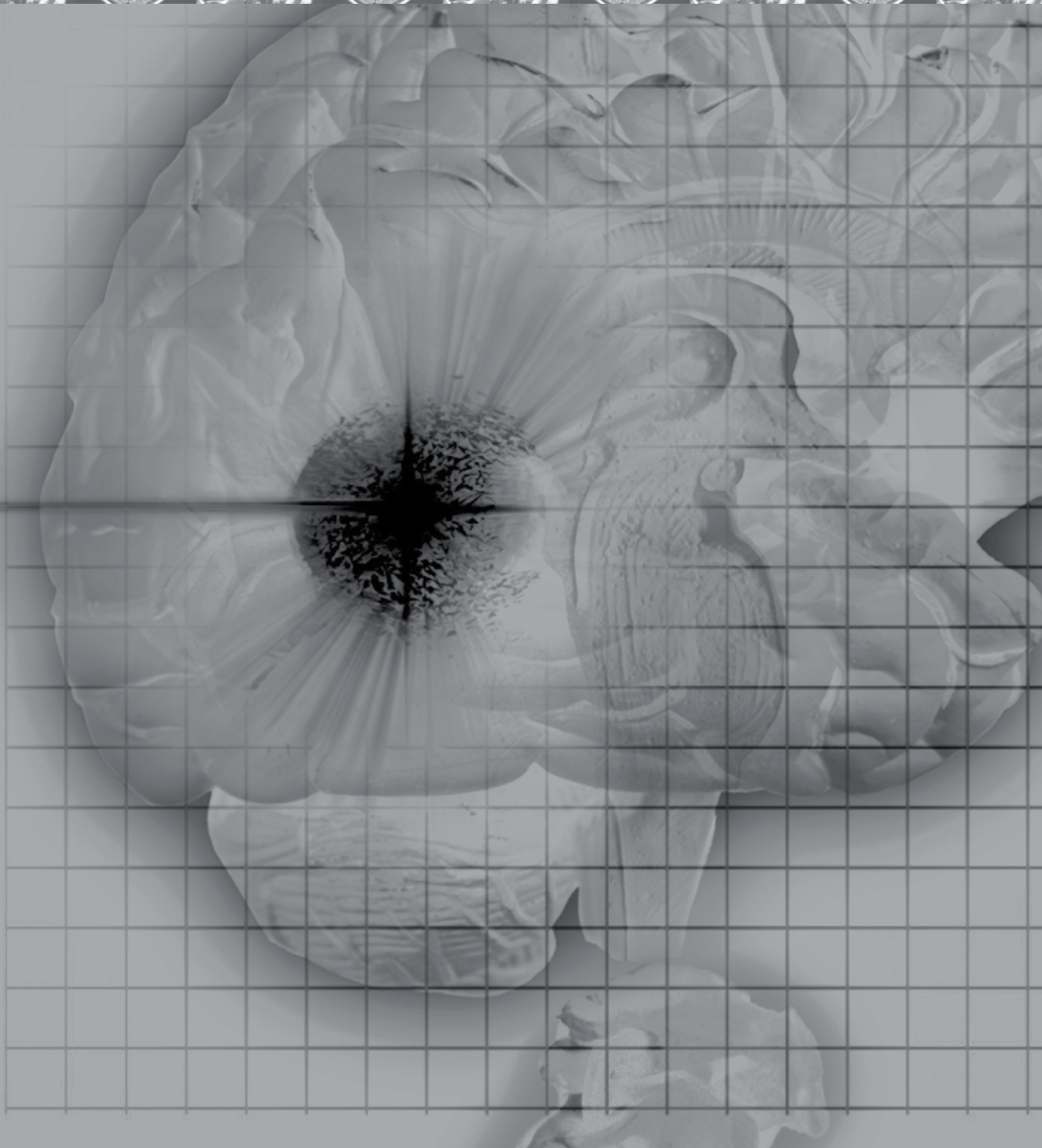
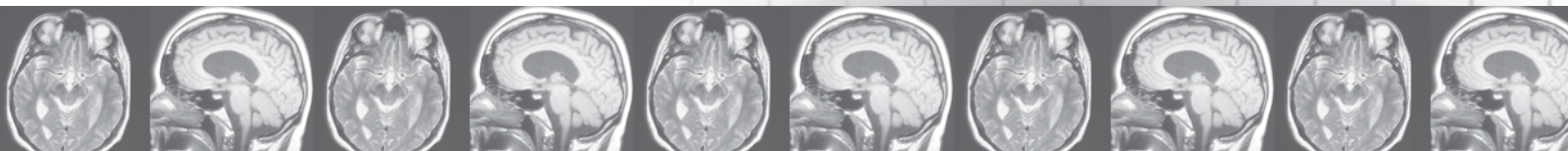


Cognitieve remediëring in het kader van schizofrene psychose

Firmin Janssen, Claudine Mertens, Bernard Sabbe, Tom Dreesen, Celine Matton, Geertje Steegen, Frans Vandendriessche, Kirsten Catthoor, Frieda Matthys, Martien Wampers



Inhoud

1.	Inleiding	3
2.	Neuroplasticiteit	3
3.	Principes van cognitieve remedieëring	3
4.	Gestructureerde programma's voor cognitieve remedieëring	5
5.	Werkt cognitieve remedieëring?	7
5.1.	Cognitieve remedieëring bij eerste-episode patiënten	7
5.2.	Cognitieve remedieëring in de prodromale fase	8
6.	Predictoren van goede respons op cognitieve remedieëring	8
7.	Neuroimaging en cognitieve remedieëring	9
8.	De rol van antipsychotica bij de remedieëring van cognitieve deficits	9
9.	Conclusie	9

1. Inleiding

Cognitieve deficits vormen een belangrijk en stabiel kenmerk van schizofrene psychose en zijn duidelijk aanwezig in elke ziektefase. Deze deficits treden op in verschillende neurocognitieve domeinen, zoals aandacht, (werk)geheugen, het oplossen van problemen, verwerkingssnelheid enz. (1, 2). Doorgaans ligt de prestatie van patiënten met schizofrenie in deze domeinen 1 à 3 standaarddeviaties onder het gemiddelde van een normgroep. Ook op het vlak van sociale cognitie worden er deficits gerapporteerd onder andere met betrekking tot het herkennen van emoties, het oppikken en interpreteren van sociale cues, *theory of mind* en de causale attributie van gebeurtenissen (3).

In onderzoek werd herhaaldelijk vastgesteld dat er een verband bestaat tussen de prestatie van patiënten in (neuro)cognitieve taken en verschillende functionele uitkomstmaten, zoals vooruitgang maken in rehabilitatieprogramma's, dagelijks functioneren, functioneren in de samenleving etc. (4, 5). Deze samenhang stimuleerde onderzoek naar mogelijkheden om de cognitieve problemen van patiënten met schizofrenie te remediëren, omdat men hoopte via die weg ook de functionele *outcome* van de patiënten te verbeteren.

Tijdens een bijeenkomst (2010) van de *Cognitive Remediation Experts Group* werd cognitieve remediëring (CR) voor mensen met schizofrenie als volgt gedefinieerd:

"a behavioral training based intervention that aims to improve cognitive processes (attention, memory, executive function, social cognition or meta-cognition) with the goal of durability and generalization." (6).

In 2012 klonk de definitie als volgt:

"An intervention targeting cognitive deficits using scientific principles of learning with the ultimate goal of improving functional outcomes. It's effectiveness is enhanced in a context (formal or informal) that provides support and opportunity for improving everyday functioning" (7).

