

Les limitations cognitives des patients schizophrènes: une caractéristique persistante de leur maladie

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

Introduction

La diminution des capacités cognitives chez les patients schizophrènes n'est pas une découverte récente. Kraepelin (1, 2) avait déjà observé des correspondances entre la détérioration mentale sévère chez les déments et le déficit cognitif des patients souffrant de schizophrénie. C'est en partie pour cette raison qu'il a initialement considéré la schizophrénie comme une forme précoce de démence ("dementia praecox"). Ce dysfonctionnement cognitif a par la suite été démontré à maintes reprises chez les patients schizophrènes mais il était habituellement considéré comme un phénomène secondaire, déclenché par les symptômes positifs (idées délirantes, hallucinations, incohérence) de l'affection ou par les conséquences négatives liées à la vie en institution (3). Cette insistance sur les symptômes positifs a disparu dans les années '80 lorsqu'on a commencé à s'intéresser davantage aux symptômes négatifs (émoussement de l'affect, retrait social, apathie, perte d'initiative, pauvreté du langage) (4, 5).

Depuis une dizaine d'années, la littérature reconnaît les dysfonctionnements cognitifs comme un groupe de symptômes importants et qui se situent dans une autre dimension que les symptômes positifs et négatifs. En outre, on a assisté pendant cette période à un changement majeur dans la conception de la base neurobiologique de la schizophrénie. On a commencé à envisager l'affection du point de vue du modèle neuropsychologique (6-9). Dans ce modèle, également appelé "modèle de vulnérabilité" (10), on suppose que certains individus sont caractérisés par une prédisposition génétique au développement de la schizophrénie et que certains facteurs environnementaux (facteurs pré- et périnataux ayant un impact sur le cerveau) peuvent influencer ce processus. La schizophrénie serait ainsi une conséquence à long terme d'un trouble précoce (longtemps avant l'apparition du premier épisode) du développement du cerveau.

Il a été démontré à maintes reprises que les dysfonctionnements cognitifs constituaient une limitation pour pratiquement tous les patients schizophrènes (11-4), tant pendant les épisodes psychotiques que pendant les périodes de rémission (15). En dépit de l'intérêt croissant pour les déficits neurocognitifs rencontrés dans la schizophrénie, la littérature ne s'est jusqu'à présent que peu intéressée aux graves problèmes quotidiens générés par ces limitations cognitives.

Le fonctionnement cognitif est habituellement subdivisé en plusieurs fonctions (Tableau 1). De nombreuses études ont montré que les patients schizophrènes étaient en général moins performants lors des tests qui mesurent chacune de ces fonctions. Bien que ces tests ne semblent à première vue n'avoir aucun rapport avec le bien-être quotidien de ces personnes, ils concernent de très près les aptitudes requises pour mener une vie indépendante ou exercer une profession (16-8).

Tableau 1: Différents aspects du fonctionnement cognitif.

- Perception
- Attention
- Mémoire
 - Mémoire à court terme (mémoire de travail)
 - Mémoire à long terme
- Fonctions exécutives
- Coordination psychomotrice
 - Visuelle
 - Motrice

Dans le premier paragraphe, nous nous intéresserons à chacun des aspects du fonctionnement cognitif. Ensuite, nous nous attarderons sur l'évolution et la stabilité de ces dysfonctionnements. Le fonctionnement cognitif des patients schizophrènes semble en effet perturbé de manière permanente à plusieurs niveaux et ce, bien avant le premier épisode psychotique.

Enfin, nous insisterons sur l'impact de ces troubles cognitifs sur le fonctionnement quotidien du patient.

Un fonctionnement cognitif perturbé

• Le fonctionnement cognitif général

Le domaine cognitif est un ensemble difficile à cerner de capacités psychiques qui sont le produit d'une activité cérébrale "supérieure". Il s'agit de processus psychologiques cognitifs sur lesquels sont basés nos perceptions, nos pensées et nos actes et qui sont évalués à l'aide de tests neuropsychologiques. Ces processus jouent un rôle dans pratiquement toutes nos actions quotidiennes et plus précisément pendant la perception, l'action ciblée et les activités intellectuelles comme la pensée, l'apprentissage, l'utilisation de la langue ou la résolution de problèmes (19). Parfois, les interactions sociales sont également considérées comme faisant partie du domaine cognitif. L'état cognitif du patient schizophrène est donc important pour prédire les capacités individuelles et la réinsertion sociale.

Par "troubles cognitifs", nous n'entendons pas ici les problèmes de contenu, comme "les idées délirantes, les hallucinations, les concrétudes ou les néologismes". Bien que ces symptômes soient une caractéristique centrale du tableau schizophrène, ils n'ont aucun rapport direct avec les limitations sociales des patients (20, 21).

Si l'on veut se faire une idée générale des aptitudes cognitives d'un patient, on le soumet souvent à un test d'intelligence classique, comme le *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS-R) (22). Ce test permet de mesurer l'intelligence, calculée sous forme de QI. C'est en fait la somme de différentes fonctions neuropsychologiques. Tout comme dans la population normale, les scores des sujets schizophrènes présentent une distribution normale (courbe de Gauss). Certains auteurs constatent cependant que la moyenne d'un groupe de sujets schizophrènes est inférieure à celle de sujets normaux (23). Cela n'empêche pas de nombreux patients schizophrènes d'obtenir de meilleurs scores que des sujets normaux. Ce n'est qu'en tant que groupe qu'ils obtiennent "en moyenne" des scores inférieurs à ceux des sujets normaux; ils prennent par

exemple beaucoup plus de temps pour exécuter une tâche ou donnent moins de réponses correctes et ce, dès avant l'apparition des premiers signes de l'affection (24). Il semble en outre que les enfants qui ont par la suite développé une schizophrénie aient marché moins vite et aient présenté plus de difficultés pour apprendre à parler et davantage de problèmes de motricité (25).

• **Les différentes fonctions**

Dans les paragraphes suivants, nous nous intéresserons brièvement aux différentes fonctions cognitives et nous indiquerons en quoi la population schizophrène diffère des sujets normaux. Nous indiquerons également chaque fois en quoi ces limitations peuvent rendre significativement plus difficile la vie du patient.

