

Clozapine en cognitief functioneren

A. ALEMAN, E.H.F. DE HAAN

SAMENVATTING Er is nog weinig bekend over de effecten van atypische neuroleptica op cognitief functioneren. In dit artikel geven de auteurs een overzicht van studies naar het effect van clozapine op cognitief functioneren bij schizofrenie, zoals gemeten met gestandaardiseerde neuropsychologische tests. Clozapine lijkt een positief effect te hebben op taken waarbij mentale snelheid een belangrijke rol speelt. Mogelijk bevordert clozapine eveneens het verbaal langetermijngeheugen en het planningsvermogen. De effecten op cognitieve flexibiliteit, conceptformatie en visueel geheugen zijn niet duidelijk. Toekomstig onderzoek moet meer duidelijkheid verschaffen over de precieze effecten van clozapine op deze cognitieve functies. Mogelijke mechanismen die ten grondslag liggen aan het effect van clozapine op de cognitie, worden besproken.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 41 (1999) 1, 37-43]

TREFWOORDEN atypische antipsychotica, clozapine, cognitie, schizofrenie

Uit het vele onderzoek dat de laatste decennia gedaan is naar cognitief functioneren bij patiënten met schizofrenie, blijkt ondubbelzinnig dat schizofrenie samenhangt met substantiële cognitieve stoornissen (Goldberg & Gold 1995). Met name het richten en vasthouden van de aandacht, het geheugen, en de hogere uitvoerende of 'executieve' functies (planning, conceptformatie en mentale flexibiliteit) zijn aangetast (Van de Bosch & Hijman 1997). Deze stoornissen lijken niet verklaard te kunnen worden door variabelen als psychiatrische symptomen, institutionalisatie of duur van de ziekte (Goldberg & Gold 1995). Uit neurobiologisch onderzoek komt naar voren dat met name de frontale en temporale kwabben en de basale ganglia betrokken zijn bij de cognitieve stoornissen. Op neurochemisch niveau lijkt dopamine een belangrijke rol te spelen (Joyce & Hutton 1998).

Cognitieve functiestoornissen hebben ingrijpende gevolgen voor het dagelijks functioneren van patiënten met schizofrenie (Green 1996). Dit onderstreept het belang van onderzoek

naar methoden die het cognitief functioneren kunnen verbeteren. Er zijn pogingen gedaan om cognitieve functies te verbeteren met behulp van 'cognitieve revalidatie', die bestaat uit aandachtstrainingen, geheugentrainingen en trainingen van mentale flexibiliteit (Bellack 1992). Aandachtstrainingen bestaan veelal uit computergestuurde taken waarbij geprobeerd wordt de reactietijd te verbeteren. Bij geheugentrainingen worden de patiënt efficiënte strategieën aangeleerd, zoals het organiseren of visualiseren van het te onthouden materiaal. Trainingen van mentale flexibiliteit richten zich in veel gevallen op het expliciteren van de sorteerprincipes die bij een kaartsorteertaak gehanteerd moeten worden. Over het algemeen zijn de resultaten van dergelijke cognitieve trainingen tot nu toe echter teleurstellend en worden er zelden blijvende verbeteringen gevonden (Gorissen 1996). Het zou een belangrijke vooruitgang betekenen wanneer medicijnen, naast cognitieve trainingen, ingezet zouden kunnen worden bij het verbeteren van cognitieve disfuncties bij patiënten met schizofrenie.

