

KOMPJUTERIZOVANI TESTOVI U NEUROPSIHOLOGIJI – OSVRT NA PRIMENU KOD OSOBA SA SHIZOFRENIJOM

Sanja Andrić¹
Nađa P. Marić^{1,2}

616.895.8-07-08

- 1 Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija
- 2 Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Izrada rada omogućena je sredstvima projekta Ministarstva za obrazovanje, nauku i tehnološki razvoj Srbije, broj III 41029.

Kratak sadržaj

Objektivna procena kognitivnih sposobnosti je važan deo kako psihijatrijske dijagnostike, tako i praćenja toka bolesti, efikasnosti terapije, dinamike neuro-rehabilitacije i sl. Prve kompjuterizovane baterije neuropsiholoških testova korišćene su gotovo isključivo u naučnoistraživačke svrhe, i to uglavnom u farmaceutskoj industriji, ali je kompjuterizovano neuropsihološko ispitivanje vremenom počelo da se primenjuje kao klinički relevantan skrining neurokognitivnih deficita. Danas se jasno uočavaju višestruke koristi primene kompjuterizovanog neuropsihološkog testiranja, posebno u ispitivanju blažih kognitivnih oštećenja, demencija, hiperkinetičkog poremećaja sa poremećajem pažnje (ADHD), afektivnih poremećaja, psihotičnih poremećaja i psihotropnih lekova. CANTAB predstavlja jednu od prvih i najpoznatijih kompjuterizovanih baterija neuropsiholoških testova, osmišljenu 1980. godine na Univerzitetu u Kembridžu. Pogodna softverska rešenja i brza “touch screen” tehnologija omogućavaju efikasnu neinvazivnu procenu različitih kognitivnih funkcija uključujući: pamćenje i učenje, radnu memoriju i egzekutivne funkcije, vizuelnu memoriju, pažnju i reakciono vreme, semantičku memoriju i procese donošenja odluka. CANTAB je pogodan za testiranje kako mladih, tako i starijih ispitanika, pri čemu su baterije testova kulturološki i jezički nezavisne, budući da većina testova koristi neverbalne stimulse. Fokus ovog prikaza su pokazatelji deficita u domenu prostorne radne memorije, održavanja i pomeranja seta pažnje, kao i brzine procesiranja informacija kod osoba sa shizofrenijom u različitim stadijumima bolesti. Egzaktnost i pouzdanost kompjuterizovane baterije neuropsiholoških testova unapređuje diferencijalnu dijagnostiku u psihijatriji, pomaže preciznijem praćenju efekata različitih terapijskih modaliteta i povećava sposobnost kliničara da predviđa tok i ishod lečenja.

Ključne reči: neuropsihologija, test, shizofrenija, CANTAB

UVOD

U poslednje dve decenije, kliničari i istraživači sve više uviđaju potencijale kompjuterizovanih testova u neuropsihologiji i njihova primena uveliko postaje deo svakodnevne kliničke prakse savremenih psihijatrijskih centara, posebno akademskih. Objektivna procena kognitivnih sposobnosti je važan deo kako psihijatrijske dijagnostike, tako i praćenja toka bolesti, efikasnosti terapije, brzine neuro-rehabilitacije i sl. Iako doprinose poboljšanju preciznosti i efikasnosti neurokognitivne evaluacije, važno je naglasiti da baterije neuropsiholoških testova ne predstavljaju direktne dijagnostičke testove, već su alati koji su neophodni kliničaru za kompletnije sagledavanje pacijenta i pravilnije donošenje dijagnostičke i terapijske odluke. Testovi jesu veoma senzitivni već i na blage kognitivne disfunkcije, ali treba imati u vidu da je specifičnost umerena [1,2].

Prve kompjuterizovane baterije neuropsiholoških testova korišćene su gotovo isključivo u naučnoistraživačke svrhe, i to uglavnom u farmaceutskoj industriji [1]. Isprva dizajnirano za primenu u funkcionalnim neuroimidžing studijama, kompjuterizovano neuropsihološko ispitivanje je vremenom počelo da se primenjuje kao klinički relevantan *skrining* neurokognitivnih deficita [3, 4, 5].

