

Les troubles de la mémoire chez les patients schizophrènes

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

Introduction

Depuis quelques dizaines d'années, les preuves de la limitation des fonctions cognitives chez les patients schizophrènes s'accumulent. De nombreuses études se penchent sur les troubles de l'attention, du fonctionnement exécutif et de la psychomotricité. Les performances des patients schizophrènes lors de l'étude neuropsychologique de l'ensemble des fonctions cognitives sont en moyenne inférieures de 1,5 déviation standard à celles des sujets normaux. Depuis quelque temps, on s'intéresse beaucoup aux déficits mnésiques chez les sujets schizophrènes, car les études ont montré que cette fonction était souvent gravement perturbée (1, 2). McKenna et al (3) suggèrent même l'existence d'une "amnésie schizophrène".

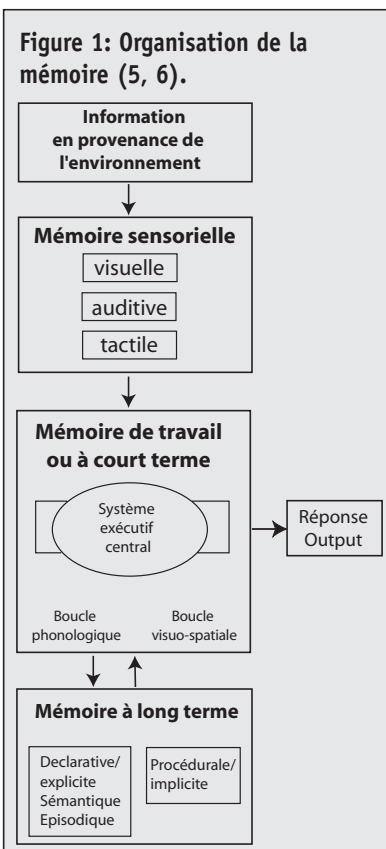
On a constaté que les patients schizophrènes étaient moins performants pour toute une série de tâches qui évaluent divers aspects de la mémoire. En outre, il semble que certains aspects de la mémoire soient plus gravement perturbés que d'autres (1). Dans le premier paragraphe de cet article, nous proposons un aperçu des principes de base ayant trait à l'organisation de la mémoire. Pour une description plus détaillée des différents sous-systèmes de la mémoire, nous renvoyons à un article récent de D'Haenens et al (4). Ensuite, nous décrivons brièvement quelques-uns des tests neuropsychologiques largement utilisés. Les observations faites chez les patients schizophrènes sont présentées par système mnésique. Dans un troisième paragraphe, nous évoquerons les implications théoriques et pratiques de ces déficits mnésiques. Des études récentes indiquent en effet que les performances lors de certains tests mnésiques ont une valeur prédictive pour le pronostic fonctionnel et social du patient. On s'intéresse dès lors de plus en plus aux nouveaux traitements visant à limiter les déficits mnésiques. On espère en effet que les traitements qui influencent les capacités cognitives dans un sens favorable réduiront également les déficits fonctionnels (2). Enfin, nous évoquerons quelques études récentes qui suggèrent une influence positive de certains antipsychotiques de la nouvelle génération sur la mémoire.

Définition des différents sous-systèmes de la mémoire

Dans ce paragraphe, nous proposons un bref aperçu des principes de base concernant l'organisation de la mémoire (Figure 1). Le modèle d'Atkinson et Shiffrin (5) distingue trois sous-systèmes:

- **la mémoire sensorielle:** stockage de courte durée (quelques millisecondes) d'informations sensorielles (visuelles, auditives, tactiles, ...);
- **la mémoire à court terme:** stockage de courte durée (quelques secondes) de l'information;
- **la mémoire à long terme:** l'information est stockée sur une période allant de quelques minutes à quelques années (par exemple, le souvenir de son propre nom, de l'endroit où on a été élevé, où on est allé en voyage l'an dernier).

Dans le modèle de Baddeley (6), la **mémoire à court terme** est également appelée "**mémoire de travail**" parce qu'il avait constaté qu'en plus de stocker l'information pendant un court laps de temps, ce sous-système fonctionnait également comme tampon de travail.



Il a subdivisé la mémoire de travail en:

- **boucle phonologique:** stockage de matériel verbal (capacité limitée, ± 2 secondes) et processus de répétition (exercice) qui garantit la persistance des traces;
- **boucle visuo-spatiale:** stockage de matériel visuel (couleur, forme, ...) et d'informations spatiales (lieu);
- **système exécutif central:** il assure la sélection de la stratégie, la planification, la coordination de l'information en provenance de l'environnement et de l'information présente dans la mémoire à long terme, l'orientation de l'attention et le contrôle du traitement conscient de l'information.

La **mémoire à long terme** est elle aussi subdivisée en (7):

- **mémoire déclarative:**
 - *mémoire sémantique:* stockage à long terme de la connaissance de faits généraux, de la signification des mots, de la connaissance des objets et de leur fonction etc.;
 - *mémoire épisodique:* stockage de longue durée (de quelques minutes à quelques années) des événements personnels, déterminés dans le temps et l'espace;
- **mémoire procédurale:** stockage de longue durée des aptitudes perceptuelles et motrices acquises et du comportement habituel.