Hoewel klassieke antipsychotica zoals haloperidol of chlorpromazine, die voornamelijk D₂-dopaminereceptoren blokkeren, psychiatrische symptomen bij schizofrenie significant verminderen, is gebleken dat deze farmaca geen noemenswaardig effect hebben op cognitieve disfuncties (Goldberg e.a. 1996; Mortimer 1997). Over het effect van de nieuwe 'atypische' antipsychotica op cognitief functioneren is veel minder bekend. Atypische antipsychotica hebben minder bijwerkingen dan de klassieke antipsychotica: met name de extrapiramidale symptomen zijn aanzienlijk geringer of zelfs afwezig. Een belangrijke vraag is of de werking van deze farmaca leidt tot verbetering van het cognitief functioneren. De studies die hiernaar gedaan zijn, betreffen tot nu toe vooral clozapine. In dit artikel geven wij een overzicht van de studies naar de relatie tussen clozapinemedicatie en cognitief functioneren. In de besproken studies wordt het cognitief functioneren onderzocht met behulp van gestandaardiseerde neuropsychologische tests, die ontwikkeld zijn om specifieke functies zoals het vasthouden van informatie in het langetermijngeheugen of het vermogen tot plannen en vooruitzien te kwantificeren (Jennekens-Schinkel & De Haan 1997). Na een korte bespreking van clozapine worden de studies, die voornamelijk het effect op aandacht, geheugen en hogere uitvoerende functies onderzochten, geëvalueerd. Tabel 1 geeft een samenvatting van de studies en de belangrijkste resultaten.

Clozapine Clozapine is effectiever dan conventionele neuroleptica in de behandeling van refractaire schizofrenie. Van de patiënten die niet reageren op klassieke antipsychotica, is 30-60% gebaat bij gebruik van clozapine (Lader 1992; Conley 1998). Ook bij niet-refractaire schizofrenie is clozapine superieur in het verminderen van psychiatrische symptomen, zoals bijvoorbeeld gemeten met de Brief Psychiatric Rating Scale (Meltzer 1992; Potkin e.a. 1997). Extrapiramidale bijwerkingen en tardieve dyskinesie zijn mild of geheel afwezig. Wel heeft clozapine

hypersalivatie als frequente bijwerking. Daarnaast is er een 1-2% incidentie van agranulocytose, waardoor wekelijks bloedonderzoek geïndiceerd is.

In tegenstelling tot klassieke antipsychotica is clozapine effectief bij de bestrijding van negatieve symptomen. Daarbij komt dat clozapine effectief is in het verminderen van agressief gedrag, onafhankelijk van het antipsychotische effect (Young e.a. 1997; Glazer & Dickson 1998). Ook zijn er aanwijzingen dat clozapine van nut is bij andere psychiatrische en neurologische stoornissen. Het stabiliseert de stemming en is effectief bij de behandeling van dyskinesieën en aan Parkinson gerelateerde psychosen (Young e.a. 1997). Vergeleken met klassieke antipsychotica wordt clozapine gekarakteriseerd door een krachtiger blokkade van D₁- en D₄-dopaminereceptoren en van 5-HT₂-serotoninereceptoren, terwijl de blokkade van D₂-receptoren zwakker is. Ook werkt clozapine als antagonist op adrenerge en muscariene receptoren (Meltzer 1994).

AANDACHT

De taken die in de studies gebruikt werden voor het in kaart brengen van aandachtsfuncties, betreffen de Digit Symbol Substitution Test (DSSST) (gerichte visuele aandacht en mentale snelheid) en tests voor volgehouden aandacht (vigilantie) en reactietijd.

Van de negen studies die aandachtsfuncties onderzochten, rapporteren er zeven (Hagger e.a. 1993; Hoff e.a. 1993; Daniel 1994; Lee e.a. 1994; Dye & Mortimer 1996; Potkin e.a. 1997; Galletly e.a. 1997) een significante verbetering na behandeling met clozapine. Twee studies vinden geen verandering (Classen & Laux 1988; Meltzer 1992). De studie van Meltzer, die geen verbetering liet zien, was een ongecontroleerde studie waarbij de effecten van clozapinetherapie al na een week gemeten werden. De meeste studies maakten gebruik van de DSSST. Bij de prestatie op deze test speelt motorische snelheid een belangrijke rol (de patiënt moet zo snel mogelijk aan de hand

TABEL 1 Studies naar het effect van clozapine op cognitief functioneren bij patiënten met schizofrenie

