

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΕΛΕΥΘΕΡΝΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΕΤΗΡΙΔΑ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ
ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ



ΤΟΜΟΣ ΤΕΤΑΡΤΟΣ
ΡΕΘΥΜΝΟ 2008

Οι διαταραχές στις γνωσιακές λειτουργίες ως κεντρικό γνώρισμα της σχιζοφρένειας

Στέλλα Γ. Γιακουμάκη¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι διαταραχές στις γνωσιακές λειτουργίες αποτελούν ένα από τα κυριότερα γνωρίσματα της σχιζοφρένειας, καθώς έχουν συσχετιστεί με τη σοβαρότητα των θετικών και των αρνητικών συμπτωμάτων, επηρεάζουν τη λειτουργικότητα των ασθενών και αναγνωρίζονται σήμερα ευρέως ως αξιόπιστοι δείκτες ευπάθειας για την εκδήλωση της διαταραχής σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου. Ο αριθμός των δημοσιευμένων μελετών που εξετάζουν τις διαταραχές στις γνωσιακές λειτουργίες στη σχιζοφρένεια, είναι μεγάλος. Στην παρούσα εργασία γίνεται ανασκόπηση των σχετικών δεδομένων, εστιάζοντας στα περισσότερο επαληθευμένα ευρήματα. Επίσης, γίνεται σύνοψη των αποτελεσμάτων που αναφέρονται στο νευρωνικό υπόστρωμα των γνωσιακών διαταραχών στη σχιζοφρένεια, όπως έχει προκύψει μέσα από μελέτες νευροαπεικόνισης.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: *γνωσιακές λειτουργίες, σχιζοφρένεια, προσοχή, μάθηση, μνήμη*

Οι γνωσιακές διαταραχές αποτελούν ένα από τα κύρια γνωρίσματα της σχιζοφρένειας. Ανιχνεύονται ακόμη και πριν από την εκδήλωση των συμπτωμάτων που πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια της διαταραχής (Davidson, Reichenberg, Rabinowitz, Weiser, Kaplan & Mark, 1999), εκδηλώνονται ακόμη και στα πρώτα επεισόδια της νόσου (Bilder, Goldman, Robinson, Reiter, Bell, Bates et al., 2000. Scheuerecker, Ufer, Zipse, Frodl, Koutsouleris, Zetsche et al., 2007) και μπορεί να διατηρηθούν σε όλη την πορεία της (Heaton, Gladsjo, Palmer, Kuck, Marcotte & Jeste, 2001. Peuskens, Demily & Thibaut, 2005), ακόμη και σε

¹. Τομέας Ψυχιατρικής & Επιστημών της Συμπεριφοράς, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης, ΤΘ 7330, Ηράκλειο Κρήτης. Τηλ./Fax 2810394610, sgiakoum@med.uoc.gr

περιόδους ύφεσης των άλλων συμπτωμάτων (Nuechterlein & Dawson, 1984. Addington, Addington & Gasbarre, 1997). Ασθενείς που δεν έχουν λάβει αγωγή με αντιψυχωσικά φάρμακα, παρουσιάζουν ανάλογες διαταραχές με ασθενείς που στο παρελθόν είχαν δεχθεί θεραπεία (Saykin, Shtasel, Gur, Kester, Mozley, Stafiniak et al., 1994) και σε μελέτες με νεότερα αντιψυχωσικά, η βελτίωση των γνωσιακών λειτουργιών δε συσχετίζεται πάντα με τη βελτίωση των υπόλοιπων συμπτωμάτων (Harvey, Green, McGurk & Meltzer, 2003. Keefe, Seidman, Christensen, Hamer, Sharma, Sitskoorn et al., 2004. Harvey, Siu & Romano, 2004), υποδεικνύοντας έτσι ότι πρόκειται για μία ανεξάρτητη κατηγορία διαταραχών.

Η μελέτη των γνωσιακών λειτουργιών συμβάλλει σημαντικά στην κατανόηση της σχιζοφρένειας, καθώς προσφέρει τη δυνατότητα να εξετάσουμε όχι μόνο το νευρωνικό υπόστρωμα της διαταραχής, αλλά και τον τρόπο με τον οποίο ο ασθενής θα ανταποκριθεί σε καταστάσεις που προσομοιάζουν με τις απαιτήσεις της πραγματικής ζωής (Bowie & Harvey, 2006). Η εκτίμηση της γνωσιακής λειτουργικότητας με τη χορήγηση νευροψυχολογικών δοκιμασιών, είναι μία αντικειμενική μέθοδος εκτίμησης, απαλλαγμένη από τους περιορισμούς της εκτίμησης που βασίζεται σε αυτό-αναφορές ή στην υποκειμενική εμπειρία του εκάστοτε κλινικού (Keefe, 1995). Έτσι, η αποδοχή της άποψης ότι η δυσλειτουργία των γνωσιακών συστημάτων αποτελεί κύριο γνώρισμα της σχιζοφρένειας, έχει αυξήσει το ενδιαφέρον των ειδικών τόσο σε ερευνητικό, όσο και σε κλινικό επίπεδο. Εκτός από το γεγονός ότι οι γνωσιακές διαταραχές επηρεάζουν σημαντικά τη λειτουργικότητα των ασθενών, έχει προσελκύσει έντονο ενδιαφέρον και η διαπίστωση ότι η διαταραχή των γνωσιακών λειτουργιών μπορεί να αποτελέσει αξιόπιστο δείκτη ευπάθειας για την εκδήλωση ψύχωσης σε ομάδες υψηλού κινδύνου (Kéri, Kelemen, Benedek & Janka, 2001. Hoff, Svetina, Maurizio, Crow, Spokes & DeLisi, 2005. Brewer, Wood, Phillips, Francey, Pantelis, Yung et al., 2006. Delawalla, Csernansky & Barch, 2007).

Λόγω της κεντρικής σημασίας των γνωσιακών λειτουργιών για την εκδήλωση εύρυθμης συμπεριφοράς, οι διαταραγμένες γνωσιακές λειτουργίες έχουν συσχετιστεί με τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας, καθώς και με άλλα κυρίαρχα κλινικά γνωρίσματά της, όπως είναι η αποδιοργανωμένη συμπεριφορά και η έλλειψη εναισθησίας (Silver, Feldman, Bilker & Gur, 2003). Ενδιαφέρον είναι, επίσης, το γεγονός ότι αυξάνονται όλο και περισσότερο οι μελέτες, στις οποίες συσχετίζεται το βιολογικό

υπόστρωμα των γνωσιακών διαταραχών με το νευρωνικό υπόστρωμα της σχιζοφρένειας (για ανασκόπηση βλ. McCarley, Niznikiewicz, Salisbury, Nestor, O'Donnell, Hirayasu et al., 1999. Lewis & Gonzalez-Burgos, 2000). Από όλα αυτά, και δεδομένης της πολυπλοκότητας των γνωσιακών λειτουργιών, μπορεί εύκολα να γίνει φανερό ότι οι γνωσιακές διαταραχές αποτελούν ένα μεγάλο κεφάλαιο στη σχετική βιβλιογραφία. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η σύντομη ανασκόπηση των ευρημάτων που σχετίζονται με τις γνωσιακές διαταραχές στη σχιζοφρένεια, εστιάζοντας στις γνωσιακές λειτουργίες που έχουν μελετηθεί περισσότερο, καθώς επίσης και στα περισσότερο επαληθευμένα ευρήματα.

Διαταραχές της μνήμης εργασίας

Η μνήμη εργασίας (λεκτική ή οπτική) είναι ένα είδος βραχύχρονης μνήμης και αναφέρεται στην ικανότητα να αποθηκεύουμε και να ανακαλούμε λεκτικές ή οπτικές πληροφορίες για μικρό χρονικό διάστημα (Baddeley, 1992). Η μνήμη εργασίας ενεργοποιείται μετά από την ενεργοποίηση των μηχανισμών προσοχής και λόγω της υψηλής σημασίας της στην επεξεργασία των πληροφοριών, έχει αποτελέσει το αντικείμενο εκτεταμένης μελέτης τόσο στον υγιή όσο και στον πάσχοντα άνθρωπο (Honey & Fletcher, 2006. Cropley, Fujita, Innis & Nathan, 2006).