2. Neuroplasticiteit

Het vermogen van de hersenen om te veranderen als reactie op omgevingservaringen wordt 'neuroplasticiteit' genoemd. Dit betekent dat de hersenen worden beschouwd als een 'plastisch', 'kneedbaar' organisme dat constant reorganisaties en veranderingen ondergaat (8). De eerste evidentie voor het bestaan van neuroplasticiteit kwam uit dieronderzoek

waarin werd aangetoond dat leerprocessen veranderingen induceerden in de corticale organisatie en de interactie tussen de verschillende hersengebieden (9). De evidentie dat leren en ervaringen cognitieve processen vorm kunnen geven op een basaal neurobiologisch niveau, zette onderzoekers ertoe aan manieren te zoeken om het functioneren van de hersenen te beïnvloeden. Zo ontstond het domein van cognitieve remediëring. Het eerste onderzoek vond plaats bij mensen die het slachtoffer waren geworden van een beroerte of een hersentrauma, die er door oefening in slaagden hun functioneren in aangetaste domeinen te verbeteren. Op basis van dergelijke bevindingen werden geleidelijk aan werkingsprincipes geformuleerd die uitgaande van neuroplasticiteit gebruikt kunnen worden om het functioneren in cognitieve domeinen te verbeteren bij patiënten met verschillende aandoeningen.

3. Principes van cognitieve remediëring

De behandelprogramma's die onder de noemer 'cognitieve remediëring' worden samengebracht kunnen erg verschillend zijn en variëren van het invullen van sudoku's tot gespecialiseerde computerprogramma's gericht op het verbeteren van het functioneren binnen specifieke cognitieve domeinen. Sommige CR-programma's werken een patiënt zelfstandig af, andere met een coach of therapeut, terwijl nog andere in groep worden doorlopen. Bepaalde CR-programma's richten zich uitsluitend op neuroncognitie, andere op sociale cognitie, terwijl nog andere programma's beide aspecten combineren. Hoewel er dus aanzienlijke verschillen bestaan tussen de diverse CR-programma's, zijn er een aantal principes waarop veel programma's gebaseerd zijn zonder dat daarom in elk CR-programma al deze principes worden verenigd (10).

Bijna elke CR-benadering voor patiënten met schizofrenie maakt op een of andere manier gebruik van 'strategietraining' (strategietraining) en/of 'drill and practice'-technieken. Strategietraining leert patiënten strategieën aan om hun cognitieve problemen op te lossen en hun prestatie te verbeteren. Hieronder vallen bijvoorbeeld mnemotechnische middelen. Strategietraining wordt vaak gecombineerd met *drill and practice*-technieken waarbij een probleem of oefening wordt ingeoefend tot een bepaald prestatieniveau bereikt wordt. Doordat de cognitieve capaciteiten van elk individu verschillend zijn, wordt het te

behalen niveau individueel bepaald. Kurtz (6) spreken in dit verband over de '*restorative approach*' (*drill and practice*), de '*compensatory approach*' (*strategy training*) en de hybride vormen van CR, waarin beide technieken gecombineerd worden.

De meeste effectieve CR-programma's richten zich op meerdere cognitieve domeinen (11). Hierbij worden de cognitieve vaardigheden niet in een toevallige volgorde ingeoefend, maar wel op een hiërarchische manier. Dit houdt in dat eerst de meer basale cognitieve vaardigheden en vervolgens de hogere cognitieve vaardigheden worden geredigeerd. Dit principe heeft zijn oorsprong in informatieverwerkingsmodellen, waarin eenvoudige cognitieve processen, zoals aandacht, de basis vormen voor meer complexe informatieverwerkingsprocessen, zoals redeneren, problemen oplossen enz. Men gaat ervan uit dat de hogere cognitieve processen slechts geredigeerd kunnen worden indien de basisprocessen goed werken.

'*Cueing and fading*' zijn concepten uit de leertheorie die helpen de cognitieve prestatie vorm te geven en de moeilijkheid van de cognitieve oefeningen geleidelijk aan op te voeren. *Cueing* verwijst naar het gebruik van (meestal visuele of auditieve) externe hints (*cues*) die een individu helpen om zijn prestatie in een bepaalde oefening te verbeteren. Naarmate de prestatie van het individu verbetert, worden de *cues* verminderd (*fading*). De *cueing*- en *fading*-technieken worden bij CR gebruikt om de moeilijkheidsgraad van de oefeningen aan te passen in functie van het initiele niveau en de vooruitgang van de patiënt. CR is dan ook doorgaans '*adaptive*' en tracht deelnemers voldoende uitdaging te bieden, zodat ze gemotiveerd blijven. Bovendien tracht CR de taken ook niet zo moeilijk te maken dat het onmogelijk wordt om succes te behalen.

Effectieve CR-programma's maken ook gebruik van *anchoring*-technieken, wat betekent dat er een duidelijke motivering wordt gegeven voor elke cognitieve oefening en dat houdt onder meer in dat de oefening 'verankerd' wordt in het dagelijks functioneren in de 'echte wereld'. Op die manier wil men de deelnemers aan de CR motiveren en de generaliseerbaarheid van de aangeleerde vaardigheden stimuleren. Om de voordelen van CR te maximaliseren is het tenslotte belangrijk dat de CR deel uitmaakt van een breder pakket van behandelingen en ondersteuning biedt voor patiënten met schizofrenie ('*integration*').

Tabel 1: Overzicht van gestructureerde cognitieve remediëringsprogramma's voor patiënten met schizofrenie (naar 31).

CR-programma	Doel	Duur	Individueel/ groep	Gecomputeriseerd of niet?
IPT (23)	Cognitief functioneren, sociale vaardigheden en probleem oplossen	Wekelijks 2 à 3 sessies van 60 min gedurende ongeveer 12 maanden	groep	Zonder computer
CRT (17)	Cognitief functioneren	40 sessies van 45 à 60 min met een frequentie van minstens 3 per week	individueel	Zonder computer
Cogpack (21) www.markersoftware.com	Cognitief functioneren	Sessies met variabele duur en frequentie (startfrequentie 2 à 3 keer per week)	individueel	Via computer
CET (20, www.cognitieveenhancement-therapy.com)	Cognitief functioneren en sociale cognitie	Twee sessies per week (in totaal 90 min per week) gedurende 25 maanden	groep	Zowel sessies met als zonder computer
NEAR (70)	Cognitief functioneren en problemen oplossen	Tweemaal per week sessies van 60 min en dit gedurende ongeveer 4 maanden	Individueel/ groep	Zowel sessies met als zonder computer
NET (13)	Cognitief functioneren en sociale cognitie	Sessies van 45 minuten minstens 5 keer per week gedurende ongeveer 6 maanden	Individueel/ groep	Zowel sessies met als zonder computer
INT (24, 25)	Cognitief functioneren en sociale cognitie	30 tweewekelijkse sessies van telkens 90 min	groep	Zowel sessies met als zonder computer
CAT (71)	Cognitief functioneren	Variabel (korte wekelijkse huisbezoeken van zo'n 30 min)	individueel	Zonder computer
TAR (72)	Sociale cognitie	12 sessies van telkens 45 min aan een frequentie van 2 sessies per week	Kleine groepen van 2 patiënten en een therapeut	Zowel sessies met als zonder computer
SCIT (73)	Sociale cognitie	24 wekelijkse sessies van 50 min	groep	Zowel sessies met als zonder computer
SCST (74)	Sociale cognitie	12 wkelijkse sessies van telkens 60 min	groep	Zowel sessies met als zonder computer
SCET (75)	Sociale cognitie	36 sessies van 90 min aan een frequentie van 2 sessies per week	groep	Zonder computer
MCT (22)	Metacognitie	8 tweewekelijkse sessies van 45 à 60 min	groep	Zonder computer
SSANIT (76)	Cognitief functioneren, sociale cognitie en sociale vaardigheden	Cognitieve training: tweeweekelijkse sessies van 1 uur, sociale vaardigheidstraining: wekelijkse sessies van 2 uur. Het totale programma 6 maanden	Individueel (groep)	Cognitieve training gebeurt aan de computer, de sociale vaardigheidstraining gebeurt zonder computer
Reflex (30)			groep	Zonder computer
Auditory Training (15, 16)	Auditieve sensorische processen en verbaal geheugen	50 uur aan een frequentie van 5 sessies van 1u per week	individueel	Met computer

4. Gestructureerde programma's voor cognitieve remediëring

Er werden verschillende CR-programma's ontwikkeld die tot doel hadden de cognitieve beperkingen van patiënten met schizofrenie aan te pakken (12) (**Tabel 1**). Een aantal van deze programma's zullen hieronder kort beschreven worden.