AUTEUR (JAAR)	n	design ¹	duur	bevindingen
Classen & Laux (1988)	50	- groep haloperidol (n = 25) - groep flupenthixol (n = 15) - groep clozapine (n = 10)	6 maanden	- geen verschil motorische functie, reactietijd, verbale of ruimtelijke vaardigheden, aandacht
Meltzer (1992)	25	repeated measures, geen controles	1 week	- verbetering semantisch geheugen - geen verbetering aandacht
Hagger e.a. (1993)	36	repeated measures, geen controles	6 maanden	- verbetering semantisch geheugen en aandacht - geen verbetering verbaal geheugen, executieve functies
Goldberg e.a. (1993)	15	repeated measures, geen controles	15 maanden	- geen verandering in verbaal geheugen, executieve functies - verslechtering visueel geheugen
Buchanan e.a. (1994)	38	- groep haloperidol (n = 19) - groep clozapine (n = 19) - groep clozapine (n = 33)	10 weken 1 jaar	- na 10 weken geen verschil - na 1 jaar verbetering semantisch geheugen, executieve functies - niet-significante verbetering langetermijngeheugen
Daniel (1994)	14	cross-over design, clozapine vs. risperidon	6 weken	- clozapine: verbetering verbal fluency, volgehouden aandacht en reactietijd - risperidon: verbetering visueel geheugen en WCST
Lee e.a. (1994)	47	- groep clozapine (n = 24) - groep klassieke antipsychotica (n = 23)	12 maanden	- na 12 maanden verbetering langetermijngeheugen en executieve functies
Hoff e.a. (1996)	20	repeated measures, geen controles	12 weken	- verbetering aandacht, mentale snelheid, ruimtelijke vaardigheden en motorische snelheid - verslechtering visueel geheugen, executieve functies
Dye & Mortimer (1996)	29	- groep clozapine (n = 16) - groep klassieke antipsychotica (n = 13) ²	6 weken	- verbetering aandacht en verbal fluency
Meyer e.a. (1997)	39	- groep clozapine (n = 13) - groep zotepine (n = 13) - groep normale controles (n = 13)	12 maanden	- zowel zotepine als clozapine verbetering op planning - verbetering bij zotepine groter dan bij clozapine
Potkin e.a. (1997)	27	cross-over design, clozapine vs. haloperidol dubbelblind, placebo-gecontroleerd	6 weken	- verbetering aandacht, executieve functies, verbal fluency, verbaal geheugen bij clozapine - bij haloperidol lichte verbetering, niet-significant
Galletly e.a. (1997)	19	repeated measures, geen controles	6,5 maand	- verbetering aandacht, geheugen en ruimtelijke vaardigheid

1. Mits anders vermeld, bestaan de groepen uit patiënten met schizofrenie

2. Patiënten werden gerandomiseerd toegewezen

van een bepaalde code cijfers onder bijbehorende tekens schrijven). Men zou kunnen beargumenteren dat een betere prestatie op deze taak een gevolg is van de geringere extrapiramidale bijwerkingen van clozapine, en niet zozeer van verbeterde aandachtsfuncties. Lee e.a. (1994) wijzen er echter op dat er in hun studie geen significante verschillen waren in ernst van extrapiramidale symptomen of tardieve dyskinesie tussen de typische neurolepticagroep en de clozapinegroep.¹ Niettemin scoorde de clozapinegroep beter op de DSST. Daarbij komt dat clozapine niet hoeft te leiden tot verbetering van motorische functies. Zo vonden Classen & Laux (1988) geen verbetering van motorische functies en reactietijd na zes maanden clozapinebehandeling. Salthouse e.a. (1992) hebben daarnaast aannemelijk gemaakt dat de DSST vooral een index is voor aandacht en mentale snelheid. Motorische snelheid bleek maar een gering deel van de geobserveerde variantie in DSST-scores tussen oudere en jongere leeftijdsgroepen te verklaren.

