

De invloed van cognitieve stoornissen op de sociaal-maatschappelijke uitkomst van schizofrenie

M. VAN DER GAAG, J. VAN OS

ACHTERGROND Cognitieve beperkingen zijn kenmerkend voor schizofrenie. Ondanks verbeterde symptomatische behandeling is de uitkomst van schizofrenie de afgelopen eeuw niet veel verbeterd. Dit is mogelijk het gevolg van de ernstige cognitieve beperkingen die kenmerkend zijn bij veel patiënten.

DOEL Het beschrijven van de verbanden tussen cognitieve beperkingen en de uitkomst van schizofrenie.

METHODE Literatuuronderzoek met behulp van Medline en Psychlit (periode 1992-2002).

RESULTATEN Cognitieve functiestoornissen zijn meestal aanwezig bij schizofrenie. Zij zijn tamelijk onafhankelijk van de symptomen en vormen de beste voorspellers van de uitkomst van schizofrenie. Ook familieleden hebben deze beperkingen, zij het in mindere mate. Verbetering van de cognitieve functiestoornissen kan in geringe mate door atypische antipsychotica en door training van functies. De effecten daarvan op de uitkomst moeten nog onderzocht worden.

CONCLUSIE Meer aandacht voor leerbepervingen bij 'assessment' en behandeling is gewenst om gerichte interventies te kunnen ontwerpen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44(2002)11,773-782]

TREFWOORDEN cognitie, neuro-ontwikkeling, risicofactor, uitkomst

De maatschappelijke uitkomst van patiënten met schizofrenie is nog altijd zeer matig. Een grote meta-analyse toont weinig progressie in de afgelopen eeuw wat betreft beloop en uitkomst van de stoornis (Hegarty e.a. 1994). Ondanks goede antipsychotische behandelingsmogelijkheden, is deelname aan het arbeidsproces voor nog geen tien procent van de patiënten weggelegd. Partnerrelaties en gezinsleven moeten de meeste patiënten ontberen. Symptomatische behandeling leidt dus niet tot sterk verbeterde maatschappelijke vooruitzichten. Recent komt de aandacht meer te liggen op cognitieve functiestoornissen als een belangrijke determinant van het maatschappelijk functioneren. Volgens de oude opvatting was het defect een gevolg van de

psychose. De onderzoeken van het afgelopen decennium tonen steeds overtuigender aan dat schizofrenie gepaard gaat met een statische ontwikkelingsneurologische stoornis, hoewel het er op lijkt dat er bij een kleine groep patiënten sprake is van een progressieve achteruitgang die samengaat met tardieve dyskinesie (Van Os e.a. 2000). Over het algemeen is er echter na het doorbreken van de symptomen geen verder cognitief verval (Hoff e.a. 1999; Rund 1998), al is de maatschappelijke onttakeling nog gaande. De vraag is wat de verbanden tussen cognitieve functiestoornissen, symptomen en de maatschappelijke uitkomst zijn?

METHODE

Dit artikel probeert een breed overzicht van de verbanden tussen cognitie, symptomen en sociale uitkomst te geven. Om die reden zijn in Medline en Psychlit drie zoekopdrachten uitgevoerd betreffende de jaren 1992 en 2002 met als trefwoorden: *schizophrenia AND cognit**; *schizophrenia AND outcome*; *schizophrenia AND symptoms*. Er is nog een keer een aanvullend selectie-criterium gebruikt, namelijk: *(controlled) clinical trials, reviews of meta-analyses*, in de Engelse taal. Dit leverde de voornaamste meta-analyses, reviews en gecontroleerde onderzoeken op, die in dit artikel besproken worden. Daarnaast zijn referenties met aanvullende bevindingen in het overzicht opgenomen.

RESULTATEN

Schizofrenie wordt gekenmerkt door cognitieve stoornissen. Een kwantitatief review toont dat alle 22 effectgroottes verkregen uit 204 onderzoeken gemiddeld tot groot zijn en dat schizofrenie zich kenmerkt door een algemene cognitieve beperking met een variërende mate van beperking in alle cognitieve domeinen, zoals aandacht, geheugen, executieve functies en taal (Heinrichs & Zakzanis 1998). Deze algemene cognitieve beperkingen zullen hierna worden aangeduid als 'cognitieve functiestoornissen' (CFS).

CFS aan de basis van schizofrenie

Er is bewijs uit verschillende invalshoeken dat CFS bij schizofrenie niet het gevolg zijn van de psychose, maar eraan voorafgaat. Hoewel het sociaal-maatschappelijke verval vele jaren door kan gaan, stabiliseren de CFS al snel na de het uitbreken van de eerste symptomen. Ook niet-psychootische familieleden zijn beperkt door CFS.