NET (13) combineert individuele cognitieve training op computer met wekelijkse groepsessies voor sociale informatieverwerking en programma's gericht op werk. De cognitieve training bestaat uit een aantal computergestuurde cognitieve oefeningen die toegespitst zijn op volgehouden aandacht en vervolgens op verdeelde en verschuivende aandacht. De oefeningen worden daarna gericht op werkgeheugen en episodisch geheugen en op probleemoplossing. De oefeningen starten bij een moeilijkheidsgraad die voor elke patiënt individueel bepaald wordt. Naarmate de prestatie van de patiënt verbetert, wordt de moeilijkheidsgraad van de taak opgevoerd. In verscheidene studies werd aangetoond dat NET in combinatie met werktherapie leidt tot verbeteringen in werkgeheugen, executief functioneren en emotieherkenning (13). Deze effecten bleken te generaliseren naar de werkprestatie, zoals gemeten door aantal uren gewerkt en verdiend loon (14).

De *Auditory Training* (15) is een programma waarin, meer dan in het NET-programma, de nadruk wordt gelegd op sensorische processen. Het programma bestaat uit een set gecomputeriseerde oefeningen ontwikkeld om snelheid en accuraatheid van auditieve informatieverwerking te verbeteren. De rationale hierbij is dat de hersenen eerst precieze en betrouwbare neurale responsen moet genereren die de frequentie, timing en complexe sequentiële relaties tussen klanken representeren, om verbale informatie te kunnen begrijpen en onthouden. De moeilijkheidsgraad van de oefeningen wordt continu aangepast, zodat de deelnemers constant ongeveer 85% juiste antwoorden geven. De stimuli die in de verschillende oefeningen gebruikt worden, refereren steeds aan bepaalde aspecten van de akoestische organisatie van spraak. In de eerste fasen van de training worden de auditieve stimuli sterk uitvergoet/overdreven, maar dit wordt gaandeweg aangepast, zodat de auditieve stimuli in de laatste fasen van de training een realistische representatie zijn van dagdagelijkse spraak. In elke trainingssessie werkt een deelnemer aan 4 van de 6 mogelijke oefeningen. Aan elke oefening wordt een kwartier besteed.

Restauratief/ compensatorisch	Top-down	Bottom-up	Drill and practice	Strategy coaching	Individueel aangepast?
restauratief	ja	ja	ja	ja	Nee
restauratief	Ja	Ja	Ja	Ja	ja
restauratief	Nee	Ja	Ja	Nee	ja
restauratief	Ja	Ja	Ja	Ja	nee
restauratief	Ja	Nee	Nee	Ja	ja
restauratief	Nee	Ja	Ja	Nee	ja
restauratief	Ja	Ja	Ja	Ja	nee
compensatorisch	Nee	Nee	Nee	Nee	ja
restauratief/ compensatorisch	Nee	Ja	Ja	Ja	ja
restauratief	Nee	Nee	Ja	Ja	nee
restauratief	Nee	Ja	Ja	Ja	nee
restauratief	Nee	Ja	Ja	Ja	nee
restauratief	Ja	Nee	Nee	Ja	nee
restauratief	Ja	Ja	Ja	Ja	ja
Restauratief	Nee	Ja	Ja	Nee	nee

In een eerste oefening moeten de deelnemers steeds moeilijker te detecteren 'frequency modulation sweeps' onderscheiden in auditieve signalen. Oefening 2 traint het verwerken van moeilijk te onderscheiden fonemen. In oefeningen 3 en 4 moeten steeds langere reeksen open en gesloten lettergrepen geïdentificeerd worden. Deze eerste 4 oefeningen hebben tot doel de deelnemers te leren auditieve informatie efficiënter te verwerken en doen ook sterk beroep op het werkgeheugen. Oefening 5, waarin deelnemers naar een reeks verbale instructies luisteren en die vervolgens uitvoeren, doet zowel beroep op het werkgeheugen als op verbaal leren. Oefening 6 tenslotte confronteert de deelnemers met korte conversaties waarvan steeds kleinere details moeten worden onthouden. Deelnemers aan deze training krijgen 5 dagen per week 1u training per dag en dit gedurende 10 weken. De eerste resultaten bekomen met deze interventie zijn erg veelbelovend. Zo rapporteerden Fisher e.a. (16) sterke verbeteringen in verbaal leren en geheugen (cohen's d respectievelijk 0.86 en 0.89) bij patiënten met schizofrenie. De effecten waren na 6 maanden nog steeds aanwezig.

Cognitive Remediation Therapy (CRT, 17): dit programma bestaat uit drie modules:

- Cognitieve flexibiliteit.
- Werkgeheugen: vereist dat een persoon 2 sets informatie bijhoudt en bepaalde operaties uitvoert op de bijgehouden informatie.
- Planning: de deelnemer moet een aantal bewegingen plannen die tot een bepaald doel leiden. In deze module ligt de nadruk op het organiseren van informatie en het bepalen van tussendoelen.

Bij elke taak in elke module worden in het begin informatieverwerkingsstrategieën opgenomen die dan met de therapeut worden besproken en vervolgens samen met de therapeut worden ingeoeffend, eerst expliciet, later impliciet. De moeilijkheidsgraad van de taken wordt gradueel verhoogd.

Zowel bij eerste-episode-patiënten als bij meer chronische patiënten met schizofrenie blijkt CRT effectief (18). De effecten van CRT zouden bovendien bewaard blijven doorheen de tijd (19).

Cognitive enhancement Therapy (CET) (20): CET is een psychosociaal revalidatieprogramma voor volwassen patiënten met schizofrenie. Alle patiënten worden eerst geëvalueerd met een neuropsychologische

testbatterij om hun cognitieve deficits in kaart te brengen. Vervolgens wordt gestart met het CET-onderdeel gericht op het verbeteren van de niet-sociale cognitie. Patiënten worden in paren onderverdeeld en elk paar werkt samen aan gecomputeriseerde oefeningen met betrekking tot aandacht, geheugen en het oplossen van problemen. De moeilijkheidsgraad van de taken wordt aangepast aan de mogelijkheden van de patiënt. Na 3 maanden worden 3 à 4 patiëntparen samengevoegd en die 6 tot 8 patiënten werken samen nog eens 3 maanden aan de gecomputeriseerde oefeningen. Tijdens deze 6 maanden worden er wekelijks twee sessies van 1u à 1,5uur voorzien. Na deze 6 maanden wordt gestart met het tweede onderdeel van CET, met name het verbeteren van sociale cognitie aan de hand van gestructureerde groepsessies die gedurende 56 weken worden aangeboden in de vorm van wekelijkse sessies van 1,5u. Elke sessie begint met de bespreking van de huiswerkopdracht (30 min) die gebaseerd is op het psycho-educatieve onderdeel van de voorafgaande sessie, gevolgd door een nieuwe 15 min durend psycho-educatieve uiteenzetting. De resterende 45 min werken patiëntparen als een team aan sociaal cognitieve taken.

Cogpack (21) is een gecomputeriseerd cognitief trainingsprogramma dat bestaat uit 64 oefeningen waaronder visuomotorische vaardigheden, executief functioneren, aandacht en geheugen. Er zijn oefentaken beschikbaar die aan de eigenlijke training voorafgaan en zo de taak verduidelijken en de kansen op foutloos leren doen toenemen. De foutenlast wordt eveneens verminderd door de mogelijkheid om het moeilijkheidsniveau van de taak aan te passen en zo de vaardigheden van het individu en de taakvereisten in balans te brengen. Na elk antwoord wordt er onmiddellijk visuele en auditieve feedback gegeven. In sommige oefeningen wordt ook de mogelijkheid geboden om fouten dadelijk na een reeks antwoorden te corrigeren.