De conclusie lijkt gerechtvaardigd dat clozapine een positief effect heeft op aandacht en concentratie van patiënten met schizofrenie.

GEHEUGEN

Het meest eenduidig zijn de resultaten bij zogenaamde woordvloeiendheidstaken ('verbal fluency'), die een indicatie geven van het semantisch geheugen. Bij verbal fluency gaat het om het actief toepassen van strategieën om informatie uit het semantisch geheugen op te diepen. De proefpersoon moet bijvoorbeeld in een korte tijd zoveel mogelijk dieren of beroepen opnoemen. Deze taak kan ook als een 'executieve' taak beschouwd worden, aangezien het actief hanteren van strategieën bij het ophalen van informatie uit het geheugen een belangrijke rol speelt. Van de acht studies rapporteren er zeven (Hagger e.a. 1993; Buchanan e.a. 1994; Hoff e.a. 1994; Daniel 1994; Lee e.a. 1995; Dye & Mortimer 1995; Potkin e.a. 1997) een significante verbetering, en één studie (Galletly e.a. 1997) een

niet-significante verbetering.

Voor het verbaal langetermijngeheugen (waarbij de proefpersoon een lijst voorgelezen woorden moet onthouden) zijn de resultaten tegenstrijdig. Terwijl twee studies (Hagger e.a. 1993; Goldberg e.a. 1993) geen verbetering vinden, rapporteren drie andere studies wel verbeterde scores (Lee e.a. 1994; Potkin e.a. 1997; Galletly e.a. 1997). Aangezien de studies van Lee e.a. en van Potkin e.a. methodologisch van betere kwaliteit zijn (in tegenstelling tot de andere studies zijn het studies met een controlegroep), lijkt de evidentie te wijzen op een mogelijke verbetering van verbale langetermijngeheugenfuncties.

Twee studies (Goldberg e.a. 1993; Hoff e.a. 1993) vonden een negatief effect van clozapine op het geheugen voor visueel materiaal. Beide studies hadden geen controlegroep. Een derde studie (Daniel 1994) vond geen verandering voor visueel geheugen. Nader onderzoek zal moeten uitwijzen wat het precieze effect van clozapine op het visuele geheugen is.

PLANNING, CONCEPTFORMATIE EN MENTALE FLEXIBILITEIT

In de studies werden verschillende executieve functies gemeten met behulp van meerdere tests. De meest gebruikte tests waren woordvloeiendheidstaken (verbal fluency), de Trail Making Test B (TMT-B), de Wisconsin Card Sorting Test (WCST) en doolhoftaken. De woordvloeiendheidstaken zijn hierboven besproken. De TMT-B doet een beroep op mentale flexibiliteit. De WCST meet conceptformatie en mentale flexibiliteit, en de doolhoftaken meten het vermogen tot plannen en vooruitzien.

Het effect van clozapine op de TMT-B is niet duidelijk: van de drie studies rapporteren er twee (Goldberg e.a. 1993; Hoff e.a. 1994) geen verbetering, en één (Potkin e.a. 1997) wel een verbetering. Op de doolhoftaken vonden twee studies (Hagger e.a. 1993; Meyer e.a. 1995) een significante verbetering, en één studie een niet-significante verbetering (Galletly e.a. 1997). Het minst positief zijn

de resultaten voor de WCST. Van de vijf studies vonden er drie (Hagger e.a. 1993; Goldberg e.a. 1993; Daniel 1994) geen verbetering, terwijl twee studies (Buchanan e.a. 1994; Hoff e.a. 1994) zelfs een verslechtering rapporteren.

ANDERE COGNITIEVE FUNCTIES

Uit tabel 1 blijkt dat twee studies een positief effect vonden van clozapine op ruimtelijke vaardigheid, terwijl één studie geen effect vond. In de studie van Classen & Laux (1988) werd daarnaast geen verbetering gevonden voor motorische functies en reactietijd bij een groep van tien patiënten na zes maanden clozapinebehandeling. Daniel (1994) vond daarentegen wel een verbetering op reactietijd, terwijl Hoff e.a. (1996) een verbetering vonden op motorische snelheid ('finger tapping').