CFS voor het begin van de eerste episode Het bewijs voor de hypothese dat CFS er al zijn voor het begin van de eerste episode komt van longi-

tudinale onderzoeken, die laten zien dat toekomstige patiënten al op achtjarige leeftijd cognitief lager scoren dan hun leeftijdgenoten. Het betreft hier lichte tekorten in aandacht en geheugen, die de ontwikkeling nog niet ernstig hinderen. De verschillen lijken toe te nemen naarmate de kinderen dichter in de buurt van hun eerste psychotische episode komen (Jones e.a. 1994). In de aanloop naar de eerste episode lijken de CFS van de patiënten snel toe te nemen (Johnstone 2000; Jorgensen e.a. 1987). In het bijzonder het geheugen en executieve functies zoals probleemoplossen, categoriseren en stapsgewijs handelen raken nu bij een aantal patiënten ernstig gestoord.

CFS tijdens de eerste episode Over het geheel genomen lijkt de cognitieve aftakeling op het moment van, of kort na het verschijnen van de eerste episode met psychotische symptomen, grotendeels tot stilstand te komen (Hyde e.a. 1994). In een longitudinaal onderzoek vanaf de eerste episode gedurende de eerste vijf jaar werd geen verdere terugval van het cognitief functioneren gevonden (Hoff e.a. 1999). Patiënten met schizofrenie vertonen als gehele groep geen voortschrijdend cognitief verval na het uitbreken van de symptomen, al zijn er aanwijzingen dat een kleine subgroep mogelijk wel een voortschrijdend verval doormaakt (Harvey e.a. 1999; Mathalon e.a. 2001).

CFS bij familie De bevindingen in de literatuur tonen consistent aan dat ook eerstegraadsfamilieleden in vergelijking met de bronpopulatie CFS hebben (Faraone e.a. 1995). Hoewel het patroon van CFS bij patiënten en hun eerstegraadsfamilieleden identiek is, is de mate van CFS bij familieleden beduidend minder dan bij patiënten (Krabbendam e.a. 2001). Ook drie grote hoogrisico-onderzoeken van genetisch belaste kinderen laten zien dat verhoogd genetisch risico van schizofrenie gepaard gaat met CFS (Erlenmeyer-Kimling e.a. 2000; Marcus e.a. 1987; Mednick e.a. 1987). De meest voor hand liggende verklaring voor deze bevindingen is dat CFS markers

zijn van onderliggende genetische kwetsbaarheid, of zogenaamde *endofenotypes*. Dit kan betekenen dat de genen die bijdragen aan het risico van schizofrenie ook bijdragen aan CFS, of dat de CFS causaal bijdragen aan de ontwikkeling van psychotische ontregeling.

CFS en symptomen

Er is slechts een zwakke relatie tussen wanen en hallucinaties en CFS. Negatieve symptomen en desorganisatiesymptomen zijn in tegenstelling tot wanen en hallucinaties wel gerelateerd aan CFS (Addington & Addington 1993; Johnson-Selfridge & Zalewski 2001; Nieuwenstein e.a. 2001; O'Leary e.a. 2000; Wong e.a. 1997). De laatste symptoomgroep heeft de grootste overlap met CFS (Norman e.a. 1999; Van Os e.a. 1996). Problemen met het geheugen zijn sterk verbonden met depressieve symptomen (Brebion e.a. 2000; Brebion e.a. 1997; Holthausen e.a. 1999).

Follow-up-onderzoeken tonen aan dat verbetering in negatieve symptomen tevens gepaard gaat met een verbetering van CFS (Censits e.a. 1997; Gold e.a. 1999). Gezien de associaties van CFS met symptomen, moeten toekomstige onderzoeken die de effecten van CFS op beloop en uitkomst willen kwantificeren, dus ten minste corrigeren voor desorganisatiesymptomen, negatieve en depressieve symptomen (Van Os & Verdoux in druk).

Stationaire karakter van CFS

De cross-sectionele onderzoeken laten allemaal zien dat cognitieve functiestoornissen niet veel wijzigen met de tijd. Er zijn geen verschillen gevonden tussen jonge debutanten, oude debutanten en chronische patiënten die jong debuteerden (Heaton e.a. 1994); geen verschillen tussen adolescenten en chronische patiënten (Goldberg e.a. 1988); geen verschillen tussen twintigers, dertigers, veertigers en vijftigers (Hyde e.a. 1994); geen verschil tussen korte of

lange ziekteduur (Verdoux & Liraud 2000); geen progressieve aftakeling in de eerste vijf jaar van de ziekte (Hoff e.a. 1999); en geen sneller cognitief verval bij ambulante schizofreniepatiënten in vergelijking met niet-schizofreniepatiënten (Eyler Zorrilla e.a. 2000).