Οι διαταραχές της λεκτικής μνήμης εργασίας είναι συχνές και συνήθως σοβαρές στη σχιζοφρένεια (Kéri & Janka, 2004). Η μελέτη τους περιλαμβάνει δοκιμασίες που αφορούν το ποσό των πληροφοριών που μπορούν να αποθηκευτούν, αλλά και την ικανότητα να ανακαλούνται και να αναδιοργανώνονται αυτές οι πληροφορίες. Η διαταραγμένη λεκτική μνήμη εργασίας στη σχιζοφρένεια έχει αποτελέσει το αντικείμενο πολυάριθμων μελετών, στις οποίες με τη χορήγηση σχετικών δοκιμασιών, διαπιστώθηκε μειωμένη επίδοση των ασθενών ακόμη και στο πρώτο επεισόδιο (Lappin, Morgan, Morgan, Dazzan, Reichenberg, Zanelli et al., 2007). Οι διαταραχές της μνήμης εργασίας προεξήρχαν των άλλων γνωσιακών διαταραχών (π.χ. στην ψυχοκινητική ταχύτητα), οι οποίες επίσης παρουσιάζονται στη σχιζοφρένεια, (Bozikas, Kosmidis, Kiosseoglou & Karavatos, 2006), ενώ η διαταραγμένη λεκτική μνήμη εργασίας προτάθηκε ως πιθανός ενδοφαινότυπος που διαφοροποιεί τη σχιζοφρένεια από τη σχιζοσυναισθηματική διαταραχή (Gruber, Gruber & Falkai, 2006) και συσχετίστηκε με διαταραχές στις εκτελεστικές λειτουργίες

(Gold, Carpenter, Randolph, Goldberg & Weinberger, 1997. McGurk, Coleman, Harvey, Reichenberg, White, Friedman et al., 2004).

Η οπτική μνήμη εργασίας αφορά τα αντικείμενα και το χώρο και έχει, επίσης, βρεθεί ότι είναι διαταραγμένη στη σχιζοφρένεια (Park & Holzman, 1992. Keefe, Roitman, Harvey, Blum, DuPre, Prieto et al., 1995. Keefe, Lees-Roitman & DuPre, 1997; Badcock, Michiel & Rock, 2005. Pirkola, Tuulio-Henriksson, Glahn, Kiesepä, Haukka, Kaprio et al., 2005. Vance, Hall, Bellgrove, Casey, Karsz & Maruff, 2006). Οι διαταραχές αυτές ανιχνεύονται ακόμη και με δοκιμασίες χαμηλής ή μέτριας δυσκολίας (Seidman, Yurgelun-Todd, Kremen, Woods, Goldstein, Faraone et al., 1994). Έτσι, σε μια μελέτη σύγκρισης ανάμεσα στην ικανότητα αποθήκευσης και στην ικανότητα διαχείρισης των πληροφοριών, βρέθηκε ότι οι διαταραχές στη διαχείριση είναι σημαντικά σοβαρότερες σε σχέση με αυτές που παρατηρούνται στις δοκιμασίες απλής αποθήκευσης πληροφορίας (Perry, Heaton, Potterat, Roebuck, Minassian & Braff, 2001).

Η σοβαρότητα των διαταραχών της μνήμης εργασίας συσχετίζεται με τα θετικά και τα αρνητικά συμπτώματα στη σχιζοφρένεια (Carter, Robertson, Nordahl, Chaderjian, Kraft & O'Shoro-Celaya, 1996. Keefe, Arnold, Bayen & Harvey, 1999. Keefe, Arnold, Bayen, McEvoy & Wilson, 2002. Daban, Amado, Baylé, Gut, Willard, Bourdel et al., 2002. Park, Püschel, Sauter, Rentsch & Hell, 2003. Bozikas, Kosmidis, Kioperlidou & Karavatos, 2004. Pantelis, Harvey, Plant, Fossey, Maruff, Stuart et al., 2004. Rund, Melle, Friis, Larsen, Midbøe, Opjordsmoen et al., 2004. Takahashi, Iwase, Nakahachi, Sekiyama, Tabushi, Kajimoto et al., 2005). Επίσης, οι διαταραχές στη μνήμη εργασίας έχουν συνδεθεί με τη δυσλειτουργικότητα των ασθενών και σε άλλους τομείς, όπως προβλήματα στην καθημερινή ζωή (Revheim, Schechter, Kim, Silipo, Allingham, Butler & Javitt, 2006), στην κοινωνική συμπεριφορά (Smith, Hull, Goodman, Hedayat-Harris, Willson, Israel et al., 1999. Takahashi et al., 2005. Wykes, Reeder, Landau, Everitt, Knapp, Patel et al., 2007) και στην εργασία (McGurk & Meltzer, 2000).

Όπως προαναφέρθηκε, οι διαταραχές στις γνωσιακές λειτουργίες μπορεί να αποτελέσουν δείκτες ευπάθειας για την εκδήλωση σχιζοφρένειας σε ομάδες υψηλού κινδύνου. Σε έναν όλο και αυξανόμενο αριθμό μελετών, οι διαταραχές στη λεκτική και τη χωρική μνήμη εργασίας παρουσιάζονται ως ένας τέτοιος αξιόπιστος δείκτης, καθώς ανευρίσκονται διαταραγμένες σε πληθυσμούς με

αυξημένες πιθανότητες να εκδηλώσουν σχιζοφρένεια (Wood, Pantelis, Proffitt, Phillips, Stuart, Buchanan et al., 2003. Brewer et al., 2006. Smith, Park & Cornblatt, 2006. Delawalla, Barch, Fisher Eastep, Thomason, Hanewinkel, Thompson et al., 2006. Simon, Cattapan-Ludewig, Zmilacher, Arbach, Gruber, Dvorsky et al., 2007. Eastvold, Heaton & Cadenhead, 2007)

Εκτελεστικές λειτουργίες (Executive Functioning)

Οι εκτελεστικές λειτουργίες έχουν μελετηθεί εκτεταμένα στη σχιζοφρένεια. Πρόκειται για μία ευρεία έννοια με πολλές πτυχές (Palmer & Heaton, 2000), η οποία περιλαμβάνει διεργασίες απαραίτητες για τη σωστή κατανομή της προσοχής, τη στοχοκατευθυνόμενη συμπεριφορά και την προσαρμογή στις αλλαγές του περιβάλλοντος. Συχνά ονομάζονται και «μετωπιαίες λειτουργίες», καθώς διεκπεραιώνονται σε μεγάλο βαθμό από το μετωπιαίο φλοιό, όπως έχει γίνει φανερό από μελέτες νευροαπεικόνισης (Rushworth, Walton, Kennerley & Bannerman, 2004. Goethals, Audenaert, van de Wiele & Dierckx, 2004), νευροψυχολογικές μελέτες (Stuss & Levine, 2002) ή μελέτες με άλλα σχετικά μοντέλα (Vanderhasselt, De Raedt, Baeken, Leyman & D'haenen, 2006. Baird, Dewar, Critchley, Gilbert, Dolan & Cipolotti, 2006). Υπάρχουν ωστόσο δεδομένα σύμφωνα με τα οποία αυτή η συνωνμία καταλήγει να θεωρηθεί ως υπεραπλούστευση, καθώς η πολυπλοκότητα των εκτελεστικών λειτουργιών είναι τόσο μεγάλη που δεν επιτρέπει τον ακριβή εντοπισμό τους στα νευρωνικά δίκτυα μίας μόνο περιοχής του εγκεφάλου, ακόμη και αν πρόκειται για το μετωπιαίο φλοιό (Alvarez & Emory, 2006. Collette, Hogge, Salmon & van der Linden, 2006).

Οι εκτελεστικές λειτουργίες περιλαμβάνουν την ικανότητα για σωστή επίλυση προβλημάτων, για αφηρημένη σκέψη και για συντονισμό άλλων γνωσιακών λειτουργιών, όπως η μνήμη εργασίας και η προσοχή. Η πιο γνωστή δοκιμασία που χρησιμοποιείται για τη μελέτη των εκτελεστικών λειτουργιών είναι η Δοκιμασία Ταξινόμησης Καρτών του Wisconsin, η χορήγηση της οποίας έχει αποφέρει ένα μεγάλο αριθμό μελετών στις οποίες περιγράφεται, με αρκετή συμφωνία, η διαταραχή των εκτελεστικών λειτουργιών στη σχιζοφρένεια (Haut, Cahill, Cutlip, Stevenson, Makela & Bloomfield, 1996. Koren, Seidman, Harrison, Lyons, Kremen, Caplan et al., 1998. Pantelis, Barber, Barnes, Nelson, Owen & Robbins, 1999. Martino, Bucay, Butman & Allegri, 2007). Άλλες μέθοδοι περιλαμβάνουν δοκιμασίες που απαιτούν ικανοποιητικό

προγραμματισμό κινήσεων ώστε να εκτελεστεί σωστά μία αλληλουχία πράξεων, η οποία θα οδηγήσει στη σωστή επίλυση προβλημάτων (π.χ. η δοκιμασία Στήλες του Cambridge της Αυτοματοποιημένης Συστοιχίας Νευροψυχολογικών Δοκιμασιών του Cambridge - Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, CANTAB). Οι παραλλαγές αυτών των δοκιμασιών είναι αρκετές, αλλά όλες έχουν ως κοινό γνώρισμα την ανάγκη ο εξεταζόμενος να σχεδιάσει με ακρίβεια τις απαντήσεις του, ώστε να επιλύσει σωστά περισσότερα προβλήματα εκτελώντας τις ελάχιστες δυνατές κινήσεις. Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια έχει βρεθεί ότι έχουν μειωμένη επίδοση και σε αυτές τις δοκιμασίες (Goldberg, Saint-Cyr & Weinberger, 1990. Morris, Rushe, Woodruffe & Murray, 1995. Pantelis, Barnes, Nelson, Tanner, Weatherley, Owen, et al., 1997. Bustini, Stratta, Daneluzzo, Pollice, Prosperini & Rossi, 1999. Tyson, Laws, Roberts & Mortimer, 2004).