DISCUSSIE

Uit het beknopte overzicht van studies naar het effect van clozapine op cognitief functioneren bij schizofrenie, zoals gemeten met gestandaardiseerde neuropsychologische tests, blijkt dat de bevindingen heterogeen zijn. Clozapine blijkt de prestatie op taken waarbij mentale snelheid een belangrijke rol speelt, te verbeteren, zoals de Digit Symbol Substitution Test en verbal fluency (actief ophalen van informatie uit het semantisch geheugen). Voor het verbaal langetermijngeheugen en het planningsvermogen lijkt er, hoewel in mindere mate, eveneens sprake te zijn van enige vooruitgang na behandeling met clozapine. Over de effecten op cognitieve flexibiliteit kan weinig gezegd worden. Er zijn weinig studies en deze spreken elkaar tegen. Het visuele geheugen en de conceptformatie verslechteren wellicht enigszins, maar ook deze bevindingen zijn niet consistent.

Deze effecten van clozapine zijn niet gemakkelijk te verklaren. Als mogelijk mechanisme is gesuggereerd dat de effecten van clozapine gemedieerd worden door normalisering

van dopaminerge neurotransmissie (Lee e.a. 1994) of door de interactie tussen dopamine- en serotonineblokkade (Meltzer 1992). Goldberg & Weinberger (1994) opperen dat het positieve effect van clozapine op aandacht, verbal fluency en reactietijd veroorzaakt wordt door de lage receptoraffiniteit van clozapine voor de D₂-receptor. Deze receptor komt veel voor in de basale ganglia, een structuur die in verband gebracht is met de 'chronometrie' van denken en handelen (Robbins 1990). De anticholinerge werking van clozapine is verantwoordelijk voor de verslechtering in visueel geheugen, aldus Goldberg & Weinberger (1994). Uit andere studies blijkt echter dat clozapine een verbetering van het verbaal langetermijngeheugen bewerkstelligt (zie tabel 1). Dit is in strijd met de 'cholinerge hypothese'. Voorts wordt de relatief krachtige blokkade van D₁-receptoren door clozapine door Goldberg & Weinberger (1994) genoemd als mogelijk mechanisme voor de negatieve effecten op de Wisconsin Card Sorting Test. Er is evidentie bij primaten dat D₁-receptoren in de prefrontale cortex betrokken zijn bij werkgeheugenprocessen (Sawaguchi & Goldman-Rakic 1991). Een recente studie is echter in strijd met de hypothese dat clozapine een negatief effect op werkgeheugenprocessen heeft door D₁-receptorblokkade. Murphy e.a. (1997) rapporteren over een studie waarbij resusapen met een gestoord ruimtelijk werkgeheugen clozapine toegediend kregen. De werkgeheugenstoornis was geïnduceerd met een farmacologische stressor, FG7142. Clozapine bleek de stoornis in ruimtelijk werkgeheugen op te heffen. Dit gebeurde echter alleen bij doses die significant lager waren dan klinisch gebruikelijk is. Het is denkbaar dat clozapine een positief effect op werkgeheugenprocessen kan hebben door indirecte veranderingen in dopaminesystemen. Blokkade van serotonine-2-receptoren (5HT₂-receptoren) in de frontale cortex leidt tot toegenomen dopamine-activiteit in datzelfde gebied (Kahn 1995). Het precieze effect van clozapine op het werkgeheugen bij mensen is echter nog niet

goed onderzocht. Ook zal toekomstig onderzoek, met gebruik van beeldvormingstechnieken die de biochemische activiteit van clozapine zichtbaar maken, meer duidelijkheid moeten verschaffen over het werkingsmechanisme dat betrokken is bij cognitieve effecten.