In een overzicht over vijftien longitudinale onderzoeken werd geconcludeerd dat er na de eerste episode geen verder cognitief verval is en dat schizofrenie geen neurodegeneratieve ziekte, maar een statische encefalopathie is (Rund 1998). Enige verbetering in de eerste vijf jaar van de ziekte lijkt mogelijk (Gold e.a. 1999).

CFS en sociale uitkomst

Een grote meta-analyse omvatte 51.800 patiënten, in 368 cohorten van 1895 tot 1992, van wie de uitkomst onderzocht is. Deze toonde aan dat uiteenlopende medische behandelingen nauwelijks van invloed zijn geweest op de klinische en maatschappelijke uitkomst. Met maatschappelijke uitkomst wordt hier bedoeld de kans op werk, een relatie en zelfstandig wonen buiten het ziekenhuis (Hegarty e.a. 1994). Door de introductie van de antipsychotica wordt de psychose weliswaar goed bestreden, maar de invloed op maatschappelijk herstel is beperkt; deze gaat van 25 naar 35%. Een belangrijke conclusie is dus dat succesvolle symptoombehandeling in veel gevallen niet tot maatschappelijk herstel leidt.

In twee onderzoeken vond Green een sterke associatie tussen CFS en maatschappelijke uitkomst bij schizofrenie (Green 1996; Green e.a. 2000). Er leek een duidelijk patroon van associaties te bestaan tussen verschillende maten van CFS en uitkomst bij schizofrenie. De resultaten werden bevestigd in een prospectief onderzoek met een follow-up van 1 tot 3,5 jaar (Velligan e.a. 2000). Hoewel er dus wel een voorspellende relatie is, is het de vraag of deze relatie ook causaal is. Recent prospectief onderzoek met eerste-episodepatiënten tonen hoogstens zwakke effecten op dergelijke uitkomsten (Verdoux e.a. in druk). Bij de niet-cognitieve symptomen van psychose

loopt de voorspellende waarde op van acute symptomen naar persisterende symptomen naar persisterende desorganisatie. Ook persisterende negatieve symptomen hebben meer voorspellende waarde dan voorbijgaande (Tandon e.a. 2000). Depressieve symptomen hebben eveneens een belangrijk effect op het beloop en de uitkomst bij schizofrenie (Sands & Harrow 1999). Een recente analyse van 140 schizofreniepatiënten toonde aan dat depressie, negatieve symptomen, geheugen en vigilantie de voornaamste voorspellers van het sociale functioneren zijn (Van der Gaag, Van der Helm e.a. 2002).

De conclusie is dat er sterke associaties bestaan tussen CFS en maatschappelijke uitkomsten, en dat een gedeelte van deze associaties zeker causaal en klinisch relevant is. De invloed van persisterende niet-cognitieve symptomen op sociale uitkomsten is ontoereikend onderzocht. Het is belangrijk dat blijvende symptomen en depressie naast CFS worden onderzocht in prospectieve onderzoeken om hier meer duidelijkheid te krijgen.

MECHANISME CFS EN SOCIALE UITKOMST

Het blijft nog onopgehelderd of de relatie van de cognitie met de sociale uitkomst causaal is. Er zijn een aantal andere verklarende mechanismen te bedenken.

Sociale cognitie Met de term 'sociale cognitie' wordt een aantal psychologische functies en testen aangeduid die te maken hebben met het kunnen vormen van een representatie van de gedachten en kennis van andere mensen (*theory of mind*), met de oordeelsvorming over de externe of interne herkomst van informatie, en met het gemak waarmee mensen geneigd zijn conclusies te trekken uit aangeboden materiaal. Mensen met een diagnose schizofrenie hebben moeite met sociale cognitietaken (Garety & Freeman 1999) en het is gemakkelijk om te zien dat bijvoorbeeld een gebrekkige 'theory of mind' bij een

jonge adolescent kan leiden tot sociale isolatie, tot een verminderde kans op correctie van vroege psychoseachtige fenomenen in de interactie met andere mensen, en uiteindelijk tot een psychotische episode (Jones 1999).