Σημαντικό είναι το γεγονός ότι, εκτός από τους ασθενείς, και άτομα με αυξημένη πιθανότητα να εκδηλώσουν σχιζοφρένεια είχαν μειωμένη επίδοση σε δοκιμασίες που εξετάζουν τις εκτελεστικές λειτουργίες (Lencz, Smith, McLaughlin, Auther, Nakayama, Hovey & Cornblatt, 2006. Seidman, Giuliano, Smith, Stone, Glatt, Meyer et al., 2006. Eastvold et al., 2007), ενισχύοντας την άποψη ότι στις γνωσιακές διαταραχές εμπλέκονται και γενετικά μεταδιδόμενοι μηχανισμοί, καθώς και ότι οι γνωσιακές διαταραχές μπορεί να αποτελέσουν αξιόπιστους δείκτες ευπάθειας για την εκδήλωση σχιζοφρένειας.

Λεκτική Μάθηση και Μνήμη

Ένα από τα πιο σταθερά ευρήματα σε μελέτες σχετικές με τις γνωσιακές διαταραχές στη σχιζοφρένεια είναι η ελλειμματική επίδοση σε δοκιμασίες λεκτικής μάθησης και μνήμης (Saykin, Gur, Gur, Mozley, Mozley, Resnick et al., 1991. Aleman, Hijman, de Haan & Kahn, 1999. Cirillo & Seidman, 2003). Η εκτίμηση αυτών των λειτουργιών επιτυγχάνεται με την αφήγηση μιας σύντομης ιστορίας (π.χ. η δοκιμασία Μνήμης Αφηγήσεων από την Κλίμακα Μνήμης Wechsler) ή με την ανάγνωση μιας σειράς λέξεων (π.χ. η δοκιμασία Κατάλογοι Λέξεων από την Κλίμακα Μνήμης Wechsler), ζητώντας από τον εξεταζόμενο να μάθει και να θυμάται το υλικό που του παρουσιάστηκε. Ακολούθως, του ζητάται να ανακαλέσει το υλικό είτε αμέσως μετά την παρουσίασή του (άμεση ανάκληση) είτε μετά από κάποια χρονική καθυστέρηση (ανάκληση μετά από καθυστέρηση) χωρίς/με βοηθητικά ερεθίσματα. Μπορεί,

επίσης, να ζητηθεί από τον εξεταζόμενο να αναγνωρίσει το υλικό που του παρουσιάστηκε (π.χ. ένα σύνολο δέκα λέξεων) ανάμεσα σε άλλο υλικό που εμπεριέχει και νέα ερεθίσματα (π.χ. ένα σύνολο είκοσι λέξεων).

Όπως προαναφέρθηκε, οι διαταραχές της λεκτικής μάθησης και μνήμης στη σχιζοφρένεια είναι σημαντικές και γίνονται ακόμη σημαντικότερες αν ληφθεί υπόψη η ταχύτητα της μάθησης και ο χρόνος της ανάκλησης (Paulsen, Heaton, Sadek, Perry, Delis, Braff et al., 1995). Η ικανότητα για αναγνώριση μπορεί να διατηρηθεί σε πολλούς ασθενείς (Goldberg, Torrey, Gold, Ragland, Bigelow & Weinberger, 1993). Ωστόσο, στη σχετική βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές για διαταραχές και σε αυτό το πεδίο και μάλιστα τα ελλείμματα αυτά σε προχωρημένη ηλικία αναφέρονται να είναι ανάλογα της απώλειας της λειτουργικότητας του ασθενούς (McGurk, Moriarty, Harvey, Parrella, White & Davis, 2000. Bowie, Reichenberg, Rieckmann, Parrella, White & Harvey, 2004).

Μία από τις γνωσιακές διεργασίες που εμπλέκονται στη διαταραγμένη λεκτική μάθηση και ανάκληση, είναι η ανεπαρκής χρήση στρατηγικών για εκμάθηση νέων πληροφοριών. Για παράδειγμα, όταν απαιτείται η εκμάθηση ενός συνόλου λέξεων, το σύνολο αυτό μπορεί να εμπεριέχει εννοιολογικά παρόμοιες λέξεις που ανήκουν σε μία γενικότερη κατηγορία, π.χ. φρούτα. Μία σωστή στρατηγική για καλή επίδοση είναι η κωδικοποίηση των λέξεων βάσει της εννοιολογικής κατηγορίας στην οποία ανήκουν και όχι η εκμάθησή τους βάσει της σειράς με την οποία παρουσιάστηκαν. Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια δεν εφαρμόζουν αυτές τις στρατηγικές εκμάθησης εξίσου καλά σε σχέση με τους υγιείς (Brebion, Amador, Smith & Gorman, 1997. Iddon, McKenna, Sahakian & Robbins, 1998. Toulopoulou, Rabe-Hesketh, King, Murray & Morris, 2003. Hill, Beers, Kmiec, Keshavan & Sweeney, 2004. Roofeh, Cottone, Burdick, Lencz, Gyato, Cervellione et al., 2006).

Τέλος, υπάρχουν ευρήματα για μέτρια συσχέτιση των θετικών συμπτωμάτων με τη διαταραγμένη λεκτική μνήμη (Norman, Malla, Morrison-Stewart, Helmes, Williamson, Thomas, et al., 1997. Holthausen, Wiersma, Knegtering & van den Bosch, 1999). Στις περισσότερες μελέτες, ωστόσο, η συσχέτιση αφορά κατά κύριο λόγο την αρνητική συμπτωματολογία των ασθενών (Stirling, Hellewell & Hewitt, 1997. Bozikas et al., 2004. Heinrichs & Vaz, 2004. Heydebrand, Weiser, Rabinowitz, Hoff, DeLisi & Csernansky, 2004) και όχι τα θετικά συμπτώματά τους.

Προσοχή

Η προσοχή αποτελείται από επιμέρους μηχανισμούς, όπως αυτόν της ανίχνευσης των σχετικών πληροφοριών και της εστίασης στα σημαντικότερα περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Από τις πρώτες ακόμη περιγραφές της σχιζοφρένειας (Kraepelin, 1919) και πριν την καθιέρωση της νευροψυχολογικής εκτίμησης και της σύγχρονης πειραματικής ψυχολογίας, αναγνωρίστηκαν διαταραχές στους μηχανισμούς προσοχής, οι οποίες σήμερα αναγνωρίζονται ως αξιόπιστοι δείκτες ευπάθειας σε γενετικά επιβαρυσμένα άτομα για την εκδήλωση ψύχωσης (Cornblatt & Erlenmeyer-Kimling, 1985. Schreiber, Stolz-Born, Heinrich, Kornhuber & Born, 1992). Πιο συγκεκριμένα, παιδιά ασθενών με σχιζοφρένεια βρέθηκαν να έχουν μειωμένη επίδοση σε δοκιμασίες παρατεταμένης (Asarnow, Steffy, Cleghorn & MacCrimmon, 1977. Rutschmann, Cornblatt & Erlenmeyer-Kimling, 1986) και επιλεκτικής (Harvey, Winters, Weintraub & Neale, 1981) προσοχής, ενώ ανάλογες διαταραχές διαπιστώθηκαν και σε άτομα με σχιζότυπη διαταραχή της προσωπικότητας (Harvey, Keefe, Mitropoulou, DuPre, Lees Roitman, Mohs et al., 1996), η οποία όπως και η σχιζοφρένεια χαρακτηρίζεται μεταξύ άλλων και από ιδέες αναφοράς, περιέργες πεποιθήσεις, έντονο κοινωνικό άγχος καθώς και διαταραχές του λόγου, της σκέψης και του συναισθήματος.

Οι διαταραχές της προσοχής, ανιχνεύονται από τα πρώτα ακόμη επεισόδια της σχιζοφρένειας πριν τη χορήγηση φαρμακευτικής θεραπείας (Brickman, Buchsbaum, Bloom, Bokhoven, Paul-Oudouard & Haznedar, 2004. Daban, Amado, Bourdel, Loo, Olié, Poirier et al., 2005), τείνουν να διατηρούνται ακόμη και μετά τη βελτίωση των ψυχωσικών συμπτωμάτων (Harvey, Docherty, Serper & Rasmussen, 1990. Stirling, White, Lewis, Hopkins, Tantam, Huddy et al., 2003) ενώ μπορεί να επιδεινωθούν στην πορεία της νόσου (Caspi, Reichenberg, Weiser, Rabinowitz, Kaplan, Knobler et al., 2003). Η παρουσία και η σοβαρότητα των διαταραχών στην προσοχή έχει συσχετιστεί με τη σοβαρότητα, κατά κύριο λόγο, των θετικών συμπτωμάτων (Walker & Harvey, 1986) και με την απόκριση στη θεραπεία (Green, Mintz, Bowen, Marshall, Kuehnel, Hayden et al., 1993. Goldman, Axelrod, Tandon, Ribeiro, Craig & Berent, 1993).