Kompjuterizovano neuropsiholosko testiranje ima brojne prednosti u poređenju sa tradicionalnim testiranjem pomoću papira i olovke [6], jer se odlikuje pouzdanošću i senzitivnošću na vrlo diskretne izmene u kognitivnom funkcionisanju, standardizacijom u pogledu administracije i obrade testova, mogućnošću kreiranja brojnih varijanti testova radi ponavljanih testiranja, preciznom kon-

trolom stimulusa, mogućnošću praćenja različitih aspekata odgovora ispitanika i mogućnošću kreiranja pouzdanih baza podataka [1, 7]. Pored toga, interesantno je da ispitanici imaju pozitivnije stavove o kompjuterizovanim testovima, prevashodno zbog jednostavnosti njihove primene i kraćeg vremena izvođenja, a takođe se pokazalo i da su ispitanici bili relaksiraniji prilikom izvođenja neuropsiholoških testova putem računara [8].

Dosadašnja saznanja ukazuju na višestruke koristi primene kompjuterizovanih neuropsiholoških testova, sa posebnim osvrtom na domene:

- *Blagih kognitivnih oštećenja i demencija*: zbog sve veće potrebe za detekcijom što ranijih stadijuma demencije [9]
- *Hiperkinetičkog poremećaja sa poremećajem pažnje – ADHD* [10]
- *Afektivnih poremećaja* [11, 12]
- *Psihotičnih poremećaja* [13]
- *Psihotropnih lekova*: koji mogu imati kako pozitivne, tako i negativne efekte na kognitivne sposobnosti [14]

CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery)

CANTAB predstavlja jednu od prvih i najpoznatijih kompjuterizovanih baterija neuropsiholoških testova, osmišljenu 1980. godine na Univerzitetu u Kembridžu. Njena primena je veoma raširena u evaluaciji pacijenata obolelih od brojnih neuroloških i psihijatrijskih poremećaja: demencije [15], Parkinsonove bolesti [16], Korsakovljevog sindroma [17], depresije [12], shizofrenije [18, 19], perva-

zivnih razvojnih poremećaja [10, 20], a takodje se koristi i u proceni efekata brojnih psihoaktivnih supstanci na kognitivne funkcije [14]. Kompjuterizovani neuropsihoški testovi i savremena *touch screen* tehnologija omogućavaju brzu i neinvazivnu procenu različitih kognitivnih funkcija uključujući: pamćenje i učenje, radnu memoriju i egzekutivne funkcije, vizuelnu memoriju, pažnju i reakciono vreme, semantičku memoriju i procese donošenja odluka. Pogodni su za testiranje kako mlađih, tako i starijih ispitanika, pri čemu su kulturološki i jezički nezavisni budući da većina testova koristi neverbalne stimuluse. Samo neke od mnogobrojnih pogodnosti CANTAB-a su i njegova fleksibilnost, obzirom da je istraživaču omogućeno da samostalno kreira vlastitu bateriju neuropsiholoških testova, kao i prikaz rezultata testiranja pomoću tabela i statističkih analitičkih paketa pogodnih za dalju obradu podataka.

PRIMENA CANTAB KOMPJUTERIZOVANE BATERIJE KOD PACIJENATA OBOLELIH OD ŠIZOFRENIJE

Kognitivna oštećenja su prisutna kod većine pacijenata obolelih od shizofrenije i predstavljaju jednu od osnovnih dimenzija ove bolesti [21]. U blažem obliku evidentirana su pre pojave kliničkih simptoma, tj. kod adolescenata pod rizikom za oboljevanje od shizofrenije, u prodromalnim stadijumima bolesti, tokom prve psihotične epizode, kao i godinama nakon početka bolesti [22, 23, 24]. Predstavljaju najznačajnije prediktore funkcionalnosti, zbog čega sve više bivaju prepoznata kao jedan od najvažnijih ciljeva lečenja [21, 25].