Stresskwetsbaarheid Lukoff e.a. brachten de hypothese naar voren dat CFS een intermediaire rol spelen tussen omgevingsstress en genetische kwetsbaarheid, mogelijk via *coping* (Lukoff e.a. 1984). Rosenfarb e.a. analyseerden de effecten van omgevingsstress op de ontwikkeling van psychotische symptomen als een functie van CFS. Hun resultaten lieten zien dat kritische opmerkingen alleen geassocieerd zijn met ongebruikelijke gedachte-inhoud bij patiënten met vigilantie-stoornissen (Rosenfarb e.a. 2000). Hoewel in dit onderzoek niet speciaal maatschappelijke uitkomsten werden onderzocht, is het mogelijk dat een dergelijke CFS-stressinteractie generaliseert naar sociale uitkomsten. Myin-Germeys e.a. vonden dat CFS niet positief waren geassocieerd met ervaring van stress in het dagelijks leven (Myin-Germeys e.a. 2002).

Learning potential

Het secundaire verbale geheugen en de executieve functies bij kaartsorteren zijn bij uitstek twee taken die gevoelig zijn voor het leerpotentieel: er moet tijdens de taak geleerd worden om een goede prestatie te boeken. Beide zijn sterke voorspellers van de sociale uitkomst. De prestatie bij deze beide taken kan een belangrijke indicator worden voor de meest effectieve en efficiënte psycho-educatieve strategie en rehabilitatiestrategie bij patiënten met een goed leerpotentieel dan wel een slecht leerpotentieel (Wiedl 1999; Wiedl & Wienobst 1999).

BEÏNVLOEDING VAN COGNITIE

Farmacotherapie Het is bekend uit dieronderzoek dat haloperidol gepaard gaat met forse stoornissen in het werkgeheugen

(Sawaguchi & Goldman-Rakic 1994). Stimulatie met behulp van een D_1 -agonist bij apen die waren blootgesteld aan haloperidol, deed de geheugenstoornissen verdwijnen (Castner e.a. 2000). Vooral het voorschrijven van anticholinergie medicatie, bij het optreden van extrapiramidale symptomen, heeft nadelige effecten op geheugen en leervermogen van de patiënt (Katz e.a. 1985; Spohn & Strauss 1989). Deze bevindingen en het feit dat atypische antipsychotica een ander neurofarmacologisch profiel hebben dan klassieke middelen, doen veronderstellen dat er mogelijk verschillen zijn zowel in het induceren van cognitieve bijwerkingen, als in het verbeteren van primaire CFS bij patiënten. Clozapine verhoogt bij dieren de dopamineafgifte in de prefrontale cortex, wat mogelijk samenhangt met de gunstige effecten van clozapine op de cognitie (McGurk 1999). Andere mogelijke mechanismen van het gunstige effect op CFS verlopen wellicht via de cholinerge of serotonerge transmissie (Meltzer & McGurk 1999). Hoewel gunstige effecten van atypische antipsychotica op CFS nog niet als harde feiten worden vermeld in de *Cochrane database* (Bagnall e.a. 2000; Duggan e.a. 2000; Kennedy e.a. 2000; Srisurapanont e.a. 2000; Wahlbeck e.a. 2000), hebben volgens vier recente overzichten alle atypische antipsychotica gunstige effecten op CFS in vergelijking met typische antipsychotica. Tevens hebben de cognitieve functies die het meest verbeteren wellicht een verschillend profiel (Glick e.a. 2001; Harvey & Keefe 2001; Keefe, Bollini e.a. 1999; Keefe, Silva e.a. 1999; Meltzer & McGurk 1999).

Harvey & Keefe (2001) hebben in een meta-analyse de sterktes van de effecten van vele middelen afzonderlijk bekeken met behulp van Cohen's SD-indicator en vonden een klein effect (0,39 tot 0,43 SD (standaarddeviatie)) bij het secundair verbaal geheugen (langetermijngeheugen), de vigilantie en de verbale fluency. Bij andere cognitieve functies was er sprake van een kleiner effect (zo'n 0,2 SD). Meltzer & McGurk (1999) beschreven de resultaten voor clozapine, risperidon en olanzapine. Volgens dat overzicht

verbeteren alle middelen het secundaire verbale geheugen. De onderscheiden effecten lijken te zijn dat risperidon het werkgeheugen verbetert, terwijl clozapine en olanzapine de verbale fluency verbeteren. Het cognitief functioneren is van belang voor de uitkomst, maar de invloed van atypische antipsychotica via vermindering van CFS op het algemeen sociaal-maatschappelijk functioneren is nog niet onderzocht. Een prospectief onderzoek hiernaar is wenselijk.