Το νευρωνικό υπόστρωμα των γνωσιακών διαταραχών στη σχιζοφρένεια

Σε πολλές εργασίες έχει γίνει συσχέτιση ανάμεσα στην επίδοση σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες και στην ενεργοποίηση εγκεφαλικών περιοχών ή συστημάτων. Όταν συγκριθούν με τον υγιή πληθυσμό σε δοκιμασίες παρατεταμένης προσοχής, οι ασθενείς με σχιζοφρένεια εμφανίζουν κυρίως μειωμένη δραστηριότητα στο μετωπιαίο και σε περιοχές του κροταφικού και του βρεγματικού φλοιού (Buchsbaum, Nuechterlein, Haier, Wu, Sicotte, Hazlett et al., 1990. Buchsbaum, Haier, Potkin, Nuechterlein, Bracha, Katz et al., 1992. Ojeda, Ortuño, Arbizu, López, Martí-Climent, Peñuelas et al., 2002), στο θάλαμο και στην έλικα του προσαγωγίου (Volz, Gaser, Hager, Rzanny, Ponisch, Mentzel et al., 1999. Salgado-Pineda, Baeza, Perez-Gomez, Vendrell, Junque, Bargallo et al., 2003), ενώ είναι ευρέως γνωστή η σύνδεση της διαταραγμένης μνήμης εργασίας στη σχιζοφρένεια με τη δυσλειτουργία του ραχιαίου πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού (dorsolateral prefrontal cortex) (Goldman-Rakic, 1999. Levy & Goldman-Rakic, 2000. Cannon, Glahn, Kim, Van Erp, Karlsgodt, Cohen, et al., 2005. Johnson, Morris, Astur, Calhoun, Mathalon, Kiehl & Pearlson, 2006). Είναι ενδιαφέρον το εύρημα ότι ασθενείς με σχιζοφρένεια, οι οποίοι έχουν καλή επίδοση σε δοκιμασίες μνήμης εργασίας, εξακολουθούν να παρουσιάζουν διαταραγμένη ενεργοποίηση προμετωπιαίων νευρωνικών δικτύων (Callicott, Mattay, Verchinski, Marenco, Egan & Weinberger, 2003).

Μειωμένη επίδοση έχει βρεθεί και σε δοκιμασίες λεκτικής ευφράδειας (Yurgelun-Todd, Waternaux, Cohen, Gruber, English & Renshaw, 1996. Curtis, Bullmore, Brammer, Wright, Williams, Morris et al., 1998), η οποία συνοδεύτηκε από μειωμένη ενεργοποίηση του μετωπιαίου φλοιού σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Όσον αφορά τις εκτελεστικές λειτουργίες, σε μελέτες νευροαπεικόνισης έχει βρεθεί μειωμένη επίδοση των ασθενών στη Δοκιμασία Ταξινόμησης Καρτών του Wisconsin, με παράλληλη μείωση της ενεργοποίησης του προμετωπιαίου φλοιού (Parellada, Catafau, Bernardo, Lomeña, González-Monclús & Setoain, 1994. Volz, Gaser, Häger, Rzanny, Mentzel, Kreitschmann-Andermahr, et al., 1997. Parellada, Catafau, Bernardo, Lomeña, Catarineu & González-Monclús, 1998. Riehemann, Volz, Stützer, Smesny, Gaser & Sauer, 2001. Rüsich, Spoletini, Wilke, Bria, Di Paola, Di Iulio, et al., 2007).

Εκτός από τις μελέτες με ασθενείς, έχουν γίνει και ανάλογες μελέτες νευροαπεικόνισης με ομάδες υψηλής ευπάθειας για

εκδήλωση σχιζοφρένειας. Στις μελέτες αυτές η μειωμένη επίδοση στις δοκιμασίες συνοδεύτηκε από διαταραγμένη ενεργοποίηση εγκεφαλικών περιοχών, κατά κύριο λόγο του μετωπιαίου φλοιού (μνήμη εργασίας: Keshavan, Diwadkar, Spencer, Harenski, Luna & Sweeney, 2002. Thermenos, Seidman, Breiter, Goldstein, Goodman, Poldrack et al., 2004. Seidman, Thermenos, Poldrack, Peace, Koch, Faraone & Tsuang, 2006. Brahmabhatt, Haut, Csernansky & Barch, 2006. προσοχή: Morey, Inan, Mitchell, Perkins, Lieberman & Belger, 2005. Delawalla et al., 2007. λεκτική μάθηση και μνήμη: Seidman, Faraone, Goldstein, Kremen, Horton, Makris, et al., 2002).

Νεότερα ευρήματα γενετικών μελετών συμβάλλουν με έναν ακόμη τρόπο στην κατανόηση του νευρωνικού υποστρώματος των γνωσιακών διαταραχών στη σχιζοφρένεια. Η κατεχολ-μεθυλτρανσφεράση (COMT) είναι ένα ένζυμο που καταβολίζει τη ντοπαμίνη σε φλουικές, αλλά όχι υπο-φλουικές, δομές του εγκεφάλου. Σε έναν όλο και αυξανόμενο αριθμό μελετών παρουσιάζεται μία συσχέτιση ανάμεσα σε διαφορετικούς γονότυπους του γονιδίου της COMT και στην επίδοση σε δοκιμασίες που εξετάζουν την ταχύτητα επεξεργασίας της πληροφορίας (Bilder, Volavka, Czobor, Malhotra, Kennedy, Ni et al. 2002), τη λεκτική μάθηση και μνήμη (Bilder et al, 2002. Woodward, Jayathilake & Meltzer, 2007), τις εκτελεστικές λειτουργίες (Egan, Goldberg, Kolachana, Callicott, Mazzanti, Straub et al., 2001; Woodward et al., 2007) και τη μνήμη εργασίας (Goldberg, Egan, Gscheidle, Coppola, Weickert, Kolachana et al., 2003. Bertolino, Caforio, Petruzzella, Latorre, Rubino, Dimalta et al., 2006. Woodward et al., 2007). Πιο συγκεκριμένα, ασθενείς με δύο αλληλόμορφα βαλίνης, δηλαδή με υψηλότερα επίπεδα του ενζύμου και ως εκ τούτου μεγαλύτερο καταβολισμό ντοπαμίνης, έχουν μειωμένη επίδοση σε αυτές τις δοκιμασίες σε σχέση με άτομα που διέθεταν χαμηλότερα επίπεδα του ενζύμου, δηλαδή λιγότερο καταβολισμό ντοπαμίνης.

Συμπεράσματα

Οι γνωσιακές διαταραχές αποτελούν σημαντικό κομμάτι της ψυχοπαθολογίας της σχιζοφρένειας καθώς α) συσχετίζονται με την αρνητική και τη θετική συμπτωματολογία, β) επηρεάζουν τη λειτουργικότητα των ασθενών, γ) το νευρωνικό και γενετικό υπόστρωμά τους συμπίπτει με αυτό της σχιζοφρένειας και δ) αποτελούν αξιόπιστο δείκτη ευπάθειας για την εκδήλωση της

διαταραχής σε ομάδες υψηλού κινδύνου. Για τους λόγους αυτούς η βελτίωση της γνωσιακής λειτουργικότητας των ασθενών με σχιζοφρένεια αποτελεί πλέον έναν από τους σημαντικότερους θεραπευτικούς στόχους.