Metacognitive training (22): het metacognitieve trainingsprogramma omvat 8 modules waarin veel voorkomende denkfouten en een eenzijdige manier van problemen oplossen op een speelse manier aan bod komen. Elke module start met psycho-educatieve elementen en met alledaagse voorbeelden van de denkstijl die in de module behandeld zal worden. De feilbaarheid van de menselijke cognitie wordt besproken en geïllustreerd aan de hand van een aantal voorbeelden. Vervolgens worden pathologische vormen van elke denkstijl geïllustreerd en wordt uitgelegd hoe dit

aanleiding kan geven tot problemen in het dagelijks leven en waanvorming. Dit wordt opnieuw geïllustreerd aan de hand van voorbeelden en eventueel eigen ervaringen van de deelnemers. Hierbij wordt aandacht besteed aan disfunctionele copingstrategieën en manieren om deze te vervangen door meer helpende copingstrategieën. De denkstijlen die in de verschillende modules behandeld worden, zijn vertekeningen bij het attribueren, overhaaste conclusies, vasthouden aan overtuigingen bij confrontatie met informatie die de overtuiging tegenspreekt, beperkt inlevingsvermogen, verhoogde zekerheid bij geheugenfouten en depressogene denkhema's. De modules worden behandeld in groepsessies van 45 min à 60 min. Alle informatie, inclusief de modules in het Nederlands en Frans, zijn terug te vinden via http://clinical-neuropsychology.de/metacognitive_training-psychosis.html.

De best bestudeerde groepsbenadering van CR is *de Integrated Psychological Therapy* (IPT, 23-25). Deze benadering integreert neurocognitieve, sociaal-cognitieve en psychosociale revalidatie in een programma bestaande uit 5 modules. De eerste module is specifiek gericht op het remediëren van cognitieve deficits. In de twee daaropvolgende modules concentreert men zich vooral op cognitie in een sociale context (sociale perceptie en verbale communicatie). Tijdens de laatste twee modules worden sociale vaardigheden en het oplossen van interpersoonlijke problemen getraind. De training gebeurt doorgaans 2 à 3 keer per week in groepjes van 5 à 7 personen. Een sessie neemt 30 min à 60 min in beslag. Het IPT CR-programma is het meest gebruikte en best bestudeerde CR-programma dat veelbelovende resultaten opleverde. Niet alle modules zijn echter beschikbaar in het Frans of Nederlands.

Naast cognitieve beperkingen komt ook verminderd ziekte-inzicht voor bij het merendeel van de patiënten met schizofrene psychose (26). Verminderd ziekte-inzicht blijkt gerelateerd te zijn aan minder goede therapietrouw (27) en andere belangrijke ziektevariabelen en uitkomsten, zoals meer symptomen (28) en opnames (29), wordt in neuropsychologische modellen over dit concept in verband gebracht met cognitieve functiestoornissen die het voor patiënten moeilijk maken om aan zelfreflectie te doen. Het Reflexprogramma voor psychose is een remediëringsprogramma dat specifiek gericht is op het verbeteren van het ziekte-inzicht van patiënten met schizofrenie. Het programma bestaat uit

12 sessies ingedeeld in drie modules, namelijk 'omgaan met stigma', 'jij en je levensloop' en 'jij in het hier en nu'. In het programma wordt eerst aandacht besteed aan stigma en hoe daarmee om te gaan. Daarnaast wordt ook het innemen van het perspectief van een ander bij het nadenken over jezelf geoefend. Hierbij wordt rekening gehouden met de cognitieve beperkingen van de doelgroep die men tracht te compenseren door het aanbieden van gestructureerde oefeningen. Reflex wordt in groep aangeboden, wat het mogelijk maakt om tijdens de sessies kennis te maken met het perspectief van de ander (30).

5. Werkt cognitieve remediëring?

Het voorbije decennium werden er verscheidene meta-analyses gepubliceerd (voor een overzicht: 31, 6) waarin de effectiviteit van CR bij patiënten met schizofrenie bestudeerd werd. Enkel in de meta-analyse van Pilling et al. (32) werd geconcludeerd dat CR geen positief effect heeft op aandacht, verbaal geheugen, visueel geheugen, plannen en cognitieve flexibiliteit en werd bijgevolg gesteld dat CR niet aanbevolen kon worden voor de klinische praktijk.

Alle andere gepubliceerde meta-analyses bevestigen de effectiviteit van CR voor het verbeteren van de prestatie op de cognitieve uitkomsten waarop deze programma's zich toespitsen. Een aantal meta-analyses (bv. 33, 11, 34) tonen bovendien aan dat CR niet enkel een duidelijk effect heeft op het cognitief functioneren, maar dat CR ook voor matige verbeteringen in functioneren zorgt en ook een klein effect heeft op symptomatologie.

De meest uitgebreide meta-analyse die momenteel beschikbaar is, is de meta-analyse van Wykes e.a. (34) die de gegevens van 40 studies over in totaal 2104 patiënten samenbrengt. Uit deze meta-analyse blijkt dat CR leidt tot matige verbeteringen in cognitieve uitkomst (Cohen's $d = 0.45$, 95% betrouwbaarheidsinterval = 0.31 tot 0.59) en functioneren ($d = 0.42$, 95% betrouwbaarheidsinterval = 0.22 tot 0.62). Het effect van CR op symptomatologie was klein ($d = 0.18$, 95% betrouwbaarheidsinterval = 0.034 tot 0.32) en verdween bij follow-up. De meta-analyse van Wykes is bovendien interessant omdat de invloed van de methodologische eigenschappen van de CR-studies op de geobserveerde resultaten werd nagegaan. Zo werden o.a. behandelkenmerken zoals duur van de CR, het al dan niet via computer aanbieden van de CR, integratie van CR in een

ruimer rehabilitatieprogramma, nadruk op compensatorische dan wel op restauratieve processen enz. in deze meta-analyse geëvalueerd. Geen van deze behandelkenmerken bleek geassocieerd te zijn met cognitieve uitkomst. Wel was CR meer effectief bij patiënten die klinisch stabiel waren. Het effect van CR op het functioneren was significant groter wanneer CR deel uitmaakte van een ruimer rehabilitatieprogramma en de effecten waren veel groter wanneer strategische CR gecombineerd werd met ruimere rehabilitatie-aanbod. De methodologische sterkte van de studies had geen invloed op de geobserveerde effecten.

5.1. Cognitieve remediëring bij eerste-episode patiënten

De meeste gegevens over cognitieve beperkingen en cognitieve remediëring hebben betrekking op volwassen, chronische patiënten. Over de effectiviteit van CR in de eerste stadia van schizofrenie daarentegen is veel minder geweten. Nochtans wordt de eerste fase van schizofrene psychose gezien als een kritische periode waarin het verdere verloop van de ziekte bepaald wordt, omdat neurale plasticiteit in die periode een sterke pathoplastische rol zou spelen (35, 36). De achteruitgang in het cognitief functioneren treedt voornamelijk op tijdens de eerste decade van de aandoening. Patiënten met schizofrenie die zich in de eerste fase van de ziekte bevinden, presteren 0,3 tot 1 standaarddeviatie beter op neurocognitieve tests dan chronische patiënten (37-39). Jonge patiënten met schizofrenie bevinden zich bovendien in een kritische fase wat hun sociale en beroepsmatige ontwikkeling betreft. Vermits cognitieve deficits de functionele uitkomst van patiënten sterker negatief beïnvloeden dan klinische symptomen (40, 5), lijkt het remediëren van cognitieve deficits in de eerste ziektefase zeker aangewezen.

In de review van Barlati e.a. (12) worden 7 gerandomiseerde gecontroleerde studies besproken waarin de effectiviteit van CR bij eerste-episode patiënten bestudeerd werd. In 2 studies van Ueland en Rund (41, 42) werd nagegaan hoe het combineren van CR met psycho-educatie het cognitief en psychosociaal functioneren en de klinische toestand beïnvloedde bij adolescenten (tussen 12 en 18 jaar oud) met een psychose. De patiënten kregen ofwel enkel psycho-educatie ofwel werd de psycho-educatie gecombineerd met CR die gedeeltelijk gebaseerd was op het IPT-programma en in totaal 30 uur in beslag nam. In de eerste studie (41) traden er in beide patiëntgroepen ver-

gelijkbare verbeteringen op. In een tweede studie van deze onderzoeksgroep (42) met hetzelfde proefopzet werden beide behandelgroepen een jaar na ontslag vergeleken. In beide groepen traden opnieuw vergelijkbare verbeteringen in cognitief functioneren op. Enkel in een taak die vroege visuele informatieverwerking meet, bleek een sterkere verbetering op te treden bij patiënten die naast psycho-educatie ook CR kregen. In beide studies waren de groepen echter diagnostisch niet zuiver (naast psychotische patiënten werden bv. ook een beperkt aantal patiënten met depressie of een bipolaire aandoening geïnccludeerd) en werd medicatie niet gecontroleerd.