1. Perception
2. Attention
3. Mémoire
4. Processus exécutifs
5. Psychomotricité

La perception

Balayage

L'étude de Gaebel et al (26) montre que la durée moyenne de fixation et la durée totale de fixation lors d'une tâche de balayage est plus élevée dans la population schizophrène que chez les sujets normaux.

Expression faciale

Il existe également des données dont il ressort que les patients schizophrènes ont des difficultés à reconnaître les expressions faciales (27, 28). Lorsque ces patients doivent faire correspondre des étiquettes d'émotions avec des visages, ils sont moins précis que les sujets normaux. Les schizophrènes sont moins aptes à reconnaître les pensées et les intentions des autres. Cela a un impact négatif sur leurs aptitudes de communication et représente dès lors une faille dans leur schéma d'interaction sociale (29).

L'attention

Des études neuropsychologiques récentes suggèrent que l'attention n'est pas une notion simple; elle comporte plusieurs éléments (30).

L'effort que fait une personne pour traiter l'information doit rester limité à l'information pertinente. Lorsque c'est le cas, la personne est attentive. S'il faut longtemps pour qu'un patient remarque une nouvelle information, on parle de trouble de la vigilance (*alerting, rapid encoding, orienting to novel stimuli, scanning, selective filtering relevant information*). Si les patients ont des difficultés à rester longtemps vigilants, on peut supposer qu'ils ne peuvent pas fixer leur attention longtemps sur la même tâche (concentration).

On peut considérer que les patients ne sont pas capables de distinguer le signal du bruit et qu'ils ne réussissent pas à distinguer l'information pertinente de l'information non-pertinente dans un flux d'interaction sociale. Ils sont submergés de signaux, ce qui peut les inciter à s'isoler (31). En outre, les patients sont souvent gênés par des digressions associatives et cette surcharge perturbe la communication. L'attention est en outre une des fonctions cognitives sans lesquelles seules des tâches automatiques peuvent être effectuées: marcher, faire du vélo, rouler

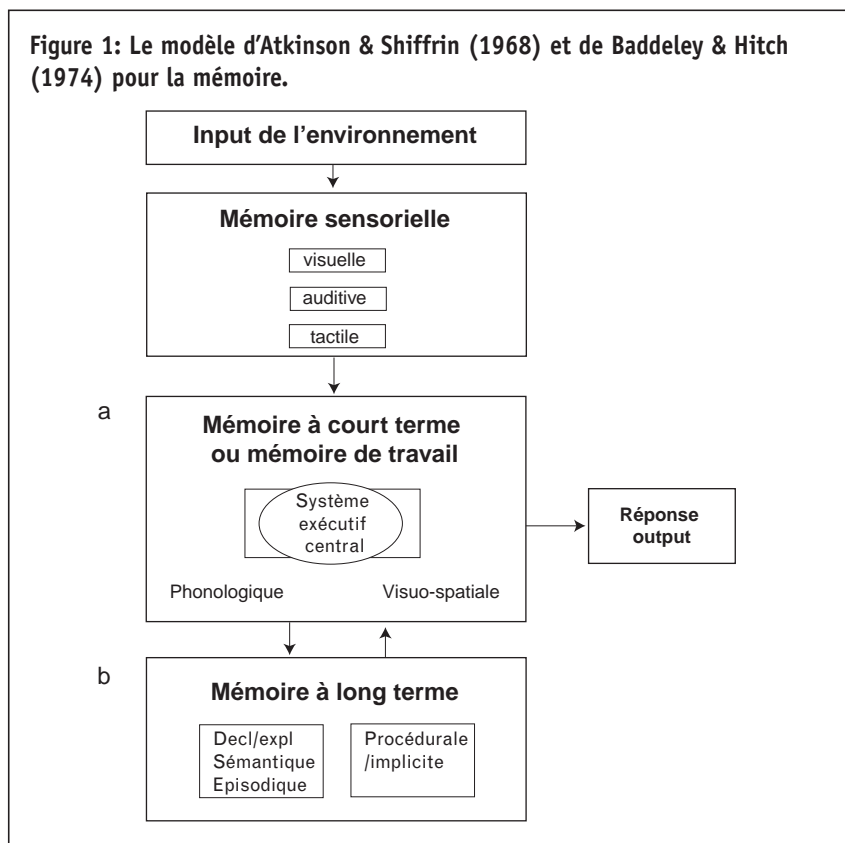
en voiture, parler, écrire ou dactylographier. En réalité, ces situations sont inexistantes: sur la voie publique, il faut être attentif au trafic et il ne sert à rien de parler ou d'écrire sans fil conducteur. Les problèmes d'attention sévères sont donc néfastes pour l'autonomie et l'indépendance des patients schizophrènes.

La mémoire

Les études sur le sujet nous permettent de considérer que la mémoire n'est pas un système simple mais qu'elle est composée de différents sous-systèmes (32-4). Comme il existe différents modèles concernant l'organisation de la mémoire, il est important de préciser que les termes utilisés peuvent changer de signification en fonction du domaine dans lequel ils sont utilisés. Un aperçu exhaustif sort cependant du cadre de cet article. A la figure 1, on trouvera une représentation de l'organisation de la mémoire selon Atkinson & Shiffrin (1968) et Baddeley & Hitch (1974).

Habituellement, on fait une distinction entre la mémoire à court terme (MCT) et la mémoire à long terme (MLT) pour indiquer

Figure 1: Le modèle d'Atkinson & Shiffrin (1968) et de Baddeley & Hitch (1974) pour la mémoire.



que certaines informations sont activement traitées par le patient à un moment déterminé tandis que d'autres informations sont conservées et ne sont donc pas utilisées au moment même.

