SE, Keefe RSE, Harvey PD, Siever LJ, Mols RC. Attentional and eye tracking deficits correlate with negative symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1997;26:139-46.
69. Comblatt B, Obuchowski M, Roberts S, Pollack S, Erlenmeyer-Kimling L. Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Development and Psychopathology* 1999;11:487-508.
70. Davidson M, Reichenberg A, Rabinowitz J, Weiser M, Kaplan Z, Mordehai M. Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *American Journal of Psychiatry* 1999;156(9):1328-35.
71. Done DJ, Crow TJ, Johnstone EC, Sacker A. Childhood antecedents of schizophrenia and affective illness: social adjustment at ages 7 and 11. *BMJ* 1994;309:699-703.
72. Holzman PS, Levy DL, Proctor LR. Smooth pursuit eye movements, attention, and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1976;33(12):1415-20.
73. Frith CD. The cognitive abnormalities underlying the symptomatology and the disability of patients with schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology* 1995;10(3):87-98.
74. Mas M. *Vragenlijst voor Intellectuele Status*. Swets & Zeitlinger; 1979.
75. Goldberg TE, Hyde TM, Kleinman JE, Weinberger DR. Course of schizophrenia: neuropsychological evidence for a static encephalopathy. *Schizophrenia Bulletin* 1993;19(4):797-804.
76. Lewander T. Neuroleptics and the neuroleptic-induced deficit syndrome. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1994;380:8-13.
77. Drachman D. Memory and cognitive function in man: does the cholinergic system have a specific role? *Neurology* 1977;27:783-90.
78. Frith CD, Richardson JTE, Samuel M, et al. The effects of intravenous diazepam and hyoscine upon human memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 1984;36A:133-44.
79. Gallhofer B, Bauer U, Gruppe H, Krieger S, Lis S. First episode schizophrenia: the importance of compliance and preserving cognitive function. *Journal of Practical Psychiatry and Behavioral Health* 1996;2(2):165-245.
80. Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1999;25(2):233-55.
81. Harvey PD, Lyons BE, Mahmoud R. Long term cognitive effects of risperidone. Unpublished data; 2000.
82. Pallanti S, Quercioli L, Pazzagli A. Effect of neuroleptics on subjective cognitive disturbances and insight in schizophrenia. Unpublished data; 2000.
83. Perlick D, Mattis S, Statsny P, Teresi J. Neuropsychological discriminators of long-term inpatient or outpatient status in chronic schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992;4:428-34.

The work of the Belgian Discussion Board on Cognition in Antipsychotic Treatment is supported by an unrestricted educational grant from Janssen-Cilag & Organon.