Παρότι οι γνώσεις μας σχετικά με τις γνωσιακές διαταραχές στη σχιζοφρένεια έχουν αυξηθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες, εξακολουθούν να υπάρχουν ερωτήματα προς διερεύνηση. Τα ευρήματα των σχετικών μελετών, είναι διαφωτιστικά, αλλά συχνά είναι αντιφατικά και για αυτό μπορεί να ευθύνονται μεθοδολογικές παράμετροι (π.χ. ο σχεδιασμός της μελέτης και το μέγεθος του δείγματος), θέματα σχετικά με τη φαρμακευτική αγωγή (π.χ. το είδος και η δοσολογία των αντιψυχωσικών φαρμάκων, η διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής, η συγχορήγηση και άλλων φαρμάκων εκτός των αντιψυχωσικών) καθώς και το στάδιο της διαταραχής (π.χ. χρόνιοι ή ασθενείς με ολιγοετή διάγνωση), στο οποίο βρίσκονται οι ασθενείς που πήραν μέρος στην εκάστοτε μελέτη. Τα αντιφατικά ευρήματα μπορεί να οφείλονται ακόμη και στο είδος των δοκιμασιών, που επιλέγονται. Υπάρχουν πολλές δοκιμασίες που εξετάζουν το ευρύτερο πεδίο μίας γνωσιακής λειτουργίας (π.χ. μνήμη εργασίας) και οι οποίες συχνά αντιμετωπίζονται ως όμοιες ή ανάλογες, χωρίς αυτό να είναι πάντα αληθές: δεν εξετάζουν όλες οι δοκιμασίες τις ίδιες ακριβώς παραμέτρους μιας γνωσιακής λειτουργίας και δεν ενεργοποιούν τα ίδια νευρωνικά κυκλώματα, οπότε δεν πρέπει να θεωρούνται ενιαίες. Έτσι, είναι απαραίτητες περισσότερες μελέτες, στις οποίες θα λαμβάνονται υπόψη τα προαναφερθέντα ζητήματα, προκειμένου να έχουμε μία σαφέστερη εικόνα του θέματος των γνωσιακών διαταραχών στη σχιζοφρένεια. Χρειαζόμαστε περισσότερες μελέτες νευροαπεικόνισης προκειμένου να διαλευκανθεί περαιτέρω το νευρωνικό υπόστρωμά των γνωσιακών διαταραχών στη σχιζοφρένεια, φαρμακολογικές μελέτες για να διαπιστωθεί ποια άτυπα αντιψυχωσικά επιφέρουν μεγαλύτερη βελτίωση, καθώς και γενετικές μελέτες και μελέτες με ομάδες υψηλού κινδύνου, ώστε να αναγνωριστούν με μεγαλύτερη ακρίβεια πιθανοί δείκτες προδιάθεσης για εκδήλωση της διαταραχής. Τέλος, σημαντικό είναι να αναπτυχθούν αντικειμενικά «διαγνωστικά εργαλεία» αλλά και να εμπλουτιστούν οι ήδη υπάρχουσες ψυχολογικές θεραπείες αντιμετώπισης, οι οποίες σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική θεραπεία είναι πιθανό ότι θα επιφέρουν μεγαλύτερη βελτίωση στη γνωσιακή λειτουργικότητα των ασθενών, βελτιώνοντας τελικά την ποιότητα της καθημερινής ζωής τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Addington, J., Addington, D., & Gasbarre, L. (1997). Distractibility and symptoms in schizophrenia. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 22, 180-184.
- Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E. H., & Kahn, R. S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1358-1366.
- Alvarez, J. A., & Emory, E. (2006). Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychology Review*, 16, 17-42.
- Asarnow, R. F., Steffy, R., Cleghorn, J. M., & MacCrimmon, D. J. (1977). Attentional assessment of foster children vulnerable to schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 86, 267-275.
- Badcock, J. C., Michiel, P. T., & Rock, D. (2005). Spatial working memory and planning ability: contrasts between schizophrenia and bipolar I disorder. *Cortex*, 41, 753-763.
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255, 556-559.
- Baird, A., Dewar, B. K., Critchley, H., Gilbert, S. J., Dolan, R. J., & Cipolotti, L. (2006). Cognitive functioning after medial frontal lobe damage including the anterior cingulate cortex: a preliminary investigation. *Brain and Cognition*, 60, 166-175.
- Bertolino, A., Caforio, G., Petruzzella, V., Latorre, V., Rubino, V., Dimalta, S., Torraco, A., Blasi, G., Quartesan, R., Mattay, V. S., Callicott, J. H., Weinberger, D. R., & Scarabino, T. (2006). Prefrontal dysfunction in schizophrenia controlling for COMT Val158Met genotype and working memory performance. *Psychiatry Research*, 147, 221-226.
- Bilder, R. M., Goldman, R. S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J. A., Pappadopulos, E., Willson, D. F., Alvir, J. M., Woerner, M. G., Geisler, S., Kane, J. M., & Lieberman, J. A. (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *American Journal of Psychiatry*, 157, 549-559.
- Bilder, R. M., Volavka, J., Czobor, P., Malhotra, A. K., Kennedy, J. L., Ni, X., Goldman, R. S., Hoptman, M. J., Sheitman, B., Lindenmayer, J. P., Citrome, L., McEvoy, J. P., Kunz, M., Chakos, M., Cooper, T. B., & Lieberman, J. A. (2002). Neurocognitive correlates of the COMT Val(158)Met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 52, 701-707.

- Bozikas, V. P., Kosmidis, M. H., Kioperlidou, K., & Karavatos, A. (2004). Relationship between psychopathology and cognitive functioning in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 45, 392-400.
- Bozikas, V. P., Kosmidis, M. H., Kiosseoglou, G., & Karavatos, A. (2006). Neuropsychological profile of cognitively impaired patients with schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 47, 136-143.
- Bowie, C. R., & Harvey, P.D. (2006). Treatment of cognitive deficits in schizophrenia. *Current Opinion in Investigational Drugs*, 7, 608-613.
- Bowie, C. R., Reichenberg, A., Rieckmann, N., Parrella, M., White, L., & Harvey, P. D. (2004). Stability and functional correlates of memory-based classification in older schizophrenia patients. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 12, 376-386.
- Brahmbhatt, S. B., Haut, K., Csernansky, J. G., & Barch, D. M. (2006). Neural correlates of verbal and nonverbal working memory deficits in individuals with schizophrenia and their high-risk siblings. *Schizophrenia Research*, 87, 191-204.
- Brebion, G., Amador, X., Smith, M. J., & Gorman, J. M. (1997). Mechanisms underlying memory impairment in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 27, 383-393.
- Brewer, W.J., Wood, S.J., Phillips, L.J., Francey, S.M., Pantelis, C., Yung, A. R. Cornblatt, B., & McGorry, P. D. (2006). Generalized and specific cognitive performance in clinical high-risk cohorts: a review highlighting potential vulnerability markers for psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 32, 538-555.
- Brickman, A. M., Buchsbaum, M. S., Bloom, R., Bokhoven, P., Paul-Oudouard, R., Haznedar, M. M., Dahlman, K. L., Hazlett, E. A., Aronowitz, J., Heath, D., & Shihabuddin, L. (2004). Neuropsychological functioning in first-break, never-medicated adolescents with psychosis. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 192, 615-622.
- Buchsbaum, M. S., Nuechterlein, K. H., Haier, R. J., Wu, J., Sicotte, N., Hazlett, E., Asarnow, R., Potkin, S., & Guich, S. (1990). Glucose metabolic rate in normals and schizophrenics during the Continuous Performance Test assessed by positron emission tomography. *British Journal of Psychiatry*, 156, 216-227.
- Buchsbaum, M. S., Haier, R. J., Potkin, S. G., Nuechterlein, K., Bracha, H. S., Katz, M., Lohr, J., Wu, J., Lottenberg, S., Jerabek, P. A., Trenary, M., Tafall, R., Reynolds, C., & Bunney, W. E. (1992). Frontostriatal disorder of cerebral metabolism in

- never-medicated schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, 49, 935-942.
- Bustini, M., Stratta, P., Daneluzzo, E., Pollice, R., Prosperini, P., & Rossi, A. (1999). Tower of Hanoi and WCST performance in schizophrenia: problem-solving capacity and clinical correlates. *J Psychiatr Res*, 33, 285-290.
- Callicott, J. H., Mattay, V. S., Verchinski, B. A., Marenco, S., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2003). Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *American Journal of Psychiatry*, 160, 2209-2215.
- Cannon, T. D., Glahn, D. C., Kim, J., Van Erp, T. G., Karlsgodt, K., Cohen, M. S., Nuechterlein, K. H., Bava, S., & Shirinyan, D. (2005). Dorsolateral prefrontal cortex activity during maintenance and manipulation of information in working memory in patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 62, 1071-1080.
- Carter, C., Robertson, L., Nordahl, T., Chaderjian, M., Kraft, L., & O'Shara-Celaya, L. (1996). Spatial working memory deficits and their relationship to negative symptoms in unmedicated schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, 40, 930-932.
- Caspi, A., Reichenberg, A., Weiser, M., Rabinowitz, J., Kaplan, Z., Knobler, H., Davidson-Sagi, N., & Davidson, M. (2003). Cognitive performance in schizophrenia patients assessed before and following the first psychotic episode. *Schizophrenia Research*, 65, 87-94.
- Cirillo, M. A., & Seidman, L. J. (2003). Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychology Review*, 13, 43-77.
- Collette, F., Hogge, M., Salmon, E., & van der Linden, M. (2006). Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience*, 139, 209-221.
- Cornblatt, B. A., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1985). Global attentional deviance as a marker of risk for schizophrenia: specificity and predictive validity. *Journal of Abnormal Psychology*, 94, 470-486.
- Cropley, V. L., Fujita, M., Innis, R. B., & Nathan, P.J. (2006). Molecular imaging of the dopaminergic system and its association with human cognitive function. *Biological Psychiatry*, 59, 898-907.
- Curtis, V. A., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., Wright, I. C., Williams, S. C., Morris, R. G., Sharma, T. S., Murray, R. M., &