Parallèlement, la mémoire est subdivisée en mémoire explicite et mémoire implicite:

- dans la **mémoire explicite**, il est fait consciemment appel à des informations accumulées précédemment (par exemple se souvenir d'une liste de mots avec référence expresse à la phase d'étude);
- la **mémoire implicite** intervient lorsqu'une tâche est facilitée par une expérience antérieure, sans qu'il soit fait expressément référence à cette phase d'apprentissage antérieure (par exemple, apprentissage d'aptitudes motrices).

Tests neuropsychologiques pour l'évaluation des fonctions mnésiques

Le tableau 1 décrit une série de tests neuropsychologiques fréquemment utilisés.

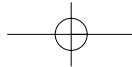


Tableau 1: Tests neuropsychologiques pour l'évaluation des fonctions mnésiques.

Word List Recall Test

Objectif

Evaluer la mémoire de travail verbale.

Description

Après lecture à voix haute d'une liste de mots, on demande au sujet de répéter un maximum de mots.

Letter-Number Sequencing

Objectif

Tester la capacité et les aptitudes manipulatoires de la mémoire de travail verbale.

Description

On lit au sujet une série de chiffres et de lettres organisés de manière arbitraire (ex: L-2) et on lui demande de les trier mentalement puis de les répéter en ordre croissant. Les listes proposées sont de plus en plus longues (7-M-2-T-6-F-1-Z). Pour bien exécuter cette tâche, le sujet doit retenir tous les chiffres et toutes les lettres, les subdiviser en deux catégories puis les classer par ordre de grandeur. Le résultat est déterminé par le nombre d'essais réussis.

Backward Digit span

Objectif

Evaluer la mémoire de travail verbale.

Description

On lit au sujet une série de chiffres présentés dans un ordre arbitraire (p. ex. 4-7-2-9) puis on lui demande de la répéter dans l'ordre inverse (9-2-7-4). La liste est de plus en plus longue. Pour exécuter correctement cette tâche, le sujet doit retenir tous les chiffres puis les manipuler mentalement pour les mettre dans l'ordre inverse.

Verbal Fluency Task

Objectif

Evaluer la fluence verbale.

Description

Ici, on évalue la facilité avec laquelle les sujets schizophrènes peuvent évoquer

spontanément des informations linguistiques. On demande au sujet de citer, dans un temps déterminé, un maximum de mots qui commencent par une lettre spécifique (f, a ou s) ou qui font partie d'une certaine catégorie. Le nombre de mots corrects est noté.

Spatial delayed response task

Objectif

Evaluer la mémoire de travail spatiale.

Description

Au début de chaque épreuve, un stimulus (par exemple un point sur un écran d'ordinateur) est présenté au sujet pendant 200msec. Après 5 à 30 secondes, les 8 points de référence apparaissent dans un cercle. On demande au sujet de bouger les yeux en direction du stimulus. Le temps de réaction et la précision de la saccade sont enregistrés. Les sujets sont donc supposés retenir la position du stimulus pour l'utiliser par la suite lors de la réponse.

Dot-test

Objectif

Mesurer la précision de la mémoire de travail visuo-spatiale.

Description

On place devant le sujet une feuille sur laquelle figure un point. Après environ 5, 10 ou 15 secondes, on lui demande de dessiner un point au même endroit sur une feuille vierge. Pour évaluer les performances du sujet, on mesure la distance moyenne entre le point présenté et le point dessiné. Pour effectuer ce test, le sujet doit retenir l'information pendant quelques secondes.

RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test)

Objectif

Evaluer l'apprentissage en série et l'évocation tardive.

Description

Le sujet a, à 5 reprises, la possibilité de mémoriser une liste de 15 mots (p.ex.: école, parents, soleil, rideau). Les mots ne sont pas apparentés sémantiquement. A chaque fois, la liste est lue à voix haute; le sujet peut

tenter de citer un maximum de mots figurant dans cette liste. Après ces 5 présentations, on présente une nouvelle liste de mots; l'examineur demande alors au sujet de se rappeler un maximum de mots de la première liste. On compte le nombre de mots que le sujet a pu reproduire. On compte également le nombre de mots dont le sujet a pu se souvenir plus tard (minimum 20 minutes) et le nombre de mots que le sujet peut reconnaître dans une liste mixte (8).

CVLT (California Verbal Learning Test)

Objectif

Tester l'apprentissage en série et l'évocation d'informations verbales.

Description

On propose au sujet, à 5 reprises, une liste de 16 mots appartenant à 4 catégories conceptuelles (fruits, épices, vêtements et outils). On lui présente ensuite une seule fois une autre liste. On propose ensuite au sujet une tâche d'évocation (*free recall*), de reconnaissance (*recognition*) et d'identification (*category cued recall*).

Semantic Memory Test Battery

Objectif

Tâche impliquant la mémoire sémantique.

Description

Les connaissances du sujet à propos de 24 choses vivantes et de 24 choses fabriquées par l'homme sont testées de différentes manières:

- fluence catégorielle: en une minute, le sujet doit générer un maximum d'items des deux catégories;
- donner le nom de représentations linéaires de chacun des 48 items;
- trier les 48 dessins en différentes catégories selon 3 niveaux [(vivant/fabriqués par l'homme; supérieur/subordonné (p. ex. animaux/oiseaux), niveau d'attribution (appareils ménagers électriques/non-électriques, animaux sauvages/domestiques)];
- apparier les mots et les dessins;
- donner des caractéristiques qui définissent 12 des 48 items (1 minute par item).