Wykes e.a. (43) gingen de effectiviteit van CRT na bij patiënten met schizofrenie ($n = 40$) die jonger dan 19 waren bij het ontstaan van de psychose en bij inclusie in de studie minder dan 3 jaar ziek waren. 21 patiënten kregen gedurende 3 maanden CRT met een gemiddelde frequentie van 3 sessies per week, de overige 19 patiënten kregen de gebruikelijke standaardbehandeling. Drie en zes maanden na aanvang van de studie werden cognitie, symptomatologie, functioneren, levenskwaliteit en zelfrespect geëvalueerd. Enkel wat de *Wisconsin Card Sorting Test* betreft, bleken patiënten uit de CR-groep het beter te doen dan de patiënten die een standaardbehandeling kregen. Barlati e.a. (12) stellen dat de studie van Wykes e.a. (43) weliswaar relevant is maar niet als beslissend kan worden beschouwd, door de eerder kleine steekproef en de bekende gevoeligheid van de WCST voor oefeneffecten.

In een reeks studies gingen Eack e.a. de mogelijke invloed van CET op een aantal uitkomstmaten en op de morfologie van de hersenen na. In al deze studies bestaat de CR uit 60 uur training aan de computer en 45 wekelijkse sessies van 1,5 uur met betrekking tot sociale cognitie. Patiënten werden ofwel in de CET-groep ofwel in de *'Enriched Supportive Therapy (EST)'* groep ondergebracht. In een eerste studie (44) bleken patiënten uit de CET-groep na een jaar significant beter te presteren in een test voor sociale cognitie dan patiënten uit de EST-groep. Deze resultaten worden bevestigd in een daaropvolgende grotere studie (45) waarin patiënten gedurende twee jaar gevolgd worden. Na een behandeling van 2 jaar bleken cognitieve stijl, sociaal functioneren, sociale aanpassing, en symptomatologie significant beter in de CET-groep dan in de EST-groep. Deze positieve effecten bleven grotendeels behouden in de CET-groep bij evaluatie een jaar na het einde van de behandeling (46).

Sommige verschillen tussen de beide behandelgroepen waren op dat moment echter niet meer significant, omdat de EST-groep na het beëindigen van de behandeling nog verder verbeterd was. Deze resultaten wijzen er dan ook op dat de positieve effecten van CET grotendeels bewaard blijven een jaar na het beëindigen van de behandeling en dat patiënten uit de EST-groep ook na het beëindigen van hun behandeling nog vooruitgang kunnen maken op het vlak van sociaal functioneren. De neurobiologische correlaten van de effecten van CET werden onderzocht in een structurele MRI-studie (47). De resultaten van deze studie geven aan dat cognitieve remedieering ertoe kan bijdragen dat het volume grijze stof in de linker hippocampus, parahippocampus en fusiforme gyrus behouden blijft en daarnaast een toename van het volume grijze stof in de linker amygdala zou kunnen bevorderen.

Vermits de cognitieve deficits van eerste-episodepatiënten nog minder sterk uitgesproken zijn dan deze van meer chronische patiënten en eerste-episodepatiënten bovendien mogelijk nog geen lange periode hebben doorgemaakt waarin ze kansen gemist hebben om bepaalde vaardigheden te verwerven, is het niet ondenkbaar dat CR bij eerste-episodepatiënten meer effectief zou kunnen zijn dan bij meer chronische patiënten. Die mogelijkheid werd bestudeerd door Bowie et al (48). Deze auteurs boden twee patiëntgroepen CR aan die bestond uit gecomputeriseerde oefeningen, het monitoren van strategieën en methoden om de transitie van aangeleerde vaardigheden te vertalen naar het dagelijks leven. Eén patiëntgroep bestond uit chronische patiënten met schizofrenie (n = 27) met een ziekte duur van minstens 15 jaar. De tweede patiëntengroep bestond uit mensen (n = 12) in een vroege fase van de aandoening met een ziekte duur van minder dan 5 jaar. De niet-chronische patiënten verbeterden significant meer op het vlak van verwerkingssnelheid, executief functioneren, aanpassingsvermogen en werkvaardigheden dan de patiënten uit de chronische groep. Bowie e.a. (48) concluderen dat cognitieve beperkingen zowel in de eerste fase van schizofrenie als in de chronische fase behandeld kunnen worden, maar dat de voordelen van CR meer uitgesproken zijn wanneer dit kort na het ontstaan van schizofrenie wordt aangeboden. Worden de cognitieve problemen van patiënten met schizofrenie snel na het ontstaan van de aandoening behandeld, dan kan dit niet alleen tot cognitieve verbeteringen leiden maar ook belangrijke functionele voordelen opleveren.

5.2. Cognitieve remedieering in de prodromale fase

Het effect van CR in de prodromale fase kwam slechts in een drietal studies aan bod. In een studie van Rauchensteiner e.a. (49) werd het effect van Cogpack bestudeerd in twee patiëntgroepen. Enerzijds een groep 'prodromale patiënten' (N = 10, gemiddelde leeftijd 27.2 jaar), anderzijds een groep patiënten met schizofrene psychose (N = 16, gemiddelde leeftijd 30.1 jaar). Het cognitief functioneren werd geëvalueerd voor en na het doorlopen van 10 cogpack-trainingssessies. De prestatie van de prodromale groep in verschillende cognitieve taken verbeterde significant terwijl dit niet het geval was bij patiënten gediagnosticeerd met schizofrene psychose. Rauchensteiner e.a. (49) halen wel een aantal beperkingen van de studie aan die de generaliseerbaarheid van de bevindingen verhinderen, zoals het feit dat het gaat om een observationele studie, de beperkte omvang van de steekproef, de beperkte duur van de cogpack-training, effecten van symptomatologie en/of medicatie kunnen niet geïsoleerd worden enz.

Urban e.a. (50) gingen de kortetermijntoekomst van CR na bij adolescenten met een psychotische aandoening en adolescenten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een psychose. Uit de resultaten bleek dat executief functioneren en redeneervermogen na de CR sterk verbeterd waren. Het effect van een geïntegreerde psychologische interventie (IPI) op het ontstaan van een psychotische aandoening bij adolescenten in de vroege prodromale fase werd bestudeerd in een multicentrische, prospectieve, gerandomiseerde studie met parallelle groepen van Bechdolf e.a. (51). De incidentie van het ontstaan van subklinische psychotische symptomen, psychose, of schizofrenie/schizofreniforme aandoening was significant lager in de patiëntgroep behandeld met IPI dan in de patiëntgroep die ondersteunende counseling kreeg tijdens de behandelperiode van een jaar.

Op basis van de beschikbare gegevens concluderen Barlati e.a. (12) dat het zinvol is CR aan te bieden aan jonge eerste-episodepatiënten en dat CR mogelijk een belangrijk onderdeel van vroege interventieprogramma's zou moeten zijn.

6. Predictoren van goede respons op cognitieve remedieering

CR leidt niet voor alle patiënten met schizofrenie tot verbeteringen in het functioneren. In een aantal studies trachtte men

dan ook na te gaan of er een verband kon worden gevonden tussen bepaalde patiëntkenmerken (demografische kenmerken, cognitieve factoren, ziektekenmerken) en de respons op CR.

Zo gingen Fiszdon e.a. (52) in een steekproef van 58 patiënten met schizofrenie of een schizo-affectieve stoornis na welke variabelen een goede respons op CR voorspelden. Een goede respons werd daarbij omschreven als een normalisatie van de prestatie op een ingeoefende geheugentaak waarbij normalisatie werd gedefinieerd als een prestatie binnen 1 STD van gezonde controlepersonen. 43% van de patiënten slaagden erin hun cognitieve prestatie te normaliseren. Een betere prestatie op volgehouden aandacht (gemeten aan de hand van de CPT) en onmiddellijk verbaal geheugen (gemeten door middel van WAIS *digit span*) vergrootte de kans op normalisatie van de prestatie op de getrainde geheugentaak, terwijl hogere vijandigheid (*PANSS hostility item*) en een langere tijdsperiode tussen het beëindigen van de CR en de evaluatie van de prestatie de kans op normalisatie verminderen. Fiszdon e.a. concluderen dat niet alleen cognitieve factoren, maar ook motivationele factoren en eigenschappen van het trainingsprogramma de uitkomst van CR beïnvloeden.