Remediatietraining De revalidatietraining probeert door oefening cognitieve functies, zoals aandacht en geheugen, te revalideren. Remediatietraining leidt over het algemeen tot verbetering van de getrainde functie; vaak vergelijkbaar met normale personen. De effecten zijn trainingsspecifiek en generalisatie naar andere cognitieve functies blijft afwezig (Kurtz e.a. 2001; Wykes & Van der Gaag 2001). In een aantal revalidatieonderzoeken is ook naar het functioneren gekeken. Hier bleek dat de relatie tussen CFS en het functioneren in het leven van alledag nog onvoldoende gevalideerd is. Verschillende onderzoeken vonden tamelijk magere resultaten, maar meestal bleek training wel tot verandering te leiden. Omdat training van losstaande cognitieve functies beperkte resultaten heeft, wordt geprobeerd strategieën die van algemene aard zijn te trainen. Bescheiden resultaten zijn daarmee geboekt bij de sociale waarneming (Van der Gaag 1992; Van der Gaag, Kern e.a. 2002), bij het executieve functioneren (Wykes e.a. 1999) en bij het *errorless learning*, waarbij het leerpotentieel ver groot kan worden (Kern e.a. 1996). Al met al staat onderzoek naar cognitieve revalidatietraining op de onderzoeksagenda, maar is het nog te vroeg om van bruikbare klinische toepassingen te kunnen spreken.

CONCLUSIE

De cognitieve functiestoornissen zijn na het doormaken van de eerste episode primair en stationair van karakter. Slechts een kleine subgroep

patiënten met tardieve dyskinesie maakt een verdere cognitieve teloorgang door. Sociaal-maatschappelijke neergang en versneld volumeverlies van het brein gaan echter niet gepaard met een verdere vermindering van het cognitieve functioneren.

Hoewel CFS primair zijn bij schizofrenie en niet het gevolg van de psychose, is het nog niet duidelijk of veranderingen na behandeling primair of secundair zijn: verbeteren de cognitieve functies direct door de medicatie of indirect als gevolg van afname van symptomen? Onderzoekopzetten moeten medicatie, cognitie, symptomen en sociaal functioneren gelijktijdig bestuderen over langere periodes om de effecten en interacties in beeld te krijgen.

Aandacht en het verbale geheugen zijn belangrijke predictoren van het sociaal-maatschappelijk functioneren. De gevonden gunstige invloed van de nieuwe antipsychotische middelen op het geheugen is weliswaar nog van voorlopige aard, maar wel van potentieel belang (Green e.a. 2000; Harvey & Keefe 2001). Gezien het feit dat aandacht en geheugen geassocieerd zijn met de maatschappelijke uitkomst, is het gebruik van de nieuwe middelen, indien de gevonden effecten op de cognitie worden gerepliceerd, te verkiezen boven de klassieke, zelfs als de effectgroottes bescheiden zijn.

Routinematige meting van de belangrijkste cognitieve parameters in de klinische praktijk moet geïmplementeerd worden, evenals meting van verandering hierin na behandeling (Van der Gaag 1999).

In de afgelopen jaren is duidelijk geworden dat de zorg het beste georganiseerd kan worden volgens het model van de *Assertive Community Treatment* (Ziguras & Stuart 2000) en dat cognitieve gedragstherapie, psycho-educatie en gezinsinterventies, medicatie en symptoommanagement, evenals arbeidsrehabilitatie deel moeten uitmaken van het zorgprogramma (Pieters & Van der Gaag 2000). Een extra belemmering daarbij is dat de kracht van de bovengenoemde psychosociale interventies sterk afhankelijk is van het leer-

vermogen van de patiënt. Mogelijk kan in de toekomst gedifferentieerd en geïndiceerd worden op grond van leerpotentieel. Taken die daarvoor in aanmerking komen zijn verbale geheugentaken en kaartsorteertaken. Er kan dan wellicht onderscheid gemaakt worden tussen drie groepen bij aanvang: een groep die ongestoord presteert; een groep die matig presteert, maar wel in staat is tot leren; en een groep die slecht presteert en ook niet leert (Wiedl 1999; Wiedl & Wienobst 1999). Onderzoek naar de mate van CFS, de causale relatie met het sociaal-maatschappelijk functioneren, en de behandeling en revalidatie van CFS zullen in het komende decennium de behandeling en rehabilitatie van schizofrenie zeker vooruit helpen.