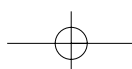
Limitations des différents systèmes mnésiques

• La mémoire sensorielle

Dans l'étude de Strous et al (9), les patients schizophrènes semblent présenter

un trouble de la mémoire échoïque. La capacité à apparier deux sons (d'une durée de 100ms) présentés l'un après l'autre (intervalle de 300ms) est perturbée alors que les performances lors d'une tâche où deux sons (d'une durée de 100ms, de

hauteur différente ou non) sont proposés immédiatement l'un après l'autre (intervalle de 0ms) restent identiques. Une étude du même groupe a montré que cela n'était pas lié à un trouble de la rétention de l'information mais à une limitation de



la précision de l'encodage des caractéristiques physiques des stimuli (10, 11). On avait déjà découvert précédemment des signes électrophysiologiques d'un trouble du traitement de l'information visuelle et auditive. C'est ce que montrent par exemple les expériences où l'on enregistre le P50 *gating* (12) et les études utilisant la *backward masking task* (13-5).

• La mémoire de travail

Si certaines observations indiquent une performance normale de la mémoire de travail (3), d'autres auteurs font état de déficits dans certains aspects de la mémoire de travail (16, 17) et d'autres encore observent des déficits importants pour toutes les mesures de la mémoire à court terme (MCT) (18). On ne sait toujours pas s'il s'agit simplement d'un trouble de la composante verbale ou spatiale ou d'un trouble généralisé de la mémoire de travail (19-21).

La mémoire de travail verbale

Wexler et al (22) constatent que la plupart des patients schizophrènes ambulatoires stabilisés présentent des troubles de la mémoire verbale auditive. Ils les évaluent à l'aide du WLRT (*Word List Recall Test*, cf. tableau 1). La plupart de ces patients ne présentent cependant aucun déficit lors d'un test de mémoire auditive non-verbale. Leur déficit de mémoire verbale ne peut donc pas s'expliquer par des facteurs non-spécifiques (problème général de traitement de l'information auditive), puisque leurs performances lors de tâches mnésiques impliquant des sons sont intactes.

Dans un groupe hétérogène de patients schizophrènes chroniques relativement stables, Stirling et al (23) ont, sur base du *backward digit span task*, observé un déficit au plan de la mémoire de travail verbale (score en moyenne inférieur de 0,75 à 1,5 DS au score des sujets normaux). Ce test (Tableau 1) fait appel à des manipulations de représentations mnésiques d'informations verbales et évalue ainsi également la mémoire de travail verbale. Les patients schizophrènes retiennent moins de chiffres que leurs parents au premier degré qui ont eux-mêmes des performances inférieures à celles des contrôles non-psychiatriques (Figure 2). Goldberg et al (17) et Beatty et al (18) obtiennent des résultats

semblables. Cela signifie que des performances limitées lors de cette tâche semblent associées à une vulnérabilité à la schizophrénie et pourraient en outre être un indicateur valable de la sensibilité à la maladie (24).

La mémoire de travail spatiale

Les observations en matière de déficits au plan de la mémoire de travail spatiale ont été reproduites à diverses reprises (25):

- Park et Holzman (26) constatent, dans une population de schizophrènes, un déficit au plan de la rétention de représentations visuospatiales statiques. Ils le déduisent du fait que les patients schizophrènes ont de moins bonnes performances que les sujets normaux lors d'une *delayed response task*.
- A l'occasion d'une autre *spatial delayed response task*, Fleming et al (27) observent eux aussi un déficit de la mémoire de travail visuo-spatiale chez les schizophrènes. La tâche consiste ici à déterminer si la place de 4 stimuli lumineux est identique à celle qu'ils occupaient lors d'une précédente présentation. Pour pouvoir le faire, la localisation doit être retenue de manière précise dans la mémoire de travail.
- Keefe et al (28) constatent que les patients schizophrènes sont significativement moins performants pour les tâches impliquant la mémoire de travail lors desquelles l'information doit être retenue pendant de courtes périodes de 10 à 20 secondes. Cette étude reproduit les observations faites antérieurement par Park et Holzman (29) et Spitzer (30), selon lesquelles les déficits mnésiques apparaissent dans les 10 secondes suivant l'encodage de l'information visuospatiale.
- Une étude de suivi (31) permet de constater que les symptômes positifs et négatifs ainsi que les déficits de la mémoire de travail spatiale sont améliorés 4 mois après un épisode psychotique aigu. Les déficits spatiaux ne se normalisent cependant pas. Les auteurs en concluent que les problèmes de mémoire de travail spatiale sont un signe stable dans la schizophrénie, puisqu'ils sont présents indépendamment de l'état clinique.

• La mémoire à long terme

Bien que l'on observe la plupart du temps une atteinte de la mémoire à long terme des sujets schizophrènes, il n'existe jusqu'à présent que relativement peu d'études sur l'effet sur les différents sous-systèmes de cette fonction mnésique. De l'étude de Tamlyn et al (32), il ressort que les déficits de la mémoire à long terme affectent ses différents aspects et sont parfois relativement graves.