Medalia en Richardson (53) kwamen tot vergelijkbare conclusies. Uit hun onderzoek bleek dat ziektegerelateerde factoren, zoals diagnose en symptoomprofiel, niet differentieerden tussen patiënten die verbeterden door CR en patiënten die niet verbeterden. De motivatie van de patiënt voor het CR-programma en de 'werkstijl' van de patiënt bij aanvang van de CR bleken wel bepalend voor de kans op een succesvolle cognitieve remedieering. Ook de intensiteit van de CR, de ervaring van de clinicus en het soort CR-programma blijken de uitkomst van CR te kunnen beïnvloeden.

CR die zich richt op het aanleren van compensatorische strategieën zouden het iets beter doen (zij het dan niet significant beter) dan CR die beroep doet op 'drill and practice' (54). Kurtz e.a. (55) tonen bv. aan dat strategische CR, die patiënten ertoe aanzet hun coderingstechnieken verbaal uit te werken, het geheugen kan verbeteren tot een niveau dat vergelijkbaar is met dat van gezonde controlepersonen. In de meta-analyses van Suslow e.a. (56) en Twamley e.a. (55) wordt gerapporteerd dat CR die gebruik maakt van computergestuurde remedieering in het algemeen tot grotere effectgroottes leidt dan CR die werkt op basis van groepsgesprekken of pen-en-papier technieken.

Kurtz e.a. (57) onderzochten de samenhang tussen gekristalliseerde verbale vaardigheid, volgehouden auditieve aandacht, werkgeheugen, verbaal leren en geheugen, probleemoplossing, negatieve symptomen op de PANSS, intensiteit en duur van CR en de mate van verandering in dagelijkse vaardigheden na een computergestuurd CR-programma van 1 jaar. Dit CR-programma maakte deel uit van een intensief revalidatieprogramma voor 36 ambulante patiënten met schizofrenie of een schizo-affectieve stoornis. Auditieve aandacht en werkgeheugen bleken de beste predictoren van verbetering door CR.

Ook Vita e.a. (58) trachtten de factoren te identificeren die leiden tot een succesvolle CR. In een steekproef van 56 patiënten met schizofrenie die gedurende 6 maanden een CR-programma volgden, bleek een lagere inname van antipsychotica bij baseline cognitieve verbetering te voorspellen. Lagere inname van antipsychotica, beter neurocognitief functioneren, ernst van bepaalde symptomen bleken predictief voor cognitieve normalisatie na CR. Functionele vooruitgang werd voorspeld door een jongere leeftijd en aard van de CR.

7. Neuroimaging en cognitieve remediëring

In een aantal studies werd het effect van CR op neurobiologische indices nagegaan aan de hand van structurele en functionele neuroimaging.

Wexler e.a. (59) trainden het verbaal werkgeheugen van 8 gestabiliseerde ambulante schizofrene patiënten in een CR-programma van 10 weken. Drie patiënten vertoonden een substantiële verbetering terwijl er bij de 5 andere patiënten weinig verbetering werd geobserveerd. Een verbetering in het verbaal geheugen bleek geassocieerd te zijn met een toegenomen activiteit in de linker inferieure frontale cortex.

In een fmri-studie van Wykes e.a. (60) bleken patiënten (N = 6) die met intensieve *Cognitive Remediation Therapy* (CRT, 17) behandeld werden een toegenomen activiteit in de rechter inferieure frontale gyrus en de rechter en linker occipitale kwab te vertonen in vergelijking met gezonde controlepersonen (N = 6) waarbij de activiteit in deze hersengebieden afnam.

Penades e.a. (61) rapporteerden dat het patroon van hersenactiviteit significante veranderingen vertoonde bij patiënten die CRT volgden in de zin dat het evolueerde

naar een patroon dat geobserveerd werd bij gezonde controlepersonen.

In een gerandomiseerde studie van Subramariam e.a. (62) werden patiënten ofwel toegewezen aan een CR-conditie (N = 16) ofwel aan een controleconditie waarin patiënten computerspelletjes speelden (N = 15). Uit de resultaten bleek dat patiënten uit de CRT-groep na de training beter presteerden op een *reality monitoring*-taak waarbij de patiënten moesten aangeven of één van beide elementen van een woordpaar in een eerdere fase door henzelf gegenereerd was dan wel door de proefleider was aangeboden. Tijdens de uitvoering van de taak bleek er na CR een significante toename van de activiteit in de mediale PFC op te treden. Er bleek een beduidende associatie te bestaan tussen het niveau van activering en de prestatie op de *reality monitoring task*. Een hogere graan van activiteit in de mediale PFC aan het einde van de CRT bleek bovendien geassocieerd te zijn met een beter sociaal functioneren 6 maanden na het beëindigen van de CRT.

De mogelijke invloed van CR op de afname van grijze stof die tijdens het ziekteproces optreedt, werd onderzocht door Eack e.a. (47). Deze onderzoekers bestudeerden 53 gestabiliseerde ambulante patiënten tijdens de eerste 8 jaar na hun eerste psychotische episode. Patiënten werden ofwel behandeld met CET (de experimentele groep) ofwel met actieve ondersteunende therapie (de controlegroep) en ondergingen gedurende de 2 jaar durende studie jaarlijks een structurele MRI. In de controlegroep nam het volume grijze stof progressief af in de fusiforme en hippocampale gyrus, terwijl het volume grijze stof in deze hersengebieden bewaard bleef in de experimentele groep. In de experimentele groep nam bovendien het volume grijze stof significant toe in de linker amygdala. Deze effecten waren het sterkst bij follow-up na 2 jaar en de cognitieve verbeteringen waren significant gerelateerd aan de structurele veranderingen.

Adcock e.a. (63) stelden vast dat patiënten die het *Brain Training*-programma (15, zie hoger) krijgen een verhoogde waarde van het BDNF-serum vertonen na het doorlopen van het CR-programma.

8. De rol van antipsychotica bij de remediëring van cognitieve deficits

De eerste studies en meta-analyses over de invloed van antipsychotica op het cognitief functioneren van patiënten met schizofrenie, suggereerden dat antipsychotica

van de tweede generatie voor patiënten met schizofrenie meer neurocognitieve voordelen opleverden dan antipsychotica van de eerste generatie (64-66). Veel van deze studies vertoonden echter ernstige methodologische tekortkomingen, zoals kleine steekproefgrootte, korte behandelperiode, vergelijking met klassieke antipsychotica in hoge dosis aangeboden enz. Deze methodologische problemen werden aangepakt in de CATIE-studie waarin 817 patiënten met schizofrenie op gerandomiseerde wijze aan een behandelconditie werden toegewezen: 1 groep werd behandeld met een klassiek antipsychoticum, namelijk perphenazine, 4 andere groepen werden behandeld met antipsychotica van de tweede generatie (risperdal, olanzapine, quetiapine of ziprasidone) (67). Na twee maanden was het cognitief functioneren in de vijf behandelcondities vergelijkbaar. In alle behandelcondities was het cognitief functioneren van de patiënten verbeterd, maar de grootteorde van die verbetering was consistent met oefeneffecten die met de gebruikte testbatterij geobserveerd worden (67). Deze resultaten waren onverwacht en erg controversieel (68). Toch werden in gelijkaardige studies vergelijkbare resultaten geobserveerd. Zo werd in de *European Union First Episode Schizophrenia Trial* (EUFEST) de effectiviteit van open-labelbehandelingen met haldol (1-4mg/dag); amisulpride (200-800 mg/dag), olanzapine (5-20 mg/dag), quetiapine (200-750 mg/dag) of ziprasidone (40-160 mg/dag) vergeleken. Opnieuw bleek het cognitief functioneren in de verschillende behandelcondities niet significant te verschillen (ook niet bij patiënten die nooit eerder met antipsychotica behandeld waren). In alle groepen trad er een bescheiden verbetering op in het cognitief functioneren, die slechts iets sterker was dan wat men op basis van oefeneffecten verwachtte (69).