Prema podacima iz literature, pacijenti oboleli od shizofrenije pokazuju značajne kognitivne deficite u poređenju sa zdravom kontrolnom grupom (u rasponu od 1 do 3 standardnih devijacija - SD) u nekoliko ključnih dimenzija kognicije, od kojih su najprominentniji oni u domenima verbalne memorije, pažnje, radne memorije, egzekutivnih funkcija, brzine procesiranja i socijalne kognicije [26, 27, 28]. Pojedini deficiti predstavljaju stabilne markere vulnerabilnosti koji se mogu uočiti veoma rano tokom razvoja individua koje će kasnije razviti sindrom psihoze i njihovih zdravih srodnika, dok drugi deficiti variraju tokom progresije bolesti, odnosno nastaju ili se intenziviraju samo u pojedinim stadijumima njenog razvoja [22, 29].

Prema *MATRICES (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia)* definiciji, među centralne kognitivne deficite u shizofreniji ubrajaju se deficiti radne memorije, sposobnosti održavanja pažnje, planiranja, i pomeranja seta pažnje [26], koji su od presudne važnosti za svakodnevno funkcionisanje individua i predstavljaju najznačajnije prediktore njihove funkcionalnosti [30, 31].

CANTAB neuropsihološki testovi omogućavaju detaljnu evaluaciju navedenih kognitivnih funkcija:

- **Brzo procesiranje vizuelnih informacija (*Rapid Visual Information Processing task- RVP*):** zadatak namenjen proceni sposobnosti održavanja pažnje, kod koga mere ishoda uključuju tačnost odgovora i reakciono vreme. Ispitaniku se prikazuje niz brojeva (od 2 do 9) koji se brzo smenjuju, pri čemu se od njega zahteva da pritiskom tastera što brže odgovori svaki

- put kada uoči ciljanu sekvencu brojeva (npr „3-5-7“). Prilikom izvođenja ovog zadatka dolazi do aktiviranja neuronskih mreža u frontalnim i parijetalnim lobusima.
- **Stockings of Cambridge (SOC):** zadatak namenjen proceni sposobnosti planiranja (egzekutivna funkcija). Mere ishoda uključuju tačnost i latencu odgovora, dajući informacije o funkciji frontalnog lobusa. Ispitaniku se prikazuju dve slike sa po tri obojene lopte različito raspoređene u vrećicama (trodimenzionalni koncept), pri čemu se od njega zahteva da pomerajući lopte na donjoj slici preslika obrazac prikazan na gornjoj. Test je senzitivn na oštećenja frontalnog lobusa.
 - **Intra/Ekstradimenzionalna promena (Intradimensional/Extradimensional set-shifting task- IED):** predstavlja zadatak namenjen proceni egzekutivnih funkcija i pažnje- sposobnosti usvajanja pravila, reverznog učenja, održavanja, pomeranja i fleksibilnosti pažnje. Koristi dve arteficialne dimenzije, obojene oblike i bele linije. Jednostavni stimulusi su sačinjeni od samo jedne dimenzije, dok složene sačinjavaju obe. Ispitaniku se prikazuju dva strukturalna obrasca nakon čega se od njega očekuje da, putem pokušaja i pogrešaka, nauči koji od njih je traženi obrazac. Nakon šest uzastopnih tačnih odgovora, kada je jasno da je ispitanik usvojio pravilo, kompjuter ga menja. Promena pravila zahteva od ispitanika pomeranje fokusa pažnje. Zadatak je primarno senzitivn na promene u fronto-striatalnim regionima mozga, a pacijenti sa oštećenjem lateralnog prefrontalnog korteksa ga upadljivo lošije izvršavaju.
 - **Prostorna radna memorija (Spatial Working Memory- SWM):** predstavlja zadatak namenjen proceni sposobnosti usvajanja prostorne informacije i manipulisanja upamćenim sadržajem u radnoj memoriji, kao i proceni upotrebe strategije. Senzitivn je na disfunkciju frontalnog režnja i egzekutivnu disfunkciju. Od ispitanika se traži da sistemom eliminacije pronalazi žetone sakrivene u obojenim kutijama prikazanim na ekranu pri čemu se oni mogu naći u bilo kojoj kutiji koja je do tog trenutka bila prazna, dok se otvaranje kutije u kojoj je žeton već bio pronađen registruje kao greška. Ispitanik sam bira redosled kojim će otvarati kutije (upotreba strategije), a njihov broj se postepeno povećava od tri do osam. Mere ishoda uključuju: greške (otvaranje kutija za koje je već utvrđeno da su prazne ili ponovno otvaranje kutija u kojima je žeton već pronađen), latenca i mere strategije.
- Izvođenje navedenih kognitivnih zadataka ispitivano je kod pacijenata sa prvom psihotičnom epizodom (kako kod medikamentozno tretiranih, tako i kod onih koji do tada nisu dobijali psihotropne lekove), kao i kod hronično obolelih pacijenata. Rezultati su pokazali da osobe u fazi hronične bolesti [32], kao i pacijenti koji su dobijali antipsihotike u fazi prve psihotične episode [4, 33, 34], lošije izvode testove namenjene proceni