La mémoire sémantique

L'une des premières études est celle de Koh et al (33). Cette étude utilisait une série de mots qui devaient être rangés dans différentes catégories. Un certain nombre de mots faisaient partie de la même catégorie, d'autres n'appartenaient à aucune catégorie. Les jeunes schizophrènes en phase de récupération après un épisode aigu ont des performances pratiquement aussi bonnes que celles des contrôles mais ils utilisent moins de catégories et placent davantage de mots dans une catégorie. Les auteurs en concluent que le déficit de mémoire sémantique était relativement limité. Il s'agirait davantage d'un trouble des processus d'encodage que d'un déficit au plan du stockage de matériel sémantique.

Des résultats de Brébion et al (34, 35), il ressort que lors de l'encodage, les schizophrènes utilisent moins les propriétés sémantiques des mots. Ils suggèrent que deux phénomènes sont impliqués dans le déficit d'encodage pendant une tâche de mémoire verbale chez les sujets schizophrènes:

- un déficit au plan de la capacité à retenir une séquence (due à une diminution de la capacité de la boucle articulatoire de la mémoire de travail (6));
- un usage moindre de l'encodage profond (*deeper encoding*), c'est-à-dire de l'intégration des propriétés sémantiques des items et de leur organisation dans la mémoire. L'évocation étant fonction de la profondeur de l'encodage (36), cela n'a rien d'étonnant.

Gold et al (37) ont même montré que des listes de mots classés par catégories sémantiques n'étaient pas mieux reproduites lorsqu'elles étaient présentées de manière organisée que lorsqu'elles étaient présentées dans un ordre arbitraire. Même

lorsque le nom de la catégorie était donné, les performances n'étaient pas meilleures, ce qui suggère que l'information n'est pas encodée de manière sémantique.

De l'étude de McKay et al (38), il ressort également que la mémoire sémantique est perturbée chez les sujets schizophrènes. Dans cette étude, les auteurs utilisent la *Semantic Memory Test Battery*. L'analyse des résultats à ces tâches montre clairement que les patients schizophrènes présentent des limitations lors des tâches impliquant la mémoire sémantique. Leurs scores sont, pour la majorité des tests, significativement inférieurs à ceux des contrôles, sauf pour l'association des mots et des dessins. Cette observation est étayée par les études de Cutting et Murphy (39) et Tamlyn et al (32).

Dans l'étude de Feinstein et al (40), les sujets schizophrènes sont moins performants que les contrôles normaux pour la tâche de fluence sémantique. Cela pourrait être dû à des difficultés lors de l'évocation ou du stockage et de la rétention de l'information. S'il s'agit d'un trouble des stratégies d'évocation, le *cueing* (proposer préalablement le nom de la catégorie) devrait améliorer les performances. Comme ce n'est pas le cas, on suppose que c'est la mémoire sémantique elle-même qui est désorganisée (confusion sémantique, les concepts sont associés d'une autre manière). Cette conclusion est étayée par les observations faites lors d'une tâche de fluence phonologique: les performances des patients schizophrènes sont comparables à celles de sujets normaux. Cela signifie que c'est la nature de l'information, plutôt que la stratégie d'évocation, qui importe lors de ces tâches.

La mémoire épisodique

Selon Calev et al (41), la mémoire des événements du passé lointain n'est pas perturbée, bien que lors de l'évaluation des antécédents des patients, certains déficits mnésiques se manifestent. Souvent, on observe des discordances au plan de la mémoire des faits et des événements de leur propre vie. La mémoire autobiographique, évaluée à l'aide de l'AMI (*Autobiographical Memory Inventory* (42)) semble en général moins bonne que celle des sujets normaux, en particulier pour les souvenirs du début de l'âge adulte. C'est la plupart du temps pendant cette période que la maladie se manifeste pour la première fois

de manière aiguë. Il se pourrait dès lors que les souvenirs aient été moins bien encodés ou consolidés (40).

La mémoire explicite

La plupart des études concernant la mémoire explicite montrent que les performances des patients schizophrènes sont inférieures à celles des sujets normaux pour les tâches qui font appel à l'évocation consciente d'expériences antérieures (43). Les déficits d'évocation (*recall*) sont fréquents (44). Cette fonction requiert une organisation mnémotique lors de l'encodage. Lors des tâches de reconnaissance, qui ne requièrent pas autant d'organisation, aucun déficit n'avait été observé il y a quelques décennies (33, 45-50). Une méta-analyse récente d'Aleman et al (1) a cependant montré que la reconnaissance était bien perturbée ($d = 0,64$), mais dans une moindre mesure que l'évocation ($d = 1,20$). Stirling et al (23), par exemple, ont observé des signes de déficit lors d'une tâche de reconnaissance. Les sujets doivent citer et retenir les noms de 5 animaux, de 5 sortes de fruits et de 5 parties du corps. Après chaque catégorie, l'examineur y ajoute 5 autres mots que les sujets doivent également retenir. Après 5 minutes, les sujets reçoivent une liste de 45 mots (15 du sujet, 15 de l'examineur et 15 nouveaux). Pour chacun des 45 items, le sujet doit dire s'il s'agit d'un mot nouveau, d'un mot qu'il a généré ou d'un mot généré par l'examineur. Des résultats à cette tâche, on peut déduire que les patients schizophrènes ont des difficultés à déterminer quels mots ils ont entendus peu de temps auparavant et quels mots ils ont générés eux-mêmes. Le déficit verbal va donc bien au-delà des problèmes d'évocation (23).