De gegevens die tot nu toe beschikbaar zijn, suggereren dat de antipsychotica die momenteel op de markt zijn een vergelijkbare, zeer beperkte invloed uitoefenen op het (neuro)cognitief functioneren van patiënten met schizofrenie.

9. Conclusie

Cognitieve beperkingen nemen een centrale plaats in binnen de schizofrene pathologie en blijken predictief te zijn voor diverse aspecten van functionele uitkomst. Farmacologisch blijken deze cognitieve beperkingen slechts in beperkte mate te kunnen worden geredieerd. Deze situatie stimuleerden het onderzoek naar niet-farmacologische mogelijkheden om

deze beperkingen te remediëren. Dit resulteerde in de ontwikkeling van tal van cognitieve remediëringsprogramma's, waarbij de *Integrated Psychological Therapy* (IPT) van Brenner e.a. (23) tot nu toe de meest gebruikte en best bestudeerde is.

In onderzoek werd de werkzaamheid van CR-programma's regelmatig aangetoond en in een meta-analyse van Wykes e.a. (34) werd een gemiddelde effectgrootte van 0.45 (95% betrouwbaarheidsinterval: 0.31 tot 0.59) gerapporteerd. CR-programma's verbeteren het cognitief functioneren gemiddeld dus met een halve standaarddeviatie daar waar een medicamenteuze behandeling niet tot significante cognitieve verbeteringen leidt.

Ondanks de positieve resultaten betreffende de werkzaamheid van CR wordt CR in België niet systematisch of op grote schaal aangeboden aan patiënten met schizofrenie (al zijn er hier en daar wel centra waar initiatieven rond cognitieve training worden genomen).

De beperkte implementatie van CR heeft zeker gedeeltelijk te maken met de grote verscheidenheid aan CR-programma's, het gegeven dat veel van deze programma's nog volop in ontwikkeling zijn en vaak niet of slechts gedeeltelijk beschikbaar zijn in het Frans of Nederlands. Daarnaast staat ook het ontbreken van een kader waarbinnen cognitieve remediëring in de klinische praktijk kan worden uitgebouwd, een meer algemene toepassing ervan in de weg. Cognitieve remediëring is immers vrij tijdsintensief en kan bijgevolg moeilijk ingang vinden indien er geen middelen voor worden vrijgemaakt. De toenemende vermaatschappelijking van de zorg doet ook de vraag rijzen naar de meest aangewezen manier om cognitieve remediëring aan te bieden binnen die zorgcontext. De meeste CR-programma's zijn immers vrij intensief en vereisen vaak dat patiënten meermaals per week deelnemen aan – al dan niet gecomputeriseerde – oefensessies (hetgeen een aanzienlijke inspanning zal vragen van patiënten, zeker als ze niet gehospitaliseerd zijn).

Om cognitieve remediëringsprogramma's meer systematisch te implementeren in de Belgische zorgcontext zijn er aanpassingen nodig van het zorgaanbod, zodat alle patiënten die baat kunnen hebben bij het volgen van een dergelijk programma er ook toegang toe kunnen krijgen.

Het negeren van de evoluties binnen het domein van de cognitieve remediëring en

de positieve resultaten die ermee bekomen worden, is in ieder geval geen optie. Alternatieve behandel mogelijkheden zijn momenteel immers niet beschikbaar en CR kan dan ook een belangrijke rol spelen in het kader van zowel maatschappelijke als beroepsmatige re-integratie. Voor beide vormen van integratie is immers een bepaald niveau van cognitief functioneren noodzakelijk. Om patiënten de mogelijkheid te bieden gebruik te maken van CR, verdient het aanbeveling inspanningen te leveren om de kennis over en het gebruik van CR bij psychose te verspreiden en te stimuleren (met name in ambulante settings, zodat CR meer algemeen ingang vindt in bijvoorbeeld CGG's). Programma's zoals Cogpack, Reflex en Metacognitive training zijn beschikbaar in België en worden nu al hier en daar met succes geïmplementeerd. Een meer systematische implementatie van deze programma's en het verruimen van de kennis over cognitieve remediëring via opleiding en onderzoek kan de patiënt enkel ten goede komen. Dat het wel degelijk mogelijk is een breed netwerk uit te bouwen waarbinnen CR toegankelijk wordt voor patiënten met psychotische aandoeningen, blijkt o.a. in Frankrijk waar de *Association Franco-phonie de Remédiation Cognitive* (AFRC, <https://wiki-afrc.org/afrc:accueil>) het onderzoek, de ontwikkeling en de verspreiding van CR met succes verspreidt.

Referenties

1. Nuechterlein K, Green M, Kern R, Baade L, Barch D, Cohen J, et al. American Journal of psychiatry 2008;165:203-2013.
2. Barch D, Carter C, Arnsten A, Buchanan R, Cohen J, Geyer M, et al. Selecting paradigms from cognitive neuroscience for translation into use in clinical trials: proceedings of the third CNTRICS meeting. Schizophrenia Bulletin 2009;35:109-14.
3. Couture S, Penn D, Roberts D. The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. Schizophrenia Bulletin 2006;32(Suppl.1):S44-S63.
4. Green M, Kern R, Braff D, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? Schizophrenia Bulletin 2000;26:119-36.
5. Green M, Kern R, Heaton R. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for

MATRICES. Schizophrenia Research 2004;72:41-51.

6. Kurtz M. Cognitive remediation for schizophrenia: current status, biological correlates and predictors of response. Expert review of Neurotherapeutics 2012;12:813-21.
7. Medalia A, Saperstein A. Does cognitive remediation for schizophrenia improve functional outcome? Current Opinion in Psychiatry 2013;26:151-7.
8. Bruel-Jungeman E, Davis S, Laroche S. Brain plasticity mechanisms and memory: a party of four. Neuroscientist 2007;13:492-505.
9. Kleim J, Barbay S, Nudo R. Functional reorganization of the rat motor cortex following motor skill learning. Journal of Neurophysiology 1998;80:3321-5.
10. Eack M. Cognitive remediation: a new generation of psychosocial interventions in people with schizophrenia. Social Work & Society 2012;57:235-46.
11. McGurk S, Twamley E, Sitzer D, McHugo G, Mueser K. A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. American Journal of psychiatry 2007; 164:1791-1802.
12. Barlati S, De Peri L, Deste G, Fusar-Poli P, Vita A. Cognitive remediation in the early course of schizophrenia: a critical review. Current Pharmaceutical design 2012;18:534-41.
13. Bell M, Bryson G, Greig T, Corcoran C, Wexler B. Neurocognitive enhancement therapy with work therapy: effects on neuropsychological test performance. Archives of General Psychiatry 2001;38:763-8.
14. Bell M, Zito W, Greig T, Wexler B. Neurocognitive enhancement therapy with vocational services: work outcomes at two-year follow-up. Schizophrenia research 2008; 105: 18-29.
15. Fisher M, Holland C, Merzenich M, Vinogradov S. Using neuroplasticity-based auditory training to improve verbal memory in schizophrenia. American Journal of Psychiatry 2009;166:805-11.
16. Fisher M, Holland C. Neuroplasticity-based cognitive training in schizophrenia: an interim report on the effects 6 months later. Schizophrenia Bulletin 2010;36:869-79.
17. Delahunty A, Reeder C, Wykes T, Morice R, Newton E. Revised Cognitive Remediation Therapy Manual, Institute of Psychiatry, London, UK. 2002.
18. Wykes T, Reeder C, Landau S, Matthiasson P, Haworth E, Hutchinson C. Does age matter? Effects of cognitive rehabilitation across the age span. Schizophrenia Research 2009;113:252-8.
19. Wykes T, Reeder C, Williams C, Corner J, Rice C, Everitt B. Are the effects of cognitive remediation therapy (CRT) durable? Results from an exploratory trial in schizophrenia. Schizophrenia Research 2003;61:163-74.
20. Hogarty G, Greenwald D. Cognitive Enhancement Therapy : the training manual. University of Pittsburg Medical center. 2006. <http://www.cognitiveenhancementtherapy.com>.
21. Marker K. Cogpack. The cognitive training package manual. Marker Software, Heidelberg, Germany. 1987-2007. <http://www.markersoftware.com>.
22. Moritz S, Woodward T, Burlon M. Metacognitive skill training for patients with schizophrenia (MCT) Manual. Vanham Campus, Hamburg, Germany. 2005.
23. Brenner H, Roder V, Hodel B. Integrated psychological Therapy for schizophrenic patients. Hogrefe & Huber, Seattle, Wash, USA. 1994.
24. Roder V, Mueller R, Mueser K, Brenner H. Integrated psychological Therapy (IPT) for schizophrenia: is it effective? Schizophrenia Bulletin 2006;32(Suppl. 1):s81-s93.
25. Roder V, Mueller D. Integrated neurocognitive therapy (INT) for schizophrenia patients, University Psychiatric hospital,