prostorne radne memorije (*SWM*), sposobnosti održavanja pažnje (*RVP*) i planiranja (*SOC*- manji broj tačnih odgovora, značajno veći broj poteza potrebnih za rešavanje zadatka), dok su za razliku od hroničnih pacijenata, koji su značajno lošije izvodili i testove namenjene proceni sposobnosti pomeranja i fleksibilnosti pažnje (*IED*) [35], lečeni pacijenti sa prvom psihotičnom epizodom na tim testovima postizali relativno zadovoljavajuće rezultate [18, 36]. Brojne studije ukazuju na inverznu korelaciju između dužine trajanja bolesti i sposobnosti pomeranja seta pažnje, kao i na to da do kognitivne deterioracije dolazi tokom prvih pet do deset godina trajanja bolesti [37], što bi moglo biti od kliničkog značaja kao cilj budućih farmakoterapijskih i kognitivnih/metakognitivnih metoda lečenja [36].

Kako bi se isključili potencijalni pridruženi efekti hroniciteta bolesti i dugotrajne primene psihofarmaka, iste kognitivne funkcije su ispitivane i kod pacijenata sa prvom psihotičnom epizodom koji nikada ranije nisu dobijali psihofarmake [4, 38]. Ustanovljeno je da su defцити prostorne radne memorije, sposobnosti održavanja pažnje i planiranja (procenjivani pomoću zadataka *SWM*, *RVP* i *SOC*) uočljivi već na početku bolesti, pre otpočinjanja medikamentoznog tretmana, dok sposobnost pomeranja seta pažnje (procenjivana pomoću *IED* zadatka) u tom stadijumu još uvek nije značajno narušena. Obzirom da je u hroničnom stadijumu bolesti pokazano lošije izvođenje *IED* zadatka, moglo bi se pretpostaviti da vremenom, kao posledica hronifikacije bolesti i/ili primenjenih lekova, dolazi do smanjivanja fleksibilnosti pažnje.