Huron et al (51) concluent que la reconnaissance n'est, chez les patients schizophrènes, perturbée que lorsqu'il s'agit de processus conscients. Ces observations sont expliquées par Gjerde (52) de la façon suivante: les opérations cognitives qui ne nécessitent pas d'attention, qui sont donc plus automatiques, et qui ne sont pas sensibles aux effets de stratégies conscientes, continuent à fonctionner normalement. De cette manière, les performances mnésiques peu satisfaisantes sont attribuées à des troubles des processus de traitement de l'information, l'attention et la motivation par exemple.

De nombreux chercheurs constatent, chez les patients schizophrènes, un trouble de la reconnaissance des émotions (53-6). Hellewell et al (57), par exemple, décrivent les performances réduites des patients schizophrènes au *Recognition Memory Test for Faces* par rapport à celles des sujets normaux. En 1873 déjà, Darwin affirmait que la reconnaissance des émotions était la condition fondamentale de la communication sociale. Lorsque la reconnaissance des émotions ne se fait pas de manière précise, cela génère des difficultés au plan des relations interpersonnelles (58). Ce déficit semble ne pas évoluer au cours des différents stades de la maladie (59). Il semble être plus sévère pour la reconnaissance des émotions négatives que des émotions positives (60). Dans la reconnaissance des visages, 4 processus sont impliqués: l'encodage structurel, l'analyse physique, l'analyse du langage facial et l'analyse de l'expression du visage. Pour de nombreux chercheurs, le déficit observé chez les schizophrènes est lié à des problèmes de traitement des visages. Les patients schizophrènes se concentrent en effet essentiellement sur des caractéristiques non-pertinentes des visages. Les objets complexes et les visages sont perçus de manière fragmentée; il existe un déficit au plan de la génération des formes perceptuelles (61, 62). Il s'agit donc probablement davantage d'un problème visuel ("balayage") que d'un trouble des processus de reconnaissance (63). Schwartz et al (64) n'observent cependant aucun lien entre un trouble du balayage et le déficit au plan de la reconnaissance des visages.

La mémoire implicite

D'une manière générale, on observe peu de limitations lors des tâches impliquant la mémoire implicite. Schwartz et al (43) trouvent que les patients schizophrènes présentent, par rapport à un groupe contrôle, une amélioration normale lors d'une tâche de génération implicite de catégories.

Brébion et al (34, 35) ne voient aucune différence significative entre un groupe de patients et un groupe contrôle au plan du nombre de racines de mots à compléter sur base d'une liste préalablement mémorisée. Selon eux, la mémoire implicite n'est pas affectée. Plusieurs chercheurs (65, 66) constatent également un amorçage normal

chez les patients schizophrènes. Cette tâche consiste à compléter des racines de mots. La moitié des mots proviennent d'une liste préalablement proposée ("mots anciens") et les autres sont "nouveaux". Les sujets doivent compléter les racines de mots à l'aide du premier mot auquel ils pensent, sans qu'il soit fait expressément référence à la phase d'apprentissage préalable. Les mots "anciens" sont normalement plus faciles à compléter que les "nouveaux". Ce phénomène s'observe également chez les sujets schizophrènes.

Aspects fonctionnels et anatomiques des déficits mnésiques chez les patients schizophrènes

Lors de l'étude de la base neurobiologique des déficits mnésiques, le cortex préfrontal et les aires temporales médiales semblent être des localisations prometteuses (4). La mémoire de travail dépend essentiellement des aires préfrontales (67) alors que la mémoire à long terme est davantage située dans la partie médiale du lobe temporal (68). Chez les patients schizophrènes, il semble qu'il y ait des dysfonctionnements dans ces deux régions (69-73). Nous nous limiterons à la présentation de quelques observations générales.

D'abord, il semble qu'un certain nombre de structures situées dans ces zones, entre autres l'hippocampe, l'amygdale et le cortex entorhinal, présentent une perte significative de volume par rapport aux sujets sains (74). Selon Goldberg et al (75), le volume de la partie antérieure de l'hippocampe gauche serait corrélé aux scores obtenus lors des tâches de mémoire verbale. Shenton et al (76) ont découvert un lien entre des scores peu élevés aux tâches de mémoire verbale et le volume des structures temporales, dont la circonvolution parahippocampique et la partie postérieure de la circonvolution temporale supérieure.

A côté de modifications structurelles, on observe également des anomalies fonctionnelles dans ces zones (diminution de la perfusion sanguine, diminution du métabolisme du glucose dans l'hippocampe (77), modification du composant P300 de l'ERP (78)). Heckers et al (79) ont trouvé des signes de diminution de l'activité hippocampique pendant la

récupération de matériel de la mémoire épisodique. L'amygdale, l'hippocampe et le cortex entorhinal sont impliqués dans les processus de consolidation (7, 80, 81).

Les études récentes étayent en outre l'hypothèse d'une intégration déficiente dans les zones préfrontales chez les patients schizophrènes (82-5), ce qui pourrait expliquer les limitations de la mémoire de travail. Dans l'article d'Andreasen (86), on trouve un modèle qui décrit la maladie comme un *misconnection syndrome*: la coordination entre les aires corticales et le cervelet (thalamus) est perturbée. Cela débouche sur une mauvaise communication entre ces zones et se manifeste dans différents aspects de l'activité mentale (*cognitive dysmetria*).