La mémoire à court terme ne peut retenir qu'un petit nombre d'items (6 à 7) pendant seulement quelques secondes (2 à 30 secondes, en fonction de ce qu'il advient de l'information, répétition par exemple). Le fait de retenir des informations pendant un court laps de temps requérant une certaine concentration lorsqu'il n'y a pas de répétition, on parle souvent aussi souvent de mémoire de travail. L'être humain possède plusieurs mémoires de travail qui interviennent essentiellement dans des aptitudes cognitives telles que la compréhension, l'apprentissage et le raisonnement. On peut admettre l'existence de 3 sous-systèmes hypothétiques (Figure 1a), à savoir une mémoire exécutive centrale et deux systèmes esclaves: une mémoire de travail verbale et une mémoire de travail visuo-spatiale. Le premier système, qui a une capacité limitée et est responsable de la liaison entre les deux systèmes auxiliaires et la MLT, assure la planification et le choix des stratégies. La mémoire de travail verbale traite l'information linguistique. Elle a deux composants, à savoir un endroit où sont stockées les informations phonologiques pendant une courte période (1 à 2 secondes) et un processus d'articulation. A l'intérieur de cette mémoire de travail, on peut encore distinguer la "reproduction" (par exemple, répéter une liste de mots) et la "reconnaissance" (dire si un mot a déjà été vu précédemment au cours de la tâche). La mémoire de travail visuo-spatiale concerne l'information spatiale, dont la forme est fortement liée aux représentations visuelles.

Les mémoires de travail sont extrêmement importantes pour toute une série de tâches quotidiennes. Une mémoire de travail verbale qui fonctionne bien est indispensable pour les tâches les plus simples: par exemple, rechercher et mémoriser une adresse ou un numéro de téléphone, noter des commandes, comprendre des instructions, répondre verbalement ou par écrit à des questions etc. En outre, la communication peut poser des problèmes lorsque la mémoire verbale est perturbée. Souvent, par exemple, les patients schizophrènes ne

sont pas en état de suivre le plan de leur discours et perdent le fil de leur récit.

La mémoire de travail visuo-spatiale est également impliquée dans d'autres tâches que la simple orientation spatio-temporelle. La manipulation d'informations spatiales pourrait également jouer un rôle majeur dans les conversations contenant des indications temporelles ou spatiales, dans le raisonnement et d'autres activités où l'élément linguistique semble prédominer (entre autres 35, 36).

Certains (entre autres 37, 38) concluent de leurs recherches que les sujets schizophrènes ont des difficultés à encoder les informations plutôt qu'à les retenir. Chez les personnes schizophrènes, la reproduction d'informations serait également beaucoup plus difficile que la reconnaissance d'informations apprises. Cela signifie que l'apprentissage en tant que tel est sévèrement perturbé chez les schizophrènes, essentiellement l'apprentissage et l'utilisation de nouvelles informations verbales. Pour beaucoup de patients, cela signifie une impossibilité de fait non seulement à étudier mais aussi à développer un regard cohérent sur leur situation ou sur celle d'autrui.

La mémoire à long terme a une capacité illimitée; elle peut stocker des informations de quelques minutes à plusieurs années et est souvent subdivisée en mémoire épisodique, sémantique et procédurale, respectivement mémoire des expériences personnelles, mémoire des connaissances générales et mémoire des aptitudes (Figure 1b). De l'étude de Feinstein et al (1998), il ressort que la mémoire sémantique est perturbée chez les patients schizophrènes. Il s'agit ici des mots et de leurs rapports conceptuels mais non événementiels ou phonologiques. En ce qui concerne la mémoire autobiographique, il semble qu'elle soit moindre que la normale pour l'ensemble de la vie mais surtout pour le début de l'âge adulte.

Si le dysfonctionnement prend des formes telles que le patient ne peut pas se souvenir de grand-chose d'une conversation ou ne peut respecter ses rendez-vous, il lui est particulièrement difficile de créer et d'entretenir des relations réciproques. En outre, le patient peut avoir des difficultés à comprendre la nécessité

d'un traitement par antipsychotiques ou peut tout simplement oublier de prendre ses médicaments.

Les processus exécutifs

Résoudre des problèmes est une activité quotidienne à laquelle nous réfléchissons rarement. Un magasin fermé, un pneu crevé, une voiture qui refuse de démarrer, une adresse que l'on a perdue, un appareil trop bruyant, un rendez-vous annulé, ... ce ne sont là que quelques imprévus auxquels nous pouvons nous retrouver confrontés quotidiennement et pour lesquels nous trouvons habituellement une solution sans grande difficulté. Nous imaginons rarement combien cela serait dérangeant si tous ces petits problèmes devenaient soudain insurmontables.

Les patients schizophrènes, par contre, ont souvent des difficultés à résoudre les problèmes et à planifier dans un contexte quotidien. C'est ce qu'ont montré des études sur l'*executive functioning* ou capacité d'adaptation d'un individu à son environnement (39). Résoudre un problème est une forme explicite d'adaptation: si une situation donnée dérange un individu, cet individu devra se comporter de manière à ce que la situation change ou à ne plus être dérangé. Pour cela, l'individu doit reconnaître la situation en tant que problème et l'analyser, générer une intention, concevoir une stratégie et l'appliquer de manière adéquate. Prenons l'exemple du *Wisconsin Card Sorting Test* (description voir encadré). Lors de ce test, on suppose que les sujets améliorent leur score par *trial and error*. L'expérience acquise doit être utilisée comme fil conducteur pour orienter la réponse (feedback).

L'*executive functioning* fait donc en général référence à la possibilité d'adapter une stratégie en fonction du contexte (processus de feedback). C'est justement ce qui semble être perturbé chez de nombreux patients schizophrènes (40) alors que, de par leur maladie, ils sont souvent confrontés à des problèmes graves.

La psychomotricité

Chez l'être humain, de nombreuses actions sont coordonnées à l'aide de la perception visuelle. Si par exemple on souhaite saisir

quelque chose, on utilise l'information visuelle sur le positionnement de l'objet et de sa propre main pour adapter le mouvement d'extension et de préhension. Cette interaction entre la perception visuelle et la motricité est appelée coordination visuo-motrice. Dans certaines études, on constate que les schizophrènes exécutent leurs tâches beaucoup plus lentement que les sujets sains, un phénomène que l'on attribue parfois à un trouble de la coordination visuo-motrice (41). Cela pourrait être lié entre autres à un trouble du mouvement de poursuite oculaire, un trouble de la motricité et/ou un trouble des processus de commande lors de l'exécution d'une action (planification, programmation, initiation et coordination (réglage des muscles l'un par rapport à l'autre (42)). Chacun de ces facteurs a été étudié individuellement chez les patients schizophrènes.