Značajan je i podatak da pacijenti sa sindromom dezorganizacije (naročito oni sa formalnim poremećajima mišljenja) imaju narušenu sposobnost reverznog učenja (lošije izvođenje *IED* zadatka), kao i da kod pacijenata sa rezidualnom negativnom simptomatologijom vremenom dolazi do veće deterioracije fleksibilnosti pažnje, što je pokazala šestogodišnja studija praćenja [39]. Povezanost kliničkih simptoma i kognitivne disfunkcije mogla bi reflektovati disfunkciju fronto-strijatalnog sistema, što su potvrdile i brojne studije zasnovane na nalazima neuro-vizuelizacije [32, 40]. Ova saznanja bi mogla imati veliki klinički značaj u razmatranju budućih terapijskih algoritama, obzirom da ukazuju na činjenicu da kognitivni defцити u shizofreniji nisu povezani samo sa specifičnim neuronskim procesima, već da u značajnoj meri zavise i od kliničkih sindroma. Ista studija je pokazala i to da bi sposobnost pomeranja seta pažnje mogla biti osetljiva na efekte propisanih lekova. Istovremena upotreba dva ili više antipsihotika (polifarmacija), kao i upotreba viših doza antipsihotika (5-6 mg risperidon/ekvivalenata dnevno) ima štetno dejstvo na kognitivno funkcionisanje [41], a skorašnja meta-analiza je ukazala na to da je dugotrajna upotreba benzodijazepina takođe povezana sa kognitivnim oštećenjima, od kojih pojedina zaostaju trajno, čak i nakon prestanka njihove primene [42].

Sposobnost pomeranja seta pažnje u velikoj meri zavisi i od kapaciteta radne memorije, čiji deficit predstavlja jedan od najkonzistentnijih nalaza kod pacijenata obolelih od shizofrenije [34]. Skorašnje neuropsihološke studije sugerišu da su abnormalnosti prostorne radne memorije prisutne u svim stadijumima

bolesti (uključujući i prepsihotične osobe “pod rizikom”), dok deficiti sposobnosti pomeranja seta pažnje postaju uočljivi tek u kasnijim stadijumima bolesti i intenziviraju se sa hronifikacijom bolesti [4, 33, 34, 36, 43]. Nasuprot hronično obolelim pacijentima, kod kojih deficiti prostorne radne memorije nisu mogli da objasne lošije izvođenje *IDED* zadatka (sposobnost pomeranja seta pažnje), kod pacijenata sa prvom psihotičnom epizodom se izgubila statistička značajnost razlike u pogledu izvođenja *IDED* zadatka u odnosu na zdravu kontrolnu grupu, a nakon uvođenja deficita prostorne radne memorije kao pridružene varijable ($p > 0.05$) [44].

Zapažanje da se različiti obrasci kognitivnih oštećenja uočavaju u različitim stadijumima bolesti moglo bi se objasniti i u kontekstu neurorazvojnog modela shizofrenije, koji podrazumeva kasnije razvojne procese, posebno one od značaja za egzekutivne funkcije, koji nastaju u periodu adolescencije [45, 46]. Kognitivne funkcije koje nastaju i razvijaju se u mladem uzrastu pokazuju manje deficite u poređenju sa funkcijama koje se razvijaju kasnije, kao što je slučaj sa egzekutivnim funkcijama [47, 37]. S obzirom da su fleksibilnost i sposobnost pomeranja seta pažnje intaktni jedino u ranim stadijumima bolesti, izraženiji deficiti hroničnih pacijenata mogli bi biti objašnjeni neurodegenerativnim procesima. Kortikalni regioni koji se aktiviraju prilikom izvođenja *IDED* zadatka sazrevaju pre uzrasta u kojem bolest obično počinje (u uzrastu od 8 do 10 godina) [45], te je moguće da je zbog toga sposobnost pomeranja seta pažnje relativno očuvana na početku bolesti, a da se deficiti u kasnijim stadijumima bolesti javljaju kao posledica progresivne redukcije sive ma-

se u frontalnim i temporalnim lobusima [48, 49]. Nasuprot tome, kortikalni regioni koji se aktiviraju tokom izvođenja *SWM* zadatka sazrevaju tek u uzrastu između dvadesete i tridesete godina [45, 46], tako da početak bolesti može poremetiti normalan razvoj ovih sposobnosti i sprečiti njihovu kompletnu maturaciju (“neurorazvojni zastoj”) [19, 37]. Sve navedeno bi moglo biti odgovorno za prisustvo izraženih deficita prostorne radne memorije kako na početku bolesti, tako i u prodromalnim stadijumima [46].