Outre les études par IRMf conduites chez l'homme, plusieurs études animales gouvernent les hypothèses concernant les problèmes sous-jacents aux déficits mnésiques. L'étude de Quillfeldt et al (87) montre par exemple que l'hippocampe et l'amygdale sont impliqués dans la rétention de l'information pendant quelques jours seulement après l'acquisition de cette information; le cortex entorhinal est impliqué entre 30 et 60 jours et la partie postérieure du cortex pariétal à partir de 2 mois après l'acquisition du matériel. D'autres études animales suggèrent qu'il existe probablement plusieurs zones de mémoire de travail dans le cortex préfrontal; elles sont organisées en réseaux neuronaux parallèles distincts (Tableau 2, Goldman-Rakic & Selemon, 1997).

Il semble donc qu'il n'y ait pas qu'un seul système ou un seul dysfonctionnement au centre de la physiopathologie de la maladie, mais que les symptômes soient principalement dus à des troubles dans différentes zones du cerveau.

Selon Gold et al (37), les aires frontales et

temporales sont impliquées dans les déficits mnésiques observés chez les patients schizophrènes. Il se pourrait que le fonctionnement du lobe frontal soit dû à une activité neuronale anormale dans le lobe temporal.

Rapport avec les symptômes positifs, négatifs et dépressifs

En ce qui concerne les symptômes positifs, on trouve parfois – pas toujours – des liens avec les troubles de la mémoire (94-7). Selon Keefe (98), les limitations de la mémoire de travail (déficit au plan de *reality monitoring*) sont à l'origine de certains symptômes positifs, dont les hallucinations.

On considère souvent que les limitations de la mémoire de travail sont influencées par les symptômes négatifs. D'autres auteurs inversent ici aussi le lien causal (99). Pour Green (100) et Keefe (98), les déficits de la mémoire de travail ont un impact très net sur les symptômes négatifs. Les patients sont plus rapidement distraits des stimuli importants, ce qui fait passer les informations non-pertinentes à l'avant-plan. Ceci a naturellement un impact sur les relations interpersonnelles (isolement social).

Selon Brébion et al (34, 35), le lien entre la gravité des symptômes dépressifs et la mémoire observé chez les sujets dépressifs (101) est également présent chez les sujets schizophrènes. Cette hypothèse a des implications sur le traitement. Pour Brébion et al (34, 35), il est possible que les antidépresseurs constituent une alternative thérapeutique dans les troubles de la mémoire.

Outre cette corrélation avec les symptômes dépressifs, on observe la plupart du temps également un lien avec les symptômes négatifs (1, 82, 94, 102-4). Brébion et al (34, 35) suggèrent cependant que ce lien

Tableau 2: Réseaux neuronaux parallèles présents dans le cortex préfrontal et intervenant dans la mémoire de travail dans les modèles animaux (84, 88-91).

Traitement visuo-spatial	Partie dorsolatérale de l'aire préfrontale
Traitement des caractéristiques des objets et des visages	Partie latérale et inférieure des aires préfrontales
Evocation et encodage sémantique, autres processus verbaux	Partie profonde de l'insula et partie antérieure de l'aire préfrontale (92, 93)

pouvait être faussé dans les études antérieures par la présence de symptômes dépressifs latents.

Implications

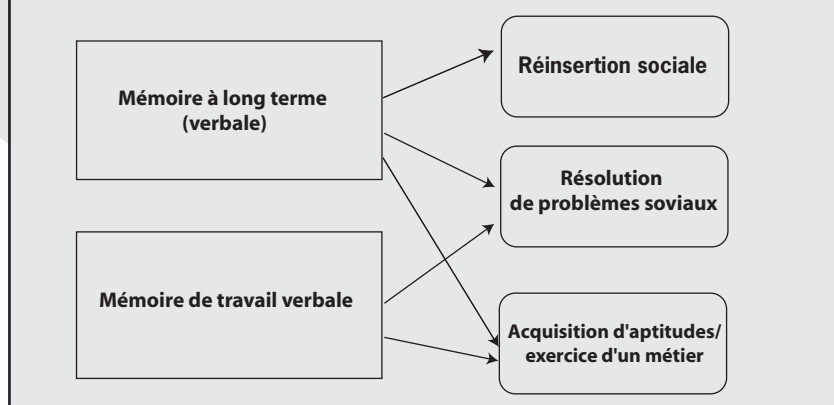
L'étude des déficits mnésiques chez les patients schizophrènes apporte des informations intéressantes, tant pour la compréhension du trouble cérébral sous-jacent que pour l'explication (partielle) des autres déficits cognitifs associés à cette maladie (24). Comme la mémoire de travail est impliquée dans une vaste gamme de fonctions cognitives et que les déficits cognitifs n'apparaissent pas seulement lors du premier épisode aigu mais persistent tout au long de la maladie (1, 105), il n'est pas étonnant que les déficits mnésiques puissent générer des problèmes majeurs dans la vie quotidienne du patient. En outre, les troubles de la mémoire sont parfois considérés comme des indicateurs potentiels de la vulnérabilité à la schizophrénie d'autres membres de la famille (106, 7).