- Bern, Switzerland. 2006.
26. Dam J. Insight in schizophrenia: a review. *Nordic Journal of psychiatry* 2006;60:114-20.
 27. Lincoln T, Lüllmann E, Rief W. Correlates and long-term consequences of poor insight in patients with schizophrenia. A systematic review. *Schizophrenia Bulletin* 2007;33:1324-42.
 28. Mintz A, Dobson K, Romney D. Insight in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research* 2003;61:75-88.
 29. Drake R, Dunn G, Tarrier N, Bentall R, Haddock G, Lewis S. Insight as a predictor of the outcome of first-episode non-affective psychosis in a prespective cohort study in England. *Journal of Clinical psychiatry* 2007;68:81-6.
 30. Pijnenborg M, Van der Gaag M, Bockting C, Van der Meer L, Aleman A. REFLEX, a social-cognitive Group treatment to improve insight in schizophrenia: study protocol of a multi-center RCT. *BMC Psychiatry* 2011;11:161.
 31. Barlati S, Deste G, De Peri L, Ariu C, Vita A. Cognitive remediation in schizophrenia: Current status and future perspectives. *Schizophrenia Research and Treatment*. 2013.
 32. Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, et al. Psychological treatment in schizophrenia: II. Meta-analyses of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation. *Psychological medicine* 2002;32:783-91.
 33. Twamley F, Jeste D, Bellack A. A review of cognitive training in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 2003;29:359-82.
 34. Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk S, Czobor P. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *American Journal of Psychiatry* 2011;168:472-85.
 35. McGorry P, Edwards J, Mihalopoulos C, Harrigan S, Jackson R. EPPIC – an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophrenia Bulletin* 1996;22:305-22.
 36. Keshavan M, Hogarty G. Brain maturational processes and delayed onset in schizophrenia. *Developmental Psychopathology* 1999;11:525-43.
 37. Bilder R, Goldman R, Robinson D, et al. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *American journal of psychiatry* 2000;157:549-59.
 38. Keefe R, Fenton W. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophrenia Bulletin* 2007;33:912-20.
 39. Hawkins K, Keefe R, Christensen B, et al. Neuropsychological course in the prodrome and first episode of psychosis: findings from the PRIME North America Double Blind Treatment Study. *Schizophrenia Research* 2008; 105:1-9.
 40. Bowie C, Leung WW, Reichenberg A, McClure M, Patterson T, Heaton R, Harvey P. Predicting schizophrenia patients' real-world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures. *Biological psychiatry* 2008; 63: 505-11.
 41. Ueland T, Rund B. A controlled randomized treatment study: the effects of a cognitive remediation program on adolescents with early onset psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2004;109:70-4.
 42. Ueland T, Rund B. Cognitive remediation for adolescents with early onset psychosis: a 1-year follow-up study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2005;11: 193-201.
 43. Wykes T, Newton E, Landau S, Rice C, Thomson N, Frangou S. Cognitive remediation therapy (CRT) for young early onset patients with schizophrenia: an exploratory randomized controlled trial. *Schizophrenia Research* 2007;94:221-30.
 44. Eack M, Hogarty G, Greenwald D, Hogarty S, Keshavan M. Cognitive enhancement therapy improves emotional intelligence in early course schizophrenia: preliminary effects. *Schizophrenia Research* 2007;89:308-11.
 45. Eack M, Greenwald D, Hogarty S, et al. Cognitive enhancement therapy for early-course schizophrenia: effects of a two-year randomized controlled trial. *Psychiatric Services* 2009;60:1468-76.
 46. Eack M, Greenwald D, Hogarty S, Keshavan M. One-year durability of the effects of cognitive enhancement therapy on functional outcome in early schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2010a;120:210-6.
 47. Eack S, Hogarty G, Cho R, et al. Neuroprotective effects of cognitive enhancement therapy against gray matter loss in early schizophrenia: results from a 2-year randomized controlled trial. *Archives of general psychiatry* 2010b;67:674-82.
 48. Bowie C, Grossman M, Gupta M, Oyewumi L, Harvey P. Cognitive remediation in schizophrenia: efficacy and effectiveness in patients with early versus long-term course of illness. *Early Intervention in Psychiatry* 2014;8:32-8.
 49. Rauchensteiner S, Kawohl W, Ozgurdal S, et al. Test-performance after cognitive training in persons at risk mental state of schizophrenia and patients with schizophrenia. *Psychiatry Research* 2011;185:334-9.
 50. Urben S, Pihet S, Jauguey L, Halfon O, Holzer L. Computer-assisted cognitive remediation in adolescents with psychosis or at risk for psychosis: a 6-month follow-up. *Acta Neuropsychiatrica* 2012;24:328-35.
 51. Bechdolf A, Wagner M, Ruhrmann S, et al. Preventing progression to first-episode psychosis in early initial prodromal states. *British Journal of Psychiatry* 2012;200:22-9.
 52. Fiszdon J, Cardenas A, Bryson G, Bell M. Predictors of remediation success on a trained memory task. *Journal of nervous and Mental disease* 2005;193: 602-8.
 53. Medalia A, Richardson R. What predicts a good response to cognitive remediation interventions? *Schizophrenia Bulletin* 2005;31:942-5.
 54. Krabbendam L, Aleman A. Cognitive rehabilitation in schizophrenia: a quantitative analysis of controlled studies. *Psychopharmacology* 2003;169:376-82.
 55. Kurtz M, Moberg P, Mozley L, Swanson C, Gur R. (2001). Effectiveness of an attention- and memory training program on neuropsychological deficits in schizophrenia. *Neurorehabilitation and neural repair* 2001;15:75-80.
 56. Suslow T, Schonauer K, Arolt V. Attention training in the cognitive rehabilitation of schizophrenic patients: a review of efficacy studies. *Acta psychiatrica scandinavica* 2001;103:15-23.
 57. Kurtz M, Seltzer J, Fujimoto M, Shagan D, Wexler B. Predictors of change in life skills in schizophrenia after cognitive remediation. *Schizophrenia Research* 2009;107:267-74.
 58. Vita A, Deste G, De Peri L, Barlati S, Poli R, Cesana B, Sacchetti E. Predictors of cognitive and functional improvement and normalization after cognitive remediation in patients with schizophrenia. *Schizophrenia research* 2013;150:51-7.
 59. Wexler B, Anderson M, Fulbright R, Gore J. Preliminary evidence of improved verbal working memory performance and normalization of task-related frontal lobe activation in schizophrenia following cognitive exercises. *American Journal of Psychiatry* 2000;157:1694-7.
 60. Wykes T, Brammer M, Mellers J, Bray P, Reeder C, Williams C, Corner J. Effects on the brain of a psychological treatment: cognitive remediation therapy: functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 2002;181:144-52.
 61. Penadés R, Pujol N, Catalán R, et al. Brain effects of cognitive remediation therapy in schizophrenia: a structural and functional neuroimaging study. *Biological psychiatry* 2013;73:1015-23.
 62. Subramaniam K, Luks T, Fisher M, et al. Computerized cognitive training restores neural activity with the reality monitoring network in