Normalement, quand une personne suit des yeux un objet en mouvement, le système de poursuite visuelle est activé tandis que le système de mouvement saccadé des yeux est désactivé. Chez de nombreux patients schizophrènes cependant, et chez leurs parents au premier degré, on observe davantage de saccades aléatoires qui perturbent la fluidité du mouvement de poursuite.

Environ 70% des mouvements oculaires des patients schizophrènes sont des saccades correctrices pour les différents types d'anomalies, comme entre autres des saccades anticipatoires, dans lesquelles les yeux sont en avance sur l'objet visé et des mouvements de poursuite dans lesquels la vitesse de l'œil est insuffisante par rapport à la vitesse de l'objet en mouvement (43). Ils réussissent rarement à produire des mouvements de poursuite oculaire normaux (44).

Dans les tâches motrices, les patients schizophrènes sont souvent moins performants que les sujets normaux (45). Ils réagissent plus lentement et commettent plus d'erreurs. Une étude de Jogems-Kosterman (46) montre que ce n'est pas la motricité elle-même qui est perturbée mais plutôt les processus de commande cognitifs précédant l'action (planification).

Une psychomotricité moins précise implique que les patients schizophrènes peuvent plus difficilement exercer un métier. Il est dès lors fréquent d'entendre les employés d'individus schizophrènes se plaindre de leur lenteur et de leur raideur.

• Tests neuropsychologiques (cf encadré)

La littérature publiée montre que depuis quelques années, de nombreuses études ont été conduites à propos des troubles

Tests neuropsychologiques

Attention

• Backward masking

Objectif

Traitement visuel précoce

Description

Pendant cette tâche, un stimulus visuel est présenté pendant quelques millisecondes; il est rapidement suivi d'un second stimulus. Ce deuxième stimulus perturbe le souvenir du premier. En dépit de la courte durée de la présentation, les sujets normaux sont à même d'identifier correctement le premier stimulus, même s'il est rapidement suivi du second. Les patients schizophrènes, par contre, semblent avoir besoin d'un laps de temps particulièrement long entre les deux stimuli pour identifier correctement le premier. Le masquage interfère davantage avec le traitement visuel que chez les sujets normaux (Figure 2).

Plusieurs chercheurs ont constaté que les patients schizophrènes avaient des difficultés à identifier le premier stimulus présenté lors des tâches de "backward masking". Chez tout le monde, le masquage interfère avec le traitement visuel mais chez les schizophrènes, des stimuli en succession rapide interfèrent davantage avec le traitement des données (47, 48). Green et al (49) ont en outre montré

que les frères ou sœurs normaux de patients schizophrènes présentaient des différences au plan de la composante perceptive de la tâche par rapport aux sujets normaux.

• CPT (Continuous Performance Test)

Objectif

Mesurer la vigilance des patients schizophrènes. Par vigilance, on entend la capacité à déceler, à intervalles aléatoires, de petites modifications dans l'environnement et à y répondre. Ce test évalue la précision et la vitesse de la réaction aux stimuli.

Description

Il existe de nombreuses variantes de ce test. Une des plus utilisées fait apparaître à plusieurs reprises, pendant quelques millisecondes, 4 chiffres sur un écran. Pendant toute

la durée du test, le sujet doit appuyer sur le bouton droit de la souris. Lorsque les mêmes chiffres apparaissent deux fois de suite à l'écran, le sujet doit relâcher brièvement le bouton de la souris. On évalue ici la quantité d'informations à laquelle le sujet peut être attentif en même temps ou la vitesse à laquelle le sujet peut traiter l'information apparaissant à l'écran. On évalue aussi si les performances du sujet baissent au fil du test, ce qui indique que le sujet a des difficultés à rester vigilant longtemps (Figure 3).

Les patients schizophrènes sont nettement moins performants au CPT que les sujets normaux. Ils sont moins vigilants et ont également plus de difficultés à maintenir leur vigilance (50-2). Le "social problem solving" et le "skill acquisition" sont corrélés à la vigilance mesurée par le CPT (Green, 1997).

Figure 2: Backward masking task.

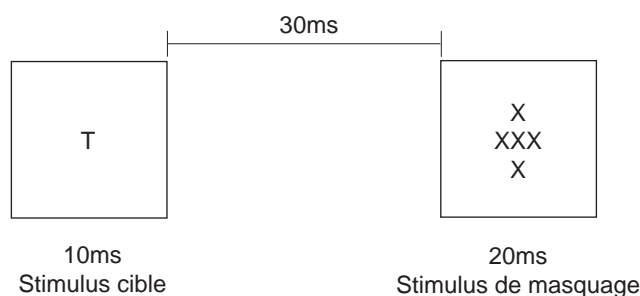
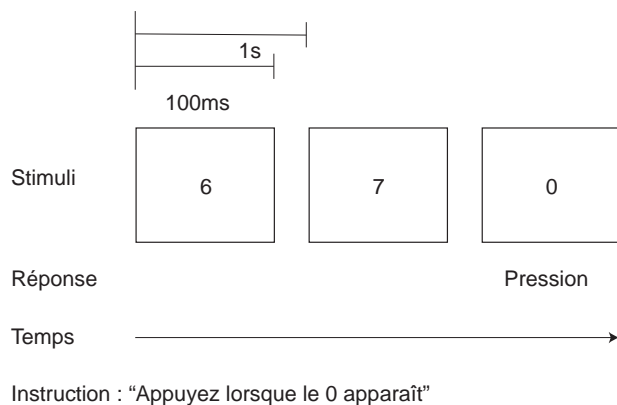


Figure 3: Continuous Performance Task.



Mémoire

• Letter-Number Span test

Objectif

Tester la capacité et les possibilités de manipulation de la mémoire de travail verbale.

Description

On lit au patient une série de lettres et de chiffres arbitrairement classés (par exemple L-2) et on lui demande de les trier mentalement puis de les répéter en ordre croissant. On présente des listes de plus en plus longues (7-M-2-T-6-F-1-Z). Pour exécuter correctement cette tâche, le patient doit retenir toutes les lettres et tous les chiffres, les subdiviser ensuite en deux catégories et les classer par ordre de grandeur ou par ordre alphabétique. Le résultat est déterminé par le nombre d'essais corrects.