- McGuire, P. K. (1998). Attenuated frontal activation during a verbal fluency task in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *155*, 1056-1063.
- Daban, C., Amado, I., Bayle, F., Gut, A., Willard, D., Bourdel, M. C., Loo, H., Olié, J. P., Millet, B., Krebs, M. O., & Poirier, M. F. (2002). Correlation between clinical syndromes and neuropsychological tasks in unmedicated patients with recent onset schizophrenia. *Psychiatry Research*, *113*, 83-92.
- Daban, C., Amado, I., Bourdel, M. C., Loo, H., Olie, J. P., Poirier, M. F., & Krebs, M. O. (2005). Cognitive dysfunctions in medicated and unmedicated patients with recent-onset schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, *39*, 391-398.
- Davidson, M., Reichenberg, A., Rabinowitz, J., Weiser, M., Kaplan, Z., & Mark, M. (1999). Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *American Journal of Psychiatry*, *156*, 1328-1335.
- Delawalla, Z., Barch, D. M., Fisher Eastep, J. L., Thomason, E. S., Hanewinkel, M. J., Thompson, P. A., & Csernansky, J. G. (2006). Factors mediating cognitive deficits and psychopathology among siblings of individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *32*, 525-537.
- Delawalla, Z., Csernansky, J.G., & Barch, D.M. (2007). Prefrontal Cortex Function in Nonpsychotic Siblings of Individuals with Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *in press*.
- Eastvold, A. D., Heaton, R. K., & Cadenhead, K. S. (2007). Neurocognitive deficits in the (putative) prodrome and first episode of psychosis. *Schizophrenia Research*, *93*, 266-277.
- Egan, M. F., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Mazzanti, C. M., Straub, R. E., Goldman, D., & Weinberger, D. R. (2001). Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *98*, 6917-6922.
- Goethals, I., Audenaert, K., van de Wiele, C., & Dierckx, R. (2004). The prefrontal cortex: insights from functional neuroimaging using cognitive activation tasks. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *31*, 408-416.
- Gold, J. M., Carpenter, C., Randolph, C., Goldberg, T. E., & Weinberger, D. R. (1997). Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *54*, 159-165.

- Goldberg, T. E., Egan, M. F., Gscheidle, T., Coppola, R., Weickert, T., Kolachana, B. S., Goldman, D., & Weinberger, D. R. (2003). Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *60*, 889-896.
- Goldberg, T. E., Saint-Cyr, J. A., & Weinberger, D. R. (1990). Assessment of procedural learning and problem solving in schizophrenic patients by Tower of Hanoi type tasks. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *2*, 165-173.
- Goldberg, T. E., Torrey, E. F., Gold, J. M., Ragland, J. D., Bigelow, L. B., & Weinberger, D. R. (1993). Learning and memory in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Psychological Medicine*, *23*, 71-85.
- Goldman, R. S., Axelrod, B. N., Tandon, R., Ribeiro, S. C., Craig, K., & Berent, S. (1993). Neuropsychological prediction of treatment efficacy and one-year outcome in schizophrenia. *Psychopathology*, *26*, 122-126.
- Goldman-Rakic, P. S. (1999). The physiological approach: functional architecture of working memory and disordered cognition in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *46*, 650-661.
- Green, M. F., Mintz, J., Bowen, L., Marshall, B. D., Jr., Kuehnel, T. G., Hayden, J. L., & Liberman, R. P. (1993). Prediction of response to haloperidol dose reduction by Span of Apprehension measures for treatment-refractory schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, *150*, 1415-1416.
- Gruber, O., Gruber, E., & Falkai, P. (2006). Articulatory rehearsal in verbal working memory: a possible neurocognitive endophenotype that differentiates between schizophrenia and schizoaffective disorder. *Neuroscience Letters*, *405*, 24-28.
- Harvey, P., Winters, K., Weintraub, S., & Neale, J. M. (1981). Distractibility in children vulnerable to psychopathology. *Journal of Abnormal Psychology*, *90*, 298-304.
- Harvey, P. D., Docherty, N. M., Serper, M. R., & Rasmussen, M. (1990). Cognitive deficits and thought disorder: II. An 8-month follow-up study. *Schizophrenia Bulletin*, *16*, 147-156.
- Harvey, P. D., Green, M.F., McGurk, S. R., & Meltzer, H. Y. (2003). Changes in cognitive functioning with risperidone and olanzapine treatment: a large-scale, double-blind, randomized study. *Psychopharmacology*, *169*, 404-411.
- Harvey, P. D., Keefe, R. S. E., Mitropoulou, V., DuPre, R., Lees Roitman, S., Mohs, R. C., & Siever, L. J. (1996). Information

- processing markers of vulnerability to schizophrenia: performance of patients with schizotypal and nonschizotypal personality disorders. *Psychiatry Research*, 60, 49-56.
- Harvey, P. D., Lombardi, J., Leibman, M., White, L., Parrella, M., Powchik, P., & Davidson, M. (1996). Cognitive impairment and negative symptoms in schizophrenia: a prospective study of their relationship. *Schizophrenia Research*, 22, 223-231.
- Harvey, P. D., Siu, C. O., & Romano, S. (2004). Randomized, controlled, double-blind, multicenter comparison of the cognitive effects of ziprasidone versus olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychopharmacology*, 172, 324-332.
- Haut, M. W., Cahill, J., Cutlip, W. D., Stevenson, J. M., Makela, E. H., & Bloomfield, S. M. (1996). On the nature of Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 65, 15-22
- Heaton, R. K., Gladsjo, J. A., Palmer, B. W., Kuck, J., Marcotte, T. D., & Jeste, D. V. (2001). Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58, 24-32.
- Heinrichs, R. W., & Vaz, S. M. (2004). Verbal memory errors and symptoms in schizophrenia. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 17, 98-101.
- Heydebrand, G., Weiser, M., Rabinowitz, J., Hoff, A. L., DeLisi, L. E., & Csernansky, J. G. (2004). Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 68, 1-9.
- Hill, S. K., Beers, S. R., Kmiec, J. A., Keshavan, M. S., & Sweeney, J. A. (2004). Impairment of verbal memory and learning in antipsychotic-naive patients with first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 68, 127-136.
- Hoff, A.L., Svetina, C., Maurizio, A.M., Crow, T.J., Spokes, K., & DeLisi, L.E. (2005). Familial cognitive deficits in schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 5, 43-49.
- Holthausen, E. A., Wiersma, D., Knegtering, R. H., & van den Bosch, R. J. (1999). Psychopathology and cognition in schizophrenia spectrum disorders: the role of depressive symptoms. *Schizophrenia Research*, 39, 65-71.
- Honey, G. D., & Fletcher, P. C. (2006). Investigating principles of human brain function underlying working memory: what insights from schizophrenia? *Neuroscience*, 139, 59-71.

- Iddon, J. L., McKenna, P. J., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (1998). Impaired generation and use of strategy in schizophrenia: evidence from visuospatial and verbal tasks. *Psychological Medicine*, *28*, 1049-1062.
- Johnson, M. R., Morris, N. A., Astur, R. S., Calhoun, V. D., Mathalon, D. H., Kiehl, K. A., & Pearlson, G. D. (2006). A functional magnetic resonance imaging study of working memory abnormalities in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *60*, 11-21.
- Keefe, R. S. (1995). The contribution of neuropsychology to psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, *152*, 6-15.
- Keefe, R. S., Arnold, M. C., Bayen, U. J., & Harvey, P. D. (1999). Source monitoring deficits in patients with schizophrenia; a multinomial modelling analysis. *Psychological Medicine*, *29*, 903-914.
- Keefe, R. S., Arnold, M. C., Bayen, U. J., McEvoy, J. P., & Wilson, W. H. (2002). Source-monitoring deficits for self-generated stimuli in schizophrenia: multinomial modelling of data from three sources. *Schizophrenia Research*, *57*, 51-67.
- Keefe, R. S., Lees-Roitman, S. E., & DuPre, R. L. (1997). Performance of patients with schizophrenia on a pen and paper visuospatial working memory task with short delay. *Schizophrenia Research*, *26*, 9-14.
- Keefe, R. S., Roitman, S. E., Harvey, P. D., Blum, C. S., DuPre, R. L., Prieto, D. M., Davidson, M., & Davis, K. L. (1995). A pen-and-paper human analogue of a monkey prefrontal cortex activation task: spatial working memory in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *17*, 25-33.
- Keefe, R. S., Seidman, L. J., Christensen, B. K., Hamer, R. M., Sharma, T., Sitskoorn, M. M., Lewine, R. R., Yurgelun-Todd, D. A., Gur, R. C., Tohen, M., Tollefson, G. D., Sanger, T. M., & Lieberman, J. A. (2004). Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. *American Journal of Psychiatry*, *161*, 985-995.
- Keri, S., & Janka, Z. (2004). Critical evaluation of cognitive dysfunctions as endophenotypes of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *110*, 83-91.
- Keri, S., Kelemen, O., Benedek, G., & Janka, Z. (2001). Different trait markers for schizophrenia and bipolar disorder: a neurocognitive approach. *Psychological Medicine*, *31*, 915-922.