ZAKLJUČAK

Uzevši u obzir napred navedene činjenice, postaje sve izvesnije da su poremećaji u domenu prostorne radne memorije, sposobnosti održavanja pažnje i planiranja prisutni već u ranim stadijumima bolesti tipa shizofrenije, nezavisno od primenjenih psihofarmaka, dok je u tom stadijumu sposobnost pomeranja seta pažnje očuvana [38]. Pretpostavlja se da deficiti fleksibilnosti pažnje nastaju u kasnijim, hroničnim stadijumima bolesti, bilo usled progresije bolesti ili kao posledica dugotrajne primene medikamenata [39]. Ova saznanja ukazuju na neophodnost razvoja novih terapijskih modaliteta sa ciljem da deluju na sposobnost pažnje i planiranja, i time poboljšaju funkcionalni ishod pacijenata obolelih od shizofrenije.

Primena CANTAB kompjuterizovane baterije neuropsiholoških testova, kao objektivne mere kognitivnih sposobnosti i efekata terapijskih intervencija različitog tipa, ima nezaobilazno mesto u savremenim i budućim istraživanjima u psihijatriji i neuronaukama. Otkriće i primena lekova sa prokognitivnim efektima biće jedan od najvažnijih ishoda višedecenijskog razvoja neuropsihologije.

COMPUTERIZED NEUROPSYCHOLOGICAL TESTING – A REVIEW OF FINDINGS IN SCHIZOPHRENIA

Sanja Andrić¹
Nadja P. Marić^{1,2}

1 Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

2 Clinic for Psychiatry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

Abstract

Objective assessment of cognition is an important part of diagnostic procedures in psychiatry, as well as monitoring the course of illness, therapeutic efficacy, neuro-rehabilitation progress etc. The earliest computerized neurocognitive test batteries were used, almost exclusively, in research settings, mainly by the pharmaceutical industry, but computerized neuropsychological scanning was subsequently proposed as a clinically relevant screening of neurocognitive deficits. Computerized neuropsychological testing has clear advantages compared to traditional testing, especially in evaluation of mild cognitive impairment, dementia, ADHD, affective disorders, psychotic disorders and psychotropic drugs. One of the first and best-known computerized batteries of neuropsychological tests is CANTAB, originally developed at the University of Cambridge in 1980. Suitable software and quick touch screen technology allow effective non-invasive assessment of various cognitive functions, including: memory and learning, working memory and executive functions, visual memory, attention and reaction time, semantic memory and decision making process. CANTAB is suitable for both young and older subjects, and aims to be culture and language independent through the use of non-verbal stimuli in the majority of tests. The focus of this review are indices of deficits in the domain of spatial working memory, sustained attention and attentional set shifting, and processing speed in patients suffering from schizophrenia, in different stages of illness. Exactness and reliability of computerized batteries of neuropsychological test are powerful tool aimed to improve differential diagnosis in psychiatry, to allow more precise monitoring of therapeutic efficacy and to improve physician's ability to predict the course of the illness and the outcome of therapeutic procedures..

Key words: Neuropsychology, Test, Schizophrenia, CANTAB

Literatura:

1. Barnett JH, Robbins TW, Leeson VC, Sahakian BJ, Joyce EM, Blackwell AD. Assessing cognitive function in clinical trials of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34(8):1161-77.
2. Fray PJ, Robbins TW. CANTAB battery: proposed utility in neurotoxicology. *Neurotoxicol Teratol* 1996; 18(4):499-504.
3. Evans AC, Brain Development Cooperative Group. The NIH MRI study of normal brain development. *Neuroimage* 2006; 30(1):184-202.
4. Wood SJ, Pantelis C, Proffitt T et al. Spatial working memory ability is a marker of risk-for-psychosis. *Psychol Med* 2003; 33(7):1239-47.
5. Junkkila J, Oja S, Laine M, Karrasch M. Applicability of the CANTAB-PAL computerized memory test in identifying amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 34(2):83-9.
6. Levaux MN, Potvin S, Sèpèhry AA, Sablier J, Mendrek A, Stip E. Computerized assessment of cognition in schizophrenia: promises and pitfalls of CANTAB. *Eur Psychiatry* 2007; 22(2):104-15.
7. Kane RL, Kay GG. Computerized assessment in neuropsychology: a review of tests and test batteries. *Neuropsychol Rev* 1992; 3(1):1-117.
8. Gur RC, Ragland JD, Moberg PJ et al. Computerized neurocognitive scanning: I. Methodology and validation in healthy people. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25(5):766-76.
9. Summers MJ, Saunders NL. Neuropsychological measures predict decline to Alzheimer's dementia from mild cognitive impairment. *Neuropsychology* 2012; 26(4):498-508.
10. Fried R, Hirshfeld-Becker D, Petty C, Batchelder H, Biederman J. How informative is the CANTAB to assess executive functioning in children with ADHD? A controlled study. *J Atten Disord* 2012; in press.
11. Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ. Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biol Psychiatry* 2000; 48(7):674-84.
12. Boeker H, Schulze J, Richter A, Nikisch G, Schuepbach D, Grimm S. Sustained cognitive impairments after clinical recovery of severe depression. *J Nerv Ment Dis* 2012; 200(9):773-6.
13. Fagerlund B, Pagsberg AK, Hemmingsen RP. Cognitive deficits and levels of IQ in adolescent onset schizophrenia and other psychotic disorders. *Schizophr Res* 2006; 85(1-3):30-9.
14. Barrett SL, Bell R, Watson D, King DJ. Effects of amisulpiride, risperidone and chlorpromazine on auditory and visual latent inhibition, prepulse inhibition, executive function and eye movements in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 2004; 18(2):156-72.
15. Blackwell AD, Sahakian BJ, Vesey R, Semple JM, Robbins TW, Hodges JR. Detecting dementia: novel neuropsychological markers of preclinical Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17(1-2):42-8.
16. Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaGN study. *Brain* 2004; 127(Pt 3):550-60.
17. Kessels RP, Kopelman MD. Context memory in Korsakoff's syndrome. *Neuropsychol Rev* 2012; 22(2):117-31.
18. Hutton SB, Puri BK, Duncan LJ, Rubbins TW, Barnes TR, Joyce EM. Executive function in first-episode schizophrenia. *Psychol Med* 1998; 28(2):463-73.
19. Pantelis C, Stuart GW, Nelson HE, Robbins TW, Barnes TR. Spatial working memory deficits in schizophrenia: relationship with tardive dyskinesia and negative symptoms. *Am J Psychiatry* 2001; 158(8):1276-85.