Cette tâche est difficile pour les patients schizophrènes; dans de nombreux cas, le patient ne peut même pas traiter correctement les items les plus simples du test (53).

• Dot-test

Objectif

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

Description

Le patient reçoit une feuille sur laquelle figure un point. Après environ 5, 10 ou 15 secondes, on lui demande de placer un point au même endroit sur une feuille vierge. Pour évaluer les performances du sujet, on mesure la distance moyenne entre le point tel qu'il est en réalité et le point dessiné. Effectuer ce test demande du patient qu'il retienne l'information pendant quelques secondes.

Lors de ce genre de tests également, les patients schizophrènes semblent obtenir de moins bons résultats (54).

• RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test)

Objectif

Évaluer l'apprentissage en série et la mémoire à terme.

Description

Le sujet a 5 possibilités de mémoriser une liste de 15 mots (p. ex. école, parents, soleil, rideau). Les mots n'ont aucun lien sémantique entre eux. Lors de chaque essai, la liste est lue à voix haute et le patient doit tenter de citer un maximum de mots figurant dans cette liste. Après le 5^e essai, on recommence avec une autre liste de mots, puis l'examinateur demande au patient de se souvenir d'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) ainsi que le nombre de mots dont il peut se souvenir d'une liste mixte (55).

Corrigan et Toomey (56) ont montré que les performances des patients schizophrènes à ce test étaient positivement corrélées aux résultats à d'autres tests de mémoire. La mémoire de travail verbale est associée à l'apprentissage d'aptitudes. En outre, il semble

que les patients qui ont des difficultés à se remémorer et à reconnaître des listes de mots ou des récits ont également des difficultés à se réintégrer socialement et à acquérir de nouvelles aptitudes (53).

• 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). Ensuite, une autre liste est présentée une seule fois. Le sujet reçoit alors une tâche d'évocation, une tâche de reconnaissance et une tâche d'identification.

Certains auteurs (comme Saykin et al (57)) ont composé une batterie de tests étendue pour évaluer un certain nombre de schizophrènes au plan de leur capacité à coder et conserver toute une série d'informations. Les patients étaient nettement moins performants que les contrôles mais tous les tests de cette batterie n'ont pas pu le démontrer de la même manière.

Plusieurs auteurs ont montré que les patients schizophrènes n'obtenaient pas de bons résultats à ce test (58, 59).

Langage (Fluency)

• Verbal fluency task

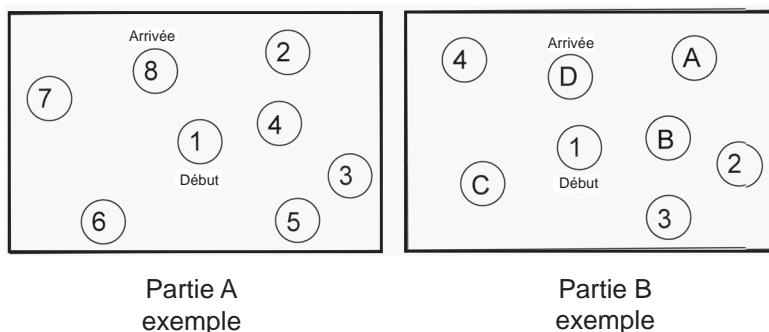
Objectif

Évaluer la facilité d'expression verbale

Description

Ici, on évalue la facilité avec laquelle les schizophrènes peuvent évoquer spontanément des informations linguistiques. On leur demande de citer dans un laps de temps déterminé un maximum de mots commençant

Figure 4: Trail Making Test.



par une certaine lettre (f, a ou s) ou appartenant à une certaine catégorie. On calcule le nombre de mots corrects.

Les patients schizophrènes peuvent citer moins de mots que les sujets sains (60, 43) et indiquent également plus lentement des mots dans une liste. En outre, ils présentent une activation plus importante du cortex préfrontal et temporal que les sujets normaux pendant une tâche de génération de mots (Liddle et al, 1994).

Coordination visuo-motrice

• Le TMT (Trail Making Test)

Objectif

Vitesse motrice et souplesse mentale.

Description

Les sujets doivent relier des symboles figurant sur une page à l'aide d'un crayon. Dans la version A, il s'agit des chiffres 1 à 25. L'objectif est de les relier aussi rapidement que possible en ordre croissant. La vitesse motrice est mesurée. Dans la version B, des chiffres et des lettres sont mélangés. Le sujet doit relier alternativement les chiffres et les lettres (*set shifting*). On mesure le temps nécessaire pour accomplir cette tâche (Figure 4).

Les schizophrènes ont besoin de significativement plus de temps que les sujets sains pour mener à bien cette tâche; on peut donc en déduire que la coordination visuo-motrice est perturbée chez les patients schizophrènes (57). Il se pourrait cependant aussi que les schizophrènes aient des difficultés à manipuler des symboles dans un ordre correct.

Résolution de problèmes

• Tower of Hanoi

Objectif

Mesurer le fonctionnement exécutif.

Description

Le matériel consiste en trois bâtonnets placés debout (A, B et C); sur l'un d'entre eux (A), plusieurs disques de taille croissante sont empilés. Le sujet doit tenter de transférer cette tour en un minimum d'étapes du bâtonnet A vers le bâtonnet C. Le bâtonnet B sert d'auxiliaire, car il faut tenir compte des règles suivantes:

- 1) Un seul disque peut être transféré à la fois;
- 2) Un même disque ne peut jamais être déplacé deux fois de suite;
- 3) Un grand disque ne peut jamais être placé sur un plus petit (Figure 5).

Figure 5: La Tour de Hanoi.