- Keshavan, M. S., Diwadkar, V. A., Spencer, S. M., Harenski, K. A., Luna, B., & Sweeney, J. A. (2002). A preliminary functional magnetic resonance imaging study in offspring of schizophrenic parents. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, *26*, 1143-1149.
- Koren, D., Seidman, L. J., Harrison, R. H., Lyons, M. J., Kremen, W. S., Caplan, B., Goldstein, J. M., Faraone, S. V., & Tsuang, M. T. (1998). Factor structure of the Wisconsin Card Sorting Test: dimensions of deficit in schizophrenia. *Neuropsychology*, *12*, 289-302.
- Kraepelin, E. (1919). *Dementia praecox and paraphrenia*. Edinburgh: E. & S. Livingstone.
- Lappin, J. M., Morgan, K. D., Morgan, C., Dazzan, P., Reichenberg, A., Zanelli, J. W., Fearon, P., Jones, P. B., Lloyd, T., Tarrant, J., Farrant, A., Leff, J., & Murray, R. M. (2007). Duration of untreated psychosis and neuropsychological function in first episode psychosis. *Schizophrenia Research*, *in press*.
- Lencz, T., Smith, C. W., McLaughlin, D., Auther, A., Nakayama, E., Hovey, L., & Cornblatt, B. A. (2006). Generalized and specific neurocognitive deficits in prodromal schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *59*, 863-871.
- Levy, R., & Goldman-Rakic, P. S. (2000). Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Experimental Brain Research*, *133*, 23-32.
- Lewis, D. A., & Gonzalez-Burgos, G. (2000). Intrinsic excitatory connections in the prefrontal cortex and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Research Bulletin*, *52*, 309-317.
- Martino, D. J., Bucay, D., Butman, J. T., & Allegri, R. F. (2007). Neuropsychological frontal impairments and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Research*, *in press*.
- McCarley, R. W., Niznikiewicz, M. A., Salisbury, D. F., Nestor, P. G., O'Donnell, B. F., Hirayasu, Y., Grunze, H., Greene, R. W., & Shenton, M. E. (1999). Cognitive dysfunction in schizophrenia: unifying basic research and clinical aspects. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *249 Suppl 4*, 69-82.
- McGurk, S. R., Coleman, T., Harvey, P. D., Reichenberg, A., White, L., Friedman, J., Parrella, M., & Davis, K. L. (2004). Working memory performance in poor outcome schizophrenia: relationship to age and executive functioning. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *26*, 153-160.

- McGurk, S. R., & Meltzer, H. Y. (2000). The role of cognition in vocational functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 45*, 175-184.
- McGurk, S. R., Moriarty, P. J., Harvey, P. D., Parrella, M., White, L., & Davis, K. L. (2000). The longitudinal relationship of clinical symptoms, cognitive functioning, and adaptive life in geriatric schizophrenia. *Schizophrenia Research, 42*, 47-55.
- Morey, R. A., Inan, S., Mitchell, T. V., Perkins, D. O., Lieberman, J. A., & Belger, A. (2005). Imaging frontostriatal function in ultra-high-risk, early, and chronic schizophrenia during executive processing. *Archives of General Psychiatry, 62*, 254-262.
- Morris, R. G., Rushe, T., Woodruffe, P.W., & Murray, R. M. (1995). Problem solving in schizophrenia: a specific deficit in planning ability. *Schizophrenia Research, 14*, 235-246.
- Norman, R. M., Malla, A. K., Morrison-Stewart, S. L., Helmes, E., Williamson, P. C., Thomas, J., & Cortese, L. (1997). Neuropsychological correlates of syndromes in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry, 170*, 134-139.
- Nuechterlein, K. H., & Dawson, M. E. (1984). Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophrenia Bulletin, 10*, 160-203.
- Ojeda, N., Ortuno, F., Arbizu, J., Lopez, P., Marti-Climent, J. M., Penuelas, I., & Cervera-Enguix, S. (2002). Functional neuroanatomy of sustained attention in schizophrenia: contribution of parietal cortices. *Human Brain Mapping, 17*, 116-30.
- Palmer, B. W., & Heaton, R. K. (2000). Executive dysfunction in schizophrenia. In: T. Sharma & P. D. Harvey (Eds.), *Cognition in Schizophrenia: Impairments, importance and treatment strategies* (pp 51-72). Oxford University Press.
- Pantelis, C., Barber, F. Z., Barnes, T. R., Nelson, H. E., Owen, A. M., & Robbins, T. W. (1999). Comparison of set-shifting ability in patients with chronic schizophrenia and frontal lobe damage. *Schizophrenia Research, 37*, 251-270.
- Pantelis, C., Barnes, T. R., Nelson, H. E., Tanner, S., Weatherley, L., Owen, A. M., & Robbins, T. W. (1997). Frontal-striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain, 120*, 1823-1843.
- Pantelis, C., Harvey, C. A., Plant, G., Fossey, E., Maruff, P., Stuart, G. W., Brewer, W. J., Nelson, H. E., Robbins, T. W., & Barnes,

- T. R. (2004). Relationship of behavioural and symptomatic syndromes in schizophrenia to spatial working memory and attentional set-shifting ability. *Psychological Medicine*, 34, 693-703.
- Parellada, E., Catafau, A. M., Bernardo, M., Lomeña, F., Catarineu, S., & González-Monclús, E. (1998). The resting and activation issue of hypofrontality: a single photon emission computed tomography study in neuroleptic-naive and neuroleptic-free schizophrenic female patients. *Biological Psychiatry*, 44, 787-790.
- Parellada, E., Catafau, A. M., Bernardo, M., Lomeña, F., González-Monclús, E., & Setoain, J. (1994). Prefrontal dysfunction in young acute neuroleptic-naive schizophrenic patients: a resting and activation SPECT study. *Psychiatry Research*, 55, 131-139.
- Park, S., & Holzman, P. S. (1992). Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Archives of General Psychiatry*, 49, 975-982.
- Park, S., Puschel, J., Sauter, B. H., Rentsch, M., & Hell, D. (2003). Visual object working memory function and clinical symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 59, 261-268.
- Paulsen, J. S., Heaton, R. K., Sadek, J. R., Perry, W., Delis, D. C., Braff, D., Kuck, J., Zisook, S., & Jeste, D. V. (1995). The nature of learning and memory impairments in schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1, 88-99.
- Perry, W., Heaton, R. K., Potterat, E., Roebuck, T., Minassian, A., & Braff, D. L. (2001). Working memory in schizophrenia: transient “online” storage versus executive functioning. *Schizophrenia Bulletin*, 27, 157-176.
- Peuskens, J., Demily, C., & Thibaut, F. (2005). Treatment of cognitive dysfunction in schizophrenia. *Clinical Therapeutics*, 27 Suppl A, S25-37.
- Pirkola, T., Tuulio-Henriksson, A., Glahn, D., Kieseppa, T., Haukka, J., Kaprio, J., Lönnqvist, J., & Cannon, T. D. (2005). Spatial working memory function in twins with schizophrenia and bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 58, 930-936.
- Revheim, N., Schechter, I., Kim, D., Silipo, G., Allingham, B., Butler, P., & Javitt, D. C. (2006). Neurocognitive and symptom correlates of daily problem-solving skills in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 83, 237-245.
- Riehemann, S., Volz, H. P., Stützer, P., Smesny, S., Gaser, C., & Sauer, H. (2001). Hypofrontality in neuroleptic-naive