LITERATUUR

- Addington, J., & Addington, D. (1993). Premorbid functioning, cognitive functioning, symptoms and outcome in schizophrenia. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 18, 18-23.
- Bagnall, A., Lewis, R.A., & Leitner, M.L. (2000). Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD001945.
- Brebion, G., Amador, X., Smith, M., e.a. (2000). Depression, psychomotor retardation, negative symptoms, and memory in schizophrenia. *Neuropsychiatry Neuropsychological and Behavioral Neurology*, 13, 177-83.
- Brebion, G., Smith, M.J., Amador, X., e.a. (1997). Clinical correlates of memory in schizophrenia: differential links between depression, positive and negative symptoms, and two types of memory impairment. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1538-1543.
- Castner, S.A., Williams, G.V., & Goldman-Rakic, P.S. (2000). Reversal of antipsychotic-induced working memory deficits by short-term dopamine D1 receptor stimulation. *Science*, 287, 2020-2022.
- Censits, D.M., Ragland, J.D., Gur, R.C., e.a. (1997). Neuropsychological evidence supporting a neurodevelopmental model of schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophrenia Research*, 24, 289-298.
- Duggan, L., Fenton, M., Dardennes, R.M., e.a. (2000). Olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD001359.

- Erlenmeyer-Kimling, L., Rock, D., Roberts, S.A., e.a. (2000). Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York High-Risk Project. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1416-1422.
- Eyler Zorrilla, L.T., Heaton, R.K., McAdams, L.A., e.a. (2000). Cross-sectional study of older outpatients with schizophrenia and healthy comparison subjects: no differences in age-related cognitive decline. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1324-1326.
- Faraone, S.V., Seidman, L.J., Kremen, W.S., e.a. (1995). Neuropsychological functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: a diagnostic efficiency analysis. *Journal of Abnormal Psychology*, 104, 286-304.
- Gaag, M. van der. (1992). *The results of cognitive training in schizophrenic patients*. Delft: Eburon.
- Gaag, M. van der. (1999). Schizofrenie en andere psychotische stoornissen. In G. Smeets, S. Bögels, H. T. van der Molen & A. Arntz (Red.), *Klinische psychologie: Diagnostiek en therapie* (pp. 387-412). Groningen: Wolters-Noordhoff.
- Gaag, M. van der, van der Helm, M., de Valck, B., e.a. (2002). Social functioning of patients with schizophrenia as a function of symptoms and cognitive performance. *Schizophrenia Research*, 53 (Suppl.3), 249.
- Gaag, M. van der, Kern, R.S., van den Bosch, R.J., e.a. (2002). A controlled trial of cognitive remediation in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 28, 167-176.
- Garety, P.A., & Freeman, D. (1999). Cognitive approaches to delusions: a critical review of theories and evidence. *British Journal of Clinical Psychology*, 38 (Deel 2), 113-154.
- Glick, I.D., Lemmens, P., & Vester-Blokland, E. (2001). Treatment of the symptoms of schizophrenia: a combined analysis of double-blind studies comparing risperidone with haloperidol and other antipsychotic agents. *International Clinical Psycho-pharmacology*, 16, 265-274.
- Gold, S., Arndt, S., Nopoulos, P., e.a. (1999). Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1342-1348.
- Goldberg, T.E., Karson, C.N., Leleszi, J.P., e.a. (1988). Intellectual impairment in adolescent psychosis. A controlled psychometric study. *Schizophrenia Research*, 1, 261-166.
- Green, M.F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?. *American Journal of Psychiatry*, 153, 321-330.
- Green, M.F., Kern, R.S., Braff, D.L., e.a. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the 'right stuff'? *Schizophrenia Bulletin*, 26, 119-136.
- Harvey, P.D., & Keefe, R.S. (2001). Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *American Journal of Psychiatry*, 158, 176-184.
- Harvey, P.D., Parrella, M., White, L., e.a. (1999). Convergence of cognitive and adaptive decline in late-life schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 35, 77-84.
- Heaton, R., Paulsen, J.S., McAdams, L.A., e.a. (1994). Neuropsychological deficits in schizophrenics. Relationship to age, chronicity, and dementia. *Archives of General Psychiatry*, 51, 469-476.
- Hegarty, J.D., Baldessarini, R.J., Tohen, M., e.a. (1994). One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *American Journal of Psychiatry*, 151, 1409-1416.
- Heinrichs, R.W., & Zakzanis, K.K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12, 426-445.
- Hoff, A.L., Sakuma, M., Wieneke, M., e.a. (1999). Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1336-1341.
- Holthausen, E.A., Wiersma, D., Knegtering, R.H., e.a. (1999). Psychopathology and cognition in schizophrenia spectrum disorders: the role of depressive symptoms. *Schizophrenia Research*, 39, 65-71.
- Hyde, T.M., Nawroz, S., Goldberg, T.E., e.a. (1994). Is there cognitive decline in schizophrenia? A cross-sectional study. *British Journal of Psychiatry*, 164, 494-500.
- Johnson-Selfridge, M., & Zalewski, C. (2001). Moderator variables of executive functioning in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophrenia Bulletin*, 27, 305-16.
- Johnstone, E. (2000, juni). *Schizophrenia: the Scottish high-risk study*. Paper presented at the Royal College of Psychiatrists Annual Meeting, Edinburgh.
- Jones, P. (1999). Longitudinal approaches to the search for the causes of schizophrenia: Past, present and future. In W. Gattaz & H. Häfner (Red.), *Search for the Causes of Schizophrenia* (pp. 154-178). Berlin: Springer.
- Jones, P., Rodgers, B., Murray, R., e.a. (1994). Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *The Lancet*, 344, 1398-1402.
- Jorgensen, A., Teasdale, T.W., Parnas, J., e.a. (1987). The Copenhagen high-risk project. The diagnosis of maternal schizophrenia and its relation to offspring diagnosis. *British Journal of Psychiatry*, 151, 753-757.
- Katz, I.R., Greenberg, W.M., Barr, G.A., e.a. (1985). Screening for cognitive toxicity of anticholinergic drugs. *Journal of Clinical Psychiatry*, 46, 323-326.