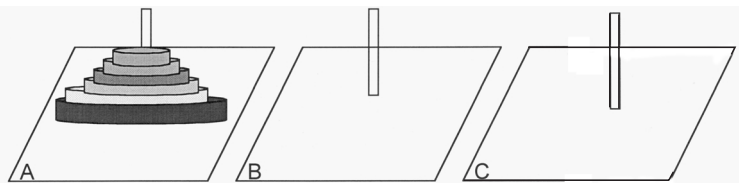
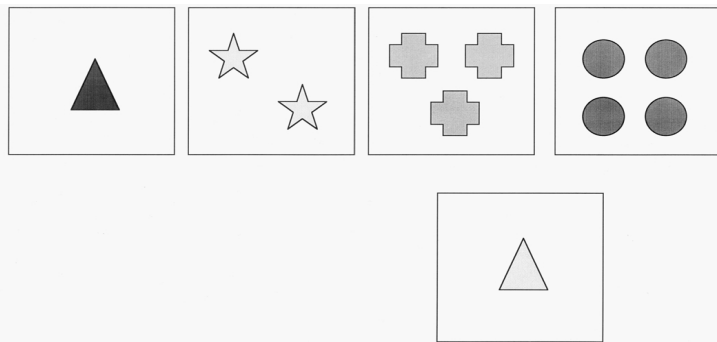


Figure 6: Wisconsin Card Sorting Test.



Selon Pantelis et Brewer (30), chez les patients schizophrènes, les limitations les plus marquées sont observées lors de tâches neuropsychologiques ayant trait au fonctionnement exécutif, dont la "Tour de Hanoi".

• WCST (Wisconsin Card Sorting Test)

Objectif

Evaluer la capacité d'un individu à résoudre des problèmes

Description

On présente au sujet des cartes sur lesquelles figurent chaque fois une série de formes abstraites identiques, des triangles ou des cercles par exemple. Le sujet doit faire correspondre ces cartes avec 4 cartes-clés selon un critère qu'il doit découvrir lui-même. Le sujet doit classer les cartes soit selon la couleur, la forme ou le nombre de figures. Le sujet ne connaît pas ces règles mais on lui dit si son comportement est correct ou erroné; il peut dès lors apprendre par erreurs et tâtonnements. Lorsqu'il est clair que le sujet a découvert une règle, le critère change de manière inattendue (Figure 6).

Les patients schizophrènes ont besoin de davantage d'essais que les sujets normaux avant d'appliquer le critère adéquat (13, 61) même lorsqu'il leur est explicitement dit pourquoi certaines réponses étaient correctes (62). Dans ce cas, les patients schizophrènes continuent à classer les cartes selon l'ancien critère pendant plus longtemps que les sujets sains (63). Ils commencent donc à s'adapter beaucoup plus tard à la nouvelle situation et abordent leur problème beaucoup plus tardivement. Selon Weinberger et al (1986), il y a, lors du WCST, moins d'activation de la partie dorsolatérale du

cortex préfrontal chez les patients schizophrènes que chez les individus en bonne santé. Par ailleurs, il semble que les performances au WCST soient corrélées à une intégration sociale réussie (Green, 1997).

Motricité

• Enregistrement et analyse du comportement d'écriture et de dessin

Objectif

A l'aide d'un PC, d'une tablette d'écriture (numériseur) et d'un stylo spécialement conçu, il est possible d'enregistrer et d'analyser très précisément le comportement d'écriture et de dessin d'un sujet.

Description

Sur l'écran de l'ordinateur, des stimuli simples (lignes), des figures simples et des figures complexes (formes inconnues) sont proposés au sujet qui doit les copier aussi rapidement et aussi précisément que possible. Sont mesurés d'une part les temps de réaction, qui reflètent essentiellement les processus cognitifs (perception, attention, mémoire de travail et planification), et les temps de mouvement, surtout ceux sur papier, qui reflètent les processus moteurs (programmation, initiation, coordination et exécution).

Chez les patients schizophrènes, on observe un ralentissement des processus cognitifs (Hulstijn, 1997) (64), tandis que chez les patients dépressifs, on observe également un ralentissement des processus moteurs (65). Chez les patients schizophrènes, on a également observé des problèmes de "shifting attitude" et lors de l'application de "conflicting rules" (66).

cognitifs. Nous avons vu plus haut comment le fonctionnement cognitif était subdivisé en différents aspects. Il semble intéressant de soumettre les patients à un examen neuropsychologique pour évaluer la nature et la gravité de ces limitations cognitives. Les tests qui évaluent ces limitations cognitives sont conçus de façon à ce que les performances des patients dépendent d'une seule ou de quelques-unes seulement de leurs aptitudes cognitives. Dans la réalité, ce n'est pas toujours possible. Bien que, souvent, un test fasse simultanément appel à plusieurs processus cognitifs, nous avons tenté, au tableau ci-dessous, d'analyser une série de tests par aspect du fonctionnement cognitif. Des fonctions analogues peuvent cependant être mesurées à l'aide d'autres tests (voir Green, 1998).

Une caractéristique persistante

Il n'est pas erroné de considérer les dysfonctionnements cognitifs comme un problème relativement indépendant chez le patient schizophrène. David & Lucas (15) montrent par exemple que la gravité des problèmes cognitifs pendant une phase de rechute n'est pas ou n'est que peu fonction de la gravité des symptômes positifs. On n'observe de correspondance qu'entre l'intensité à laquelle se manifestent certains symptômes négatifs et les déficits cognitifs que rencontrent les patients schizophrènes en matière de perception visuelle, d'aptitudes linguistiques et d'attention (67, 68).

Les limitations cognitives sont non seulement très nombreuses, mais elles sont présentes pendant toute la durée de l'affection. Après une détérioration initiale lors de l'apparition des premiers signes de la maladie, le fonctionnement cognitif des patients schizophrènes reste fortement perturbé. Comme ces limitations peuvent gravement hypothéquer la vie sociale et l'autonomie d'un patient, il n'est pas étonnant que certains tests cognitifs soient de meilleurs prédicteurs du pronostic fonctionnel de ces patients qu'une évaluation objective des symptômes positifs (17).

1. Première apparition
2. Stabilité
3. Impact

• Première apparition

Pendant longtemps, on a considéré que les fonctions cognitives étaient relativement normales avant le premier épisode puis qu'elles se détérioraient progressivement. Bon nombre d'éléments indiquent cependant que bien avant le premier épisode psychotique, diverses anomalies cérébrales structurelles, comportementales et cognitives sont présentes (25, 69-71). Bien qu'il ne soit pas réellement possible d'identifier une lésion cérébrale, il semble que des anomalies structurelles, fonctionnelles et biochimiques soient à l'origine d'une certaine vulnérabilité vis-à-vis de l'affection.