- schizophrenic patients during the Wisconsin Card Sorting Test-- a fMRI study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 251, 66-71.
- Roofeh, D., Cottone, J., Burdick, K. E., Lencz, T., Gyato, K., Cervellione, K. L., Napolitano, B., Kester, H., Anderson, B., & Kumra, S. (2006). Deficits in memory strategy use are related to verbal memory impairments in adolescents with schizophrenia-spectrum disorders. *Schizophrenia Research*, 85, 201-212.
- Rund, B. R., Melle, I., Friis, S., Larsen, T. K., Midboe, L. J., Opjordsmoen, S., Simonsen, E., Vaglum, P., & McGlashan, T. (2004). Neurocognitive dysfunction in first-episode psychosis: correlates with symptoms, premorbid adjustment, and duration of untreated psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 161, 466-472.
- Rüsch, N., Spoletini, I., Wilke, M., Bria, P., Di Paola, M., Di Iulio, F., Martinotti, G., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2007). Prefrontal-thalamic-cerebellar gray matter networks and executive functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 93, 79-89.
- Rushworth, M. F., Walton, M. E., Kennerley, S. W., & Bannerman, D. M. (2004). Action sets and decisions in the medial frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 8, 410-417.
- Rutschmann, J., Cornblatt, B. A., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1986). Sustained attention in children at risk for schizophrenia: findings with two visual continuous performance tests in a new sample. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 14, 365-385.
- Salgado-Pineda, P., Baeza, I., Perez-Gomez, M., Vendrell, P., Junque, C., Bargallo, N., & Bernardo, M. (2003). Sustained attention impairment correlates to gray matter decreases in first episode neuroleptic-naïve schizophrenic patients. *Neuroimage*, 19, 365-375.
- Saykin, A. J., Gur, R. C., Gur, R. E., Mozley, P. D., Mozley, L. H., Resnick, S. M., Kester, D. B., & Stafiniak, P. (1991). Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Archives of General Psychiatry*, 48, 618-624.
- Saykin, A. J., Shtasel, D. L., Gur, R. E., Kester, D. B., Mozley, L. H., Stafiniak, P., & Gur, R. C. (1994). Neuropsychological deficits in neuroleptic naïve patients with first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 51, 124-131.
- Scheuerecker, J., Ufer, S., Zipse, M., Frodl, T., Koutsouleris, N., Zetsche, T., Wiesmann, M., Albrecht, J., Brückmann, H.,

- Schmitt, G., Möller, H. J., & Meisenzahl, E. M. (2007). Cerebral changes and cognitive dysfunctions in medication-free schizophrenia - An fMRI study. *Journal of Psychiatric Research, in press*.
- Schreiber, H., Stolz-Born, G., Heinrich, H., Kornhuber, H. H., & Born, J. (1992). Attention, cognition, and motor perseveration in adolescents at genetic risk for schizophrenia and control subjects. *Psychiatry Research, 44*, 125-140.
- Seidman, L. J., Faraone, S. V., Goldstein, J. M., Kremen, W. S., Horton, N. J., Makris, N., Toomey, R., Kennedy, D., Caviness, V. S., & Tsuang, M. T. (2002). Left hippocampal volume as a vulnerability indicator for schizophrenia: a magnetic resonance imaging morphometric study of nonpsychotic first-degree relatives. *Archives of General Psychiatry, 59*, 839-849.
- Seidman, L. J., Giuliano, A. J., Smith, C. W., Stone, W. S., Glatt, S. J., Meyer, E., Faraone, S. V., Tsuang, M. T., & Cornblatt, B. (2006). Neuropsychological functioning in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia and affective psychoses: results from the Harvard and Hillside Adolescent High Risk Studies. *Schizophrenia Bulletin, 32*, 507-524.
- Seidman, L. J., Thermenos, H. W., Poldrack, R. A., Peace, N. K., Koch, J. K., Faraone, S. V., & Tsuang, M. T. (2006). Altered brain activation in dorsolateral prefrontal cortex in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia: an fMRI study of working memory. *Schizophrenia Research, 85*, 58-72.
- Seidman, L. J., Yurgelun-Todd, D., Kremen, W. S., Woods, B. T., Goldstein, J. M., Faraone, S. V., & Tsuang, M. T. (1994). Relationship of prefrontal and temporal lobe MRI measures to neuropsychological performance in chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry, 35*, 235-246.
- Silver, H., Feldman P., Bilker W., & Gur R. C. (2003). Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry, 160*, 1809-1816.
- Simon, A. E., Cattapan-Ludewig, K., Zmilacher, S., Arbach, D., Gruber, K., Dvorsky, D. N., Roth, B., Isler, E., Zimmer, A., & Umbricht, D. (2007). Cognitive functioning in the schizophrenia prodrome. *Schizophrenia Bulletin, 33*, 761-771.
- Smith, T. E., Hull, J. W., Goodman, M., Hedayat-Harris, A., Willson, D. F., Israel, L. M., & Munich, R. L. (1999). The relative influences of symptoms, insight, and neurocognition on

- social adjustment in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 187, 102-108.
- Smith, C. W., Park, S., & Cornblatt, B. (2006). Spatial working memory deficits in adolescents at clinical high risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 81, 211-215.
- Stirling, J., White, C., Lewis, S., Hopkins, R., Tantam, D., Huddy, A., & Montague, L. (2003). Neurocognitive function and outcome in first-episode schizophrenia: a 10-year follow-up of an epidemiological cohort. *Schizophrenia Research*, 65, 75-86.
- Stirling, J. D., Hellewell, J. S., & Hewitt, J. (1997). Verbal memory impairment in schizophrenia: no sparing of short-term recall. *Schizophrenia Research*, 25, 85-95.
- Stuss, D. T., & Levine, B. (2002). Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. *Annual Review of Psychology*, 53, 401-433.
- Takahashi, H., Iwase, M., Nakahachi, T., Sekiyama, R., Tabushi, K., Kajimoto, O., Shimizu, A., & Takeda, M. (2005). Spatial working memory deficit correlates with disorganization symptoms and social functioning in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 59, 453-460.
- Thermenos, H. W., Seidman, L. J., Breiter, H., Goldstein, J. M., Goodman, J. M., Poldrack, R., Faraone, S. V., & Tsuang, M. T. (2004). Functional magnetic resonance imaging during auditory verbal working memory in nonpsychotic relatives of persons with schizophrenia: a pilot study. *Biological Psychiatry*, 55, 490-500.
- Toulopoulou, T., Rabe-Hesketh, S., King, H., Murray, R. M., & Morris, R. G. (2003). Episodic memory in schizophrenic patients and their relatives. *Schizophrenia Research*, 63, 261-271.
- Tyson, P. J., Laws, K. R., Roberts, K. H., & Mortimer, A. M. (2004). Stability of set-shifting and planning abilities in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 129, 229-239.
- Vance, A., Hall, N., Bellgrove, M. A., Casey, M., Karsz, F., & Maruff, P. (2006). Visuospatial working memory deficits in adolescent onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 87, 223-227.
- Vanderhasselt, M. A., De Raedt, R., Baeken, C., Leyman, L., & D'haenen, H. (2006). The influence of rTMS over the right dorsolateral prefrontal cortex on intentional set switching. *Experimental Brain Research*, 172, 561-565.

- Volz, H. P., Gaser, C., Häger, F., Rzanny, R., Mentzel, H. J., Kreitschmann-Andermahr, I., Kaiser, W. A., & Sauer, H. (1997). Brain activation during cognitive stimulation with the Wisconsin Card Sorting Test--a functional MRI study on healthy volunteers and schizophrenics. *Psychiatry Research, 75*, 145-157.
- Volz, H., Gaser, C., Hager, F., Rzanny, R., Ponisch, J., Mentzel, H., Kaiser, W. A., & Sauer, H. (1999). Decreased frontal activation in schizophrenics during stimulation with the continuous performance test--a functional magnetic resonance imaging study. *European Psychiatry, 14*, 17-24.
- Walker, E., & Harvey, P. (1986). Positive and negative symptoms in schizophrenia: attentional performance correlates. *Psychopathology, 19*, 294-302.
- Wood, S. J., Pantelis, C., Proffitt, T., Phillips, L. J., Stuart, G. W., Buchanan, J. A., Mahony, K., Brewer, W., Smith, D. J., & McGorry, P. D. (2003). Spatial working memory ability is a marker of risk-for-psychosis. *Psychological Medicine, 33*, 1239-1247.
- Woodward, N. D., Jayathilake, K., & Meltzer, H. Y. (2007). COMT val108/158met genotype, cognitive function, and cognitive improvement with clozapine in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 90*, 86-96.
- Wykes, T., Reeder, C., Landau, S., Everitt, B., Knapp, M., Patel, A., & Romeo, R. (2007). Cognitive remediation therapy in schizophrenia: randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry, 190*, 421-427.
- Yurgelun-Todd, D. A., Waternaux, C. M., Cohen, B. M., Gruber, S. A., English, C. D., & Renshaw, P. F. (1996). Functional magnetic resonance imaging of schizophrenic patients and comparison subjects during word production. *American Journal of Psychiatry, 153*, 200-205.

Cognitive deficits as a core feature of schizophrenia

*Stella G. Giakoumaki*¹

ABSTRACT

Deficits in cognitive functioning are a core feature of schizophrenia; they correlate with the severity of positive and negative symptoms, they affect the general functioning of schizophrenia patients and are widely accepted as valid vulnerability indicators of the disease in high-risk populations. There is a great number of published papers on deficient cognitive functions in schizophrenia. In the current paper, the cognitive deficits present in schizophrenia patients are reviewed, focusing on the most replicated findings. Data on the neural substrate of cognitive deficits in schizophrenia, as assessed in neuroimaging studies, are also summarized.

KEY-WORDS: *cognitive functioning, schizophrenia, attention, learning, memory*

¹. Department of Psychiatry & Behavioural Sciences, Faculty of Medicine, University of Crete, Heraklion, Crete, Greece. Tel./Fax 2810-394610, E-mail: sgiakoum@med.uoc.gr