- Keefe, R.S., Bollini, A., & Silva, S.G. (1999). Do novel neuroleptics improve cognition? A report of a meta-analysis. *Psychiatric Annals*, 29, 623-629.
- Keefe, R.S., Silva, S.G., Perkins, D.O., e.a. (1999). The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 201-222.
- Kennedy, E., Song, F., Hunter, R., e.a. (2000). Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD000440.
- Kern, R.S., Wallace, C.J., Hellman, S.G., e.a. (1996). A training procedure for remediating WCST deficits in chronic psychotic patients: an adaptation of errorless learning principles (published erratum appears in *Journal of Psychiatric Research* 1997 31,1). *Journal of Psychiatric Research*, 30, 283-94.
- Krabbandam, L., Marcelis, M., Delespaul, P., e.a. (2001). Single or multiple familial cognitive risk factors in schizophrenia? *American Journal of Medical Genetics*, 105, 183-188.
- Kurtz, M.M., Moberg, P.J., Gur, R.L., e.a. (2001). Approaches to cognitive remediation of neuropsychological deficits in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Neuropsychology Review*, 11, 197-210.
- Lukoff, D., Snyder, K., Ventura, J., e.a. (1984). Life events, familial stress, and coping in the developmental course of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 10, 258-292.
- Marcus, J., Hans, S.L., Nagler, S., e.a. (1987). Review of the NIMH Israeli Kibbutz-City Study and the Jerusalem Infant Development Study. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 425-438.
- Mathalon, D.H., Sullivan, E.V., Lim, K.O., e.a. (2001). Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, 58, 148-157.
- McGurk, S.R. (1999). The effects of clozapine on cognitive functioning in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60 (Suppl. 12), 24-29.
- Mednick, S.A., Parnas, J., & Schulsinger, F. (1987). The Copenhagen High-Risk Project, 1962-86. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 485-495.
- Meltzer, H.Y., & McGurk, S.R. (1999). The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 233-255.
- Nieuwenstein, M.R., Aleman, A., & de Haan, E.H. (2001). Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. Wisconsin Card Sorting Test. Continuous Performance Test. *Journal of Psychiatric Research*, 35, 119-125.
- Norman, R.M., Malla, A.K., Cortese, L., e.a. (1999). Symptoms and cognition as predictors of community functioning: a prospective analysis. *American Journal of Psychiatry*, 156, 400-405.
- O'Leary, D.S., Flaum, M., Kesler, M.L., e.a. (2000). Cognitive correlates of the negative, disorganized, and psychotic symptom dimensions of schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 12, 4-15.
- Os, J. van, Fahy, T.A., Jones, P., e.a. (1996). Psychopathological syndromes in the functional psychoses: associations with course and outcome. *Psychological Medicine*, 26, 161-176.
- Os, J. van, & Verdoux, H. (in druk). Diagnosis and classification: categories or dimensions, diseases of distributions? In M. Cannon, P. Jones, M. Murray, E. Susser & J. van Os (Red.), *The Epidemiology of Schizophrenia*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Os, J. van, Walsh, E., van Horn, E., e.a. (2000). Changes in negative symptoms and the risk of tardive dyskinesia: a longitudinal study. UK700 Group. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101, 300-306.
- Pieters, G., & van der Gaag, M. (Red.). (2000). *Rehabilitatiestrategieën bij schizofrenie en langdurig zorgafhankelijke patiënten*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Rosenfarb, I.S., Nuechterlein, K.H., Goldstein, M.J., e.a. (2000). Neurocognitive vulnerability, interpersonal criticism, and the emergence of unusual thinking by schizophrenic patients during family transactions. *Archives of General Psychiatry*, 57, 1174-1179.
- Rund, B.R. (1998). A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 425-435.
- Sands, J.R., & Harrow, M. (1999). Depression during the longitudinal course of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 157-171.
- Sawaguchi, T., & Goldman-Rakic, P.S. (1994). The role of D1-dopamine receptor in working memory: local injections of dopamine antagonists into the prefrontal cortex of rhesus monkeys performing an oculomotor delayed-response task. *Journal of Neurophysiology*, 71, 515-528.
- Spohn, H.E., & Strauss, M.E. (1989). Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 98, 367-380.
- Srisurapanont, M., Disayavanish, C., & Taimkaew, K. (2000). Quetiapine for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD000967.
- Tandon, R., DeQuardo, J.R., Taylor, S.F., e.a. (2000). Phasic and enduring negative symptoms in schizophrenia: biological