Dans les études de suivi, on constate également que les déficits cognitifs étaient déjà présents avant l'apparition du premier épisode psychotique. La plupart du temps, on observe des déficits au plan de l'attention, de la mémoire et des mouvements oculaires (72). Lorsqu'on tente de comparer le fonctionnement cognitif des patients à leur niveau prémorbide, il est rare que l'on puisse se baser sur les résultats de tests antérieurs. Ils ne sont souvent pas disponibles. Pour évaluer le QI prémorbide en tant que mesure du fonctionnement cognitif prémorbide, il existe différents tests, comme le NART et le VIS (Tableau 2). Frith (73) a étudié plus de 300 patients schizophrènes et a découvert une différence de 16 points entre le QI prémorbide de ces patients et leur QI après le premier épisode psychotique.

• Stabilité

Il existe deux visions opposées concernant l'évolution des limitations neuropsychologiques. Certains auteurs (entre autres Davidson et al, 1991; Woods, 1998) observent des signes de détérioration progressive. Par contre, Goldberg et al (75) montrent, via plusieurs études longitudinales et transverses que les limitations cognitives restent relativement stables chez les schizophrènes tout au long de l'affection. Le patient schizophrène continue d'obtenir, à chaque moment où il est possible de le tester, des résultats comparables lors des tests cognitifs. Ce phénomène contraste avec l'observation que les mesures des symptômes négatifs indiquent souvent une détérioration continue. La légère détérioration cognitive progressive que l'on peut observer n'est pas comparable à

Tableau 2: Evaluation du fonctionnement cognitif prémorbide.

• NART (National Adult Reading Test)

Objectif

Evaluer le fonctionnement cognitif prémorbide

Description

Le sujet doit lire à voix haute une liste de 50 mots de prononciation irrégulière. Les performances à ce test seraient relativement indépendantes des performances à d'autres tests; elles seraient fortement corrélées à des mesures du fonctionnement cognitif général. Ce test a mis en évidence une discordance entre le QI prémorbide et le QI actuel chez les patients schizophrènes: dans une étude contrôlée portant sur 329 patients, on a constaté une différence de 16 points (73).

• VIS (Vragenlijst voor Intellectuele Status)

Objectif

Evaluation du QI prémorbide

Description

On demande au sujet de remplir le questionnaire à son propre rythme. La liste est composée de 93 affirmations pour lesquelles il existe plusieurs possibilités de réponse. L'objectif est qu'une réponse soit cochée chaque fois. Il y a 6 rubriques au total. Le score est obtenu en additionnant les scores des différentes rubriques; il peut être transformé en score WAIS (74).

la détérioration massive dans la maladie d'Alzheimer. Les auteurs attribuent cette légère détérioration à un processus de vieillissement normal. En raison du caractère persistant des limitations, Goldberg et al (1993) soupçonnent une encéphalopathie non-évolutive.

Savoir s'il s'agit d'un état statique ou d'une détérioration progressive est important pour le développement de mesures préventives ainsi que pour la mise au point d'interventions destinées à contrer le plus rapidement possible cette progression.

Il semble que l'attention des patients diminue pendant un traitement d'entretien au moyen d'antipsychotiques conventionnels (NIDS, *neuroleptic-induced deficit syndrome*; voir 76). Les effets secondaires extrapyramidaux de ces médicaments sont traités au moyen d'anticholinergiques dont peuvent découler des problèmes de mémoire et des difficultés d'apprentissage (77, 78). Des limitations semblables ont été observées chez des patients qui ne recevaient pas d'antipsychotiques (entre autres 1, 2, 12). Des études récentes indiquent que les nouveaux antipsychotiques pourraient améliorer certaines limitations cognitives des patients schizophrènes (79-82).

• Impact

Goldberg et al (12) ont observé chez des jumeaux homozygotes, concordants pour la schizophrénie, que le niveau de fonctionnement cognitif était fortement déterminant pour les performances sociales, professionnelles et interpersonnelles. Ce sont également les patients les plus performants cognitivement qui se débrouillent le mieux en dehors de l'institution psychiatrique (83). C'est essentiellement la persistance relative des problèmes cognitifs qui empêche la plupart des patients schizophrènes de mener un jour une vie indépendante et de trouver ou de garder un nouvel emploi. Même parmi les patients ambulants, 85% souffriraient de limitations cognitives (Harvey, communication personnelle).

Conclusion

La littérature montre que depuis quelques années, de nombreuses études ont été conduites à propos des troubles cognitifs. Les tests destinés à mesurer ces limitations cognitives sont toujours conçus de manière à ce que les performances des patients dépendent essentiellement d'une ou de quelques-unes seulement de leurs aptitudes cognitives. Toutefois, même dans les situations les plus évidentes, il est nécessaire de faire appel simultanément à plusieurs fonctions cognitives: *le patient doit comprendre les instructions (langage), bien évaluer la tâche (pensée), l'exécuter correctement (résolution de problèmes), donner des réponses (langage et motricité) etc.* La situation simple présentée ci-dessous a été décomposée en différentes actions où il est chaque fois fait appel à une fonction cognitive précise.

Prenons par exemple le cas d'un patient qui doit prendre l'autobus pour se rendre de l'hôpital à la ville X. Il doit savoir combien de temps dure le trajet et calculer l'heure à laquelle il doit partir pour arriver à temps à X (réflexion). Ensuite, il doit vérifier dans l'horaire l'heure précise du départ du bus (entre autres mémoire de travail, perception visuelle, attention). Cette heure, ainsi que l'endroit d'où part le bus, doit être stockée pendant un certain temps dans la mémoire à long terme. Une fois arrivé à l'endroit d'embarquement, le patient doit choisir le bus adéquat parmi tous les bus présents. Pour sortir la somme d'argent adéquate de sa bourse, il doit de nouveau y avoir une bonne coordination visuo-motrice. Une fois qu'il est dans le bus, le patient doit rester attentif pour voir à temps quand il doit descendre (vigilance). Pendant tout ce processus, toutes sortes d'événements inattendus peuvent se produire: il n'a pas l'argent adéquat, l'arrêt est supprimé, l'horaire n'est pas récent... Dans chacune de ces situations, le patient doit élaborer une stratégie et l'exécuter correctement.