Het onderzoek naar het effect van antipsychotica op cognitief functioneren kampt in het algemeen met een veelheid aan methodologische problemen (Mortimer 1997). Dit geldt ook voor het onderzoek naar clozapine en cognitieve functies. Veel studies zijn niet-gecontroleerd, het aantal patiënten dat bij de studie betrokken wordt is klein, soms worden meerdere medicijnen tegelijkertijd gebruikt, of zijn de baselinegegevens afkomstig van het acute stadium. In veel gevallen ontbreekt een theoretisch kader bij het selecteren van de neuropsychologische tests. De conclusies die op basis van deze studies getrokken worden, hebben daarom slechts een voorlopig karakter.

Methodologisch doorwrocht onderzoek naar het effect van clozapine en andere atypische antipsychotica op cognitief functioneren is van groot belang. Atypische antipsychotica zoals clozapine houden een grotere belofte in dan klassieke antipsychotica voor de behandeling van deze stoornissen bij schizofrenie.

NOOT

1. Dit gebrek aan verschil in extrapiramidale symptomen of tardieve dyskinesie tussen typische neuroleptica en clozapine is in strijd met veel onderzoek waarin clozapine minder extrapiramidale bijwerkingen liet zien. In de studie van Lee e.a. (1994) ontvingen patiënten uit de typische neurolepticagroep echter benztropine in geval van extrapiramidale symptomen, terwijl patiënten uit de clozapinegroep alleen clozapine ontvingen.

LITERATUUR

Bellack, A.S. (1992). Cognitive rehabilitation for schizophrenia: Is it possible, is it necessary? *Schizophrenia Bulletin*, 18, 43-50.

Bosch, R.J. van den, & Hijman, R. (1997). De neuropsychologie van schizofrenie. In B. Deelman, P. Eling, E. de Haan e.a. (red.),

Klinische neuropsychologie (pp. 325-337). Meppel: Boom.

- Buchanan, R.W., Holstein, C., & Breier, A. (1994). The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biological Psychiatry*, 36, 717-725.
- Classen, W., & Laux, G. (1988). Sensorimotor and cognitive performance of schizophrenic patients treated with haloperidol, flupenthixol, or clozapine. *Pharmacopsychiatry*, 21, 295-297.
- Conley, R.R. (1998). Optimizing treatment with clozapine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59 (suppl. 3), 44-48.
- Daniel, D.G. (1994). Comparison of risperidone and clozapine on clinical and cognitive functions in psychotic disorders. *Biological Psychiatry*, 35, 667 (Abstract).
- Dye, S., & Mortimer, A.M. (1996). Clozapine and the neuropsychology of schizophrenia. *European Psychiatry*, 11, 279S.
- Galletly, C.A., Clark, C.R., McFarlane, A.C., e.a. (1997). Relationships between changes in symptom ratings, neuropsychological test performance and quality of life in schizophrenic patients treated with clozapine. *Psychiatry Research*, 72, 161-166.
- Glazer, W.M., & Dickson, R.A. (1998). Clozapine reduces violence and persistent aggression in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59 (suppl. 30), 8-14.
- Goldberg, T.E., Greenberg, R.D., & Griffin, S.J. (1993). The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 162, 43-48.
- Goldberg, T.E., & Gold, J.M. (1995). Neurocognitive functioning in patients with schizophrenia. In F.E. Bloom en D.J. Kupfer (red.), *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. New York: Raven.
- Goldberg, T.E., & Weinberger, D.R. (1996). Effects of neuroleptic medication on the cognition of patients with schizophrenia: A review of recent studies. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57 (suppl. 9), 62-65.
- Gorissen, M.E.E. (1996). Cognitieve revalidatie bij schizofrenie: is het mogelijk en is het nodig? *COBO bulletin*, 1, 30-34.
- Green, M.F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*, 153, 321-330.
- Hagger, C., Buckley, P., Kenny, J.T., e.a. (1993). Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biological Psychiatry*, 34, 702-712.
- Hoff, A.L., Faustmann, W.O., Wieneke, M., e.a. (1996). The effects of clozapine on symptom reduction, neurocognitive function, and clinical management in treatment-refractory state hospital schizophrenic inpatients. *Neuropsychopharmacology*, 15, 361-369.