20. Goldberg MC, Mostofsky SH, Cutting LE et al. Subtle executive impairment in children with autism and children with ADHD. *J Autism Dev Disord* 2005; 35(3):279-93.
21. Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64(5):532-42.
22. Niendam TA, Bearden CE, Rosso IM et al. A prospective study of childhood neurocognitive functioning in schizophrenic patients and their siblings. *Am J Psychiatry* 2003; 160(11):2060-2.
23. Bilder RM, Reiter G, Bates J et al. Cognitive development in schizophrenia: follow-back from the first episode. *J Clin Exp Neuropsychol* 2006; 28(2):270-82.
24. Kurtz MM. Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schizophr Res* 2005; 74(1):15-26.
25. Leeson VC, Barnes TR, Harrison M et al. The relationship between IQ, memory, executive function, and processing speed in recent-onset psychosis: 1-year stability and clinical outcome. *Schizophr Bull* 2010; 36(2):400-9.
26. Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 72(1):29-39.
27. Fioravanti M, Carleone O, Vitale B, Cinti ME, Clare L. A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychol Rev* 2005; 15(2):73-95.
28. Gur RE, Calkins ME, Gur RC et al. The consortium on the genetics of schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophr Bull* 2007; 33(1):49-68.
29. Heaton RK, Gladsio JA, Palmer BW, Kuck J, Marcotte TD, Jeste DV. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58(1):24-32.
30. Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res* 2004; 72(1):41-51.
31. Prouteau A, Verdoux H, Briand C et al. Cognitive predictors of psychosocial functioning outcome in schizophrenia: a follow-up study of subjects participating in rehabilitation program. *Schizophr Res* 2005; 77(2-3):343-53.
32. Pantelis C, Barnes TR, Nelson HE et al. Frontal-striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain* 1997; 120(Pt 10):1823-43.
33. Bartok E, Berecz R, Glaub T, Degrell I. Cognitive functions in prepsychotic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29(4):621-5.
34. Saperstein AM, Fuller RL, Avila MT et al. Spatial working memory as a cognitive endophenotype of schizophrenia: assessing risk for pathophysiological dysfunction. *Schizophr Bull* 2006; 32(3):498-506.
35. Jazbec S, Pantelis C, Robbins T, Weickert T, Weinberger DR, Goldberg TE. Intra-dimensional/extra-dimensional set-shifting performance in schizophrenia: impact of distractors. *Schizophr Res* 2007; 89(1-3):339-49.
36. Joyce E, Hutton S, Mutsatsa S et al. Executive dysfunction in first-episode schizophrenia and relationship to duration of untreated psychosis: the West London Study. *Br J Psychiatry Suppl* 2002; 43:s38-44.
37. Pantelis C, Proffitt TM, Wood SJ et al. The Melbourne first-episode medium term follow-up study: decline in attentional set-shifting but not spatial working memory after the onset of psychosis. *Schizophr Bull* 2007; 33(2):572-572.
38. Hilti CC, Delko T, Orosz AT et al. Sustained attention and planning deficits but intact attentional set-shifting in neuroleptic-naïve first-episode schizophrenia patients. *Neuropsychobiology* 2010; 61(2):79-86.

39. Leeson VC, Robbins TW, Matheson E et al. Discrimination learning, reversal, and set-shifting in first-episode schizophrenia: stability over six years and specific associations with medication type and disorganization syndrome. *Biol Psychiatry* 2009; 66(6):586-93.
40. Wible CG, Anderson J, Shenton ME et al. Prefrontal cortex, negative symptoms, and schizophrenia: an MRI study. *Psychiatry Res* 2001; 108(2):65-78.
41. Elie D, Poirier M, Chianetta J, Durand M, Gregoire C, Grignon S. Cognitive effects of antipsychotic dosage and polypharmacy: a study with the BACS in the patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Psychopharmacol* 2010; 24(7):1037-44.
42. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol* 2004; 19(3):437-54.
43. Wood SJ, Proffitt T, Mahony K et al. Visuo-spatial memory and learning in first-episode schizophreniform psychosis and established schizophrenia: a functional correlate of hippocampal pathology. *Psychol Med* 2002; 32(3):429-38.
44. Pantelis C, Wood SJ, Proffitt T et al. Attentional set-shifting ability in first-episode and established schizophrenia: relationship to working memory. *Schizophr Res* 2009; 112(1-3):104-13.
45. De Luca CR, Wood SJ, Anderson V et al. Normative data from the CANTAB. I: development of executive function over the lifespan. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003; 25(2):242-54.
46. Wood SJ, De Luca CR, Anderson V, Pantelis C. Cognitive development in adolescence: cerebral underpinnings, neural trajectories and the impact of aberrations. In: Keshavan M, Kennedy J, Murray R, editors. *Neurodevelopment and schizophrenia*. Cambridge University Press; 2004. p.69-88.
47. Pantelis C, Yucel M, Wood SJ, McGorry PD, Velakoulis D. Early and late neurodevelopmental disturbances in schizophrenia and their functional consequences. *Aust N Z J Psychiatry* 2003; 37(4):399-406.
48. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 2003; 361(9354):281-8.
49. Van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG et al. Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biol Psychiatry* 2008; 63(1):106-13.

Nada Marić Bojović
 Klinika za psihijatriju,
 Klinički centar Srbije
 Pasterova 2, Beograd
 Tel/fax 011 3065637
 Email: nadjamaric@yahoo.com