• Pronostic psychosocial et fonctionnel

Green et al (100) proposent un aperçu de l'impact des déficits neurocognitifs sur le pronostic des patients schizophrènes (Figure 3). Les troubles de la mémoire de travail verbale (encodage, évocation, reconnaissance) sont associés à un fonctionnement psychosocial moins bon, une moins bonne qualité de vie (108) et un apprentissage plus lent des aptitudes (109). En outre, il semble que les patients qui ont des difficultés lors des tâches d'évocation et de reconnaissance aient également des difficultés de réinsertion sociale (110, 111).

Outre le fonctionnement psychosocial, l'exercice d'une profession est un problème majeur chez les patients schizophrènes. Même lorsque les symptômes psychotiques aigus sont contrôlés, la réinsertion professionnelle du patient reste souvent limitée (112-4). Bryson et al (115) ont observé un lien significatif entre les performances aux tâches de mémoire verbale et les performances professionnelles globales. Auparavant déjà, un lien avait été établi entre le score à la *Wechsler Memory Scale* (WMS-r) et l'apprentissage de nouvelles aptitudes (109). Comme c'est pratiquement indispensable pour tout travail, on peut considérer qu'il existe un lien entre la mémoire verbale et les performances professionnelles.

Figure 3: Pronostic fonctionnel sur base des performances aux tâches de mémoire verbale (100).



• Stratégie thérapeutique

Les déficits mnésiques n'ont jusqu'à présent jamais été considérés comme une caractéristique majeure du tableau schizophrénique; elles n'ont donc pas été suffisamment prises en compte lors du traitement des patients schizophrènes. Les importants déficits mnésiques ont un impact sur le traitement et la réadaptation. Il est par exemple possible que le traitement ait peu de succès en raison des limitations spécifiques de la mémoire explicite (les patients "oublent" souvent de prendre leurs médicaments). Le sentiment d'échec persistant qu'a le patient débouche dans certains cas sur une perte du sentiment de sa propre valeur, une disparition de la motivation et une diminution des efforts des intervenants (116). Les déficits mnésiques sont donc un facteur limitant la réadaptation efficace (117); il faut donc en tenir compte lors du développement de stratégies thérapeutiques (115).

Mémoire et antipsychotiques

• Les neuroleptiques classiques

Les effets thérapeutiques des neuroleptiques classiques concernent essentiellement les symptômes positifs, suite au blocage des récepteurs D_2 au niveau des voies dopaminergiques mésolimbiques. Ces antipsychotiques classiques ont moins d'impact sur les symptômes négatifs, les variations de l'humeur et les déficits cognitifs (118, 199). De l'étude de Castner et al (120), il ressort que les problèmes mnésiques dus au blocage des récepteurs D_2 peuvent être améliorés par l'administration d'une faible dose d'agonistes D_1 .

Il n'est en outre pas rare que les neuroleptiques classiques aient des effets secondaires extrapyramidaux. Beaucoup de patients prennent des anticholinergiques pour contrôler ces effets secondaires du traitement. Les fonctions mnésiques sont cependant affectées par les effets des anticholinergiques (212-4). La mémoire de travail surtout semble sensible aux anticholinergiques; la mémoire à long terme reste intacte (125). Il s'agit donc essentiellement d'un effet sur les processus d'encodage; l'évocation d'informations stockées avant l'utilisation des médicaments n'est pas affectée (126). Ces observations ont débouché sur l'hypothèse du rôle des effets anticholinergiques inhérents à certains antipsychotiques dans les déficits mnésiques. Les observations faites avec la chlorpromazine et la thioridazine (ayant toutes deux de puissants effets anticholinergiques) confirment cette hypothèse (127). Les déficits mnésiques peuvent donc être en partie provoqués par les effets anticholinergiques des antipsychotiques.

• Les nouveaux antipsychotiques

Outre les récepteurs D_2 , les antipsychotiques de la nouvelle génération bloquent également les récepteurs $5-HT_{2A}$. Ils provoquent ainsi moins d'effets secondaires extrapyramidaux que les neuroleptiques classiques; l'administration d'un traitement anticholinergique complémentaire n'est souvent pas nécessaire (125, 128, 129). En outre, l'activité dopaminergique au niveau du système mésocortical est améliorée par l'effet spécifique du $5-HT_{2A}$. On peut dès lors s'attendre à un effet bénéfique sur une série de fonctions cognitives, dont la mémoire.

Tableau 3: Résumé des effets de la clozapine, de la rispéridone et de l'olanzapine sur le fonctionnement cognitif.**Effet de la clozapine****Mémoire de travail verbale**

Hagger et al (1983)	ACTT	Aucune amélioration
Lee et al (1994)	ACTT	Aucune amélioration
Grace et al (1996)	<i>Digit Span (backward)</i>	Amélioration
Galletly et al (1997)	ACTT	Amélioration

Apprentissage et mémoire verbale

Goldberg et al (1983)	<i>WMS-r Paired associates</i>	Aucune amélioration
Hagger et al (1993)	VLL-IR/VLL-DR	Amélioration
Lee et al (1994)		
Daniel et al (1996)	WMS	Aucune amélioration
Grace et al (1996)	Liste de 5 mots	Amélioration
	Evocation immédiate	Aucune amélioration
	Evocation tardive	Amélioration
Hoff et al (1996)	Apprentissage associatif	Aucune amélioration
	CVLT	Amélioration