- Jennekens-Schinkel, A., & Haan, E. de (1997). Methoden in de klinische neuropsychologie. In B. Deelman, P. Eling, E. de Haan e.a. (red.), *Klinische neuropsychologie* (pp. 51-71). Meppel: Boom.
- Joyce, E., & Hutton, S. (1998). The behavioural pharmacology of brain dopamine systems: Implications for the cognitive pharmacotherapy of schizophrenia. In M.A. Ron en A.S. David (red.), *Disorders of brain and mind* (pp. 84-122). New York: Cambridge University Press.
- Kahn, R.S. (1995). Het werkingsmechanisme van klassieke antipsychotica. In P.M.A.J. Dingemans, R.J. van den Bosch, R.S. Kahn e.a. (red.), *Schizofrenie: onderzoek en implicaties voor behandeling*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Lader, M. (1992). Clozapine: A summary. *British Journal of Psychiatry*, 160 (suppl. 17), 65-66.
- Lee, M.A., Thompson, P.A., & Meltzer, H.Y. (1994). Effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 55, S82-90.
- Meltzer, H.Y. (1992). Dimensions of outcome with clozapine. *British Journal of Psychiatry*, 160 (suppl. 17), 46-53.
- Meltzer, H.Y. (1994). An overview of the mechanism of action of clozapine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 55, 547-552.
- Meyer-Lindenberg, A., Gruppe, H., e.a. (1997). Improvement of cognitive function in schizophrenic patients receiving clozapine or zotepine: Results from a double-blind study. *Pharmacopsychiatry*, 30, 35-42.
- Mortimer, A.M. (1997). Cognitive function in schizophrenia: Do neuroleptics make a difference? *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 56, 789-795.
- Murphy, B.L., Roth, R.H., & Arnsten, A.F.T. (1997). Clozapine reverses the spatial working memory deficits induced by FG7142 in monkeys. *Neuropsychopharmacology*, 16, 433-437.
- Potkin, S.G., Flemin, K., e.a. (1997). Clozapine enhances neurocognition and clinical symptoms more than standard neuroleptics. *Schizophrenia Research*, 24, 188 (Abstract).
- Robbins, T.W., & Brown, V.B. (1990). The role of the striatum in the mental chronometry of action: A theoretical review. *Review of Neuroscience*, 2, 181-204.
- Sawaguchi, T., & Goldman-Rakic, P.S. (1991). D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: Involvement in working memory. *Science*, 251, 947-950.
- Young, C.R., Longhurst, J.G., Bowers, M.B., e.a. (1997). The expanding indications for clozapine. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 5, 216-234.

AUTEURS

De auteurs zijn respectievelijk als psycholoog, onderzoeker in opleiding, en als hoogleraar psychologische functieleer werkzaam bij het Psychologisch Laboratorium, Universiteit Utrecht, Heidelberglaan 2, 3584 CS Utrecht.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 7-7-1998.

SUMMARY Clozapine and cognitive function – Little is known about the effects of atypical neuroleptics on cognitive function. In the present paper, an overview is given of studies on the effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia. The available evidence suggests a positive effect of clozapine on tasks in which mental speed plays an important role. Also, clozapine may enhance verbal long-term memory and planning ability. Effects on cognitive flexibility, concept formation and visual memory are not clear. Future research will need to examine the precise effects of clozapine on these cognitive functions. Possible mechanisms of clozapine's action with regard to cognition are discussed. [TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 41 (1999) 1, 37-43]

KEYWORDS atypical antipsychotics, clozapine, cognition, schizophrenia