Nous pouvons considérer que les problèmes cognitifs sont un aspect à part de la schizophrénie, en plus des symptômes positifs et négatifs. Pour l'instant, on connaît mal l'impact de ces déficits sur le fonctionnement quotidien.

Dans cet article, nous avons tenté de montrer l'importance de ces limitations cognitives. C'est un aspect persistant et stable qui codétermine entre autres le résultat des traitements. C'est pourquoi, depuis une dizaine d'années, on s'intéresse aux possibilités de traitement des déficits cognitifs de l'affection, en raison de leurs implications au plan du fonctionnement social entre autres. En pratique clinique, il est très important d'éviter les médicaments qui pourraient aggraver le déficit cognitif des patients. Un traitement réussi ne signifie pas seulement qu'il y a disparition des symptômes positifs. Même sans symptômes positifs, il reste très difficile, pour beaucoup de patients, de mener une vie sociale normale ou d'exercer une profession. On attend des nouveaux médicaments qu'ils aient une influence moins néfaste sur les fonctions cognitives ou qu'ils contribuent éventuellement à diminuer les déficits cognitifs, ce qui ne pourra qu'améliorer la qualité de vie du patient.

Références

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. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Dougherty FE, Bartlett FL, Izard CE. Response of schizophrenics to expressions of fundamental emotions. *Journal of Clinical Psychology* 1974;30:243-6.
27. Pilowsky I, Bassett D. Schizophrenia and the response to facial emotions. *Comprehensive Psychiatry* 1980;21:236-44.
28. Morrison RL, Bellack AS, Mueser KT. Deficits in facial-affect recognition and schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1988;14(1):67-83.

29. 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.
30. Andreasen NC. *Schizophrenia, From Mind to Molecule*. Washington DC: American Psychiatric Press; 1994.
31. Weiskrantz L. Problems of learning and memory: One or multiple memory systems? *Philos Trans R Soc Lond [Biol]* 1990;329:99-108.
32. Squire LR. *Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans*. *Psychological Review* 1992;99:143-5.
33. Schacter DL, Tulving E, editors. *Memory Systems* 1994. Cambridge, Mass: MIT Press; 1994.
34. Johnson-Laird PN. *Mental models*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1983.
35. Byrne RMJ, Johnson-Laird PN. Spatial reasoning. *Journal of Memory and Language* 1989;28:564-75.
36. Goldberg TE, Weinberger DR. Probing prefrontal function in schizophrenia with neuropsychological paradigms. *Schizophrenia Bulletin* 1988;14:179-83.
37. Pantelis C, Barnes T, Nelson H. Is the concept of frontal-subcortical dementia relevant to schizophrenia? *British Journal of Psychiatry* 1992;160:442-60.
38. Walsh KW. *Understanding brain damage: a primer of neuropsychological evaluation*. New York: Churchill Livingstone; 1985.
39. 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.
40. Rosofsky I, Levin S, Holzman PS. Short Reports - psychomotility in the functional psychoses. *Journal of Abnormal Psychology* 1982;91(1):71-4.
41. Hulstijn W, Smits-Engelsman BCM. Het meten van individuele verschillen in motorische vaardigheid. *Psychologie & Computers* 1995;12(4):141-52.
42. 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.
43. Levy DL, Holzman PS, Matthyse S, Mendell NR. Eye tracking dysfunction and schizophrenia: a critical perspective. *Schizophrenia Bulletin* 1993;19(3):461-536.
44. 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.
45. 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.
46. Braff DL. Impaired speed of information processing in non-medicated schizotypal patients. *Schizophrenia Bulletin* 1981;7:499-508.
47. Saccuzzo DP, Braff DL. Early information processing deficits in schizophrenia. *Archives General Psychiatry* 1981;38:175-9.
48. Green MF, Nuechterlein KH, Mintz J. Backward masking in schizophrenia and mania: Specifying a mechanism. *Archives of General Psychiatry* 1994;51:939-44.
49. Green MF, Nuechterlein KH, Mintz J. Backward masking in schizophrenia and mania: specifying the visual channels. *Archives of General Psychiatry* 1994;51:945-51.
50. 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.
51. Comblatt BA, Risch NJ, Faris 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.
52. 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.
53. 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.
54. Green MF, Marshall BD, Wishing 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.
55. Park S, Holzman PS. Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Archives General Psychiatry* 1992;49:975-81.
56. Stinissen. *Geheugen- en aandachtproeven: Manneetje van Goodenough, Vrouwje van Fay-Rey. Faculteit Psychologie en Pedagogische wetenschappen, Afdeling Psychodiagnostiek en Psychologische begeleiding; 1975. p 70.*
57. Corrigan PW, Toomey R. Interpersonal problem solving and information processing in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1995;21(3):395-403.
58. 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.
59. Paulsen JS, Heaton RK, Sadek JR, Pery 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.
60. Rossi A, Mancini F, Stratta P, Mattei P, Gisondi R, Pozzi F, Casaccia M. Risperidone, negative symptoms and cognitive deficit in schizophrenia: an open study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1997;95:40-3.
61. Hagger C, Buckley P, Kenny JT, Friedman L, Ubog D, Meltzer HY. Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biol Psychiatry* 1993;34:702-12.
62. Hutton SB, Puri BK, Duncan LJ, et al. Executive function in first-episode schizophrenia. *Psychological Medicine* 1995;25:581-94.
63. 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.
64. Fey ET. The performance of young schizophrenics and young normals on the wisconsin card sorting test. *J Consult Clin Psychology* 1951;18:311-9.
65. Weinberger DR. Premorbid neuropathology in schizophrenia. *Lancet* 1988;ii:445.
66. Sabbe B, Hulstijn W, van Hoof J, Tuynman-Qua HG, Zitman F. Retardation in depression: assessment by means of simple motor tasks. *Journal of Affective Disorders* 1999;55(1):39-44.
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, Mohs 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):16S-24S.
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.