DE INVLOED VAN COGNITIEVE STOORNISSEN OP DE SOCIAAL-MAATSCHAPPELIJKE UITKOMST VAN SCHIZOFRENIE

- markers and relationship to outcome. *Schizophrenia Research*, 45, 191-201.
- Velligan, D.I., Bow-Thomas, C.C., Mahurin, R.K., e.a. (2000). Do specific neurocognitive deficits predict specific domains of community function in schizophrenia? *Journal of Nervous and Mental Disease*, 188, 518-524.
- Verdoux, H., & Liraud, F. (2000). Neuropsychological function in subjects with psychotic and affective disorders. Relationship to diagnostic category and duration of illness. *European Psychiatry*, 15, 236-243.
- Verdoux, H., Liraud, F., Gonzales, B., e.a. (2002). Social and clinical consequences of cognitive deficits in early psychosis. A two-year follow-up study of first-admitted patients. *Schizophrenia Research*, 56, 149-159.
- Wahlbeck, K., Cheine, M., & Essali, M.A. (2000). Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD000059.
- Wiedl, K.H. (1999). Rehab rounds: cognitive modifiability as a measure of readiness for rehabilitation. *Psychiatric Services*, 50, 1411-1413, 1419.
- Wiedl, K.H., & Wienobst, J. (1999). Interindividual differences in cognitive remediation research with schizophrenic patients - indicators of rehabilitation potential? *International Journal of Rehabilitation Research*, 22, 55-59.
- Wong, A.H., Voruganti, L.N., Heslegrave, R.J., e.a. Neurocognitive deficits and neurological signs in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 23, 139-146.
- Wykes, T., & van der Gaag, M. (2001). Is it time to develop a new cognitive therapy for psychosis - cognitive remediation therapy (CRT)? *Clinical Psychology Review*, 21, 1227-1256.
- Wykes, T., Reeder, C., Corner, J., e.a. (1999). The effects of neurocognitive remediation on executive processing in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 291-307.
- Ziguras, S.J., & Stuart, G.W. (2000). A meta-analysis of the effectiveness of mental health case management over 20 years. *Psychiatric Services*, 51, 1410-1421.

AUTEURS

M. VAN DER GAAG is psycholoog en werkzaam als hoofd onderzoek en ontwikkeling van het kenniscentrum schizofrenie locatie Parnassia Den Haag; universitair docent aan de Universiteit Leiden.

J. VAN OS is psychiater en hoogleraar Psychiatrie en Neuropsychologie aan de Universiteit Maastricht en Visiting Professor aan het Institute of Psychiatry te Londen.

Correspondentieadres: Dr. Mark van der Gaag, Parnassia, Het Spectrum, Albardastraat 100, 2555 VZ Den Haag.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 8-5-2002.

M. VAN DER GAAG/J. VAN OS

SUMMARY

The influence of cognitive deficits on the social outcome of schizophrenia – M. van der Gaag, J. van Os –

BACKGROUND Cognitive deficits are quite characteristic in people with schizophrenia. Despite improved symptomatic treatments, the outcome in schizophrenia has not improved very much in the last century. Probably this is due to serious cognitive deficits that characterize many patients.

AIM The description of the associations of cognitive deficits and the outcome of patients with schizophrenia.

METHOD Literature search using Medline and Psychlit (1992-2002).

RESULTS Cognitive deficits are primary in schizophrenia. The deficits are quite independent of other symptoms and are the best predictors of outcome in schizophrenia. Relatives also have cognitive deficits, but more mildly. Improving cognitive functioning can be established in a modest way by atypical antipsychotic agents and by training. The effects of these interventions on outcome still have to be researched.

CONCLUSION Assessing learning deficits during diagnosis and treatment is recommended to design more specific interventions.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002)11,773-782]

KEYWORDS cognition, neurodevelopment, outcome, risk factor