Apprentissage et mémoire visuelle

Goldberg et al (1993)	<i>WMS-r Visual reproduction</i>	Détérioration
	Reconnaissance des visages	Aucune amélioration
Buchanan et al (1994)	<i>Mooney Faces</i>	Amélioration
Hoff et al (1996)	<i>Benton Visual Retention</i>	Détérioration
	<i>WMS-r visual reproduction</i>	Aucune amélioration
Daniel et al (1996)	<i>Rey complex figure</i>	Aucune amélioration
Grace et al (1996)	<i>Rey complex figure</i>	Amélioration
Fuji et al (1997)	WAIS-r (dessin de figures)	Aucune amélioration
	WAIS-r (séries de blocs)	Aucune amélioration
Galletly et al (1997)	WAIS-r (séries de blocs)	Amélioration
Lindenmayer et al (1998)	<i>Pattern memory test</i>	Aucune amélioration

Effet de la rispéridone**Mémoire de travail**

McGurk et al (1996)	Tâche de mémoire spatiale	Amélioration
Green et al (1997)	<i>Digit span distractability</i>	Amélioration
Rossi et al (1997)	<i>WAIS-r Digit span backward</i>	Amélioration
Meltzer et al (in prep)	ACTT	Amélioration

Apprentissage et mémoire verbale

Stipp & Lussier (1996)	<i>Word pairs</i>	Aucune amélioration
	<i>Word stem priming</i>	Amélioration
Kern et al (1999)	CVLT	Amélioration
Meltzer et al (in prep)	<i>List learning</i>	Aucune amélioration

Effet de l'olanzapine**Mémoire de travail**

Meltzer & McGurk (1999)	ACTT	Aucune amélioration
	<i>Spatial working memory test</i>	Aucune amélioration

Apprentissage et mémoire verbale

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

Apprentissage et mémoire visuelle

Meltzer & McGurk (1999)	WMS-r	Aucune amélioration
-------------------------	-------	---------------------

Dans chacune des trois études qui évaluaient l'effet de la rispéridone sur la mémoire de travail verbale, il y a eu amélioration après traitement par rispéridone (110, 111, 130-2).

Par ailleurs, McGurk et al (132) ont évalué l'effet de la rispéridone sur la mémoire de travail spatiale; ils ont constaté une amélioration après traitement par rispéridone. Au plan de la mémoire à long terme (évaluée à l'aide du CVLT), Harvey et al (133) ont constaté des améliorations durables (1 an) chez les patients schizophrènes traités par rispéridone par rapport à un traitement par halopéridol. Dans une série d'études, il apparaît que la clozapine a une influence positive sur "l'évocation". Dans les études sur la clozapine, la mémoire de travail n'est d'habitude pas améliorée.

En 1999, Meltzer et McGurk ont publié un résumé des effets de la clozapine, de la rispéridone et de l'olanzapine sur le fonctionnement cognitif (134). Le tableau 3 résume les éléments probants concernant la mémoire.

Les améliorations constatées incitent naturellement à élargir l'utilisation des antipsychotiques atypiques (135).

Conclusion

Jusqu'il y a peu, on s'intéressait surtout aux symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie. Depuis une vingtaine d'années, on découvre toujours plus d'éléments suggérant l'existence de dysfonctionnements neurocognitifs chez les patients schizophrènes. Alors que Kraepelin et Bleuler considéraient que les fonctions mnésiques restaient relativement intactes, nous pouvons désormais affirmer qu'il existe d'importants déficits mnésiques (1). Dans cet article, nous avons évoqué les signes de déficit par système mnésique. Nous pouvons considérer que les déficits sont maximaux dans les 4 systèmes suivants: mémoire sensorielle, mémoire de travail (verbale et spatiale), mémoire sémantique et mémoire explicite (*recall*). Du *New York High-Risk Project* (136), il ressort que des déficits mnésiques sont déjà présents chez les

sujets qui courent un risque accru de développer une schizophrénie.

Ces observations sont étayées par des études neurobiologiques, qui ont mis en évidence diverses anomalies cérébrales structurelles et fonctionnelles chez les patients schizophrènes, surtout au niveau du cortex préfrontal et des aires temporales médiales qui sont respectivement associés à la mémoire de travail et à la mémoire à long terme.

Outre son intérêt théorique, l'étude des déficits mnésiques a également des implications pour la pratique clinique. Les déficits mnésiques restant relativement stables tout au long de la maladie, il est indiqué de tenir compte de l'impact d'éventuels déficits mnésiques lors du traitement et de la réadaptation des patients schizophrènes. En outre, des études pharmacologiques récentes ont montré que certains antipsychotiques de la nouvelle génération avaient un effet positif sur les fonctions cognitives; pour l'instant, cet effet est surtout manifeste sur la mémoire de travail et l'apprentissage verbal (110, 130, 133, 137).

Références

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 JMJ, 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. Rey A. *L'examen clinique en psychologie*. Paris: PUF; 1958. p.141-93.
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 premorbid 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. *Schizophr 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 Neurosciences* 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, Maruszar 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, Pertine 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. Physiological 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, Kotrla K, Santha A, van Gelderen P, Dvyn 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 phrene" 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, Leiberman 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 I, 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): 275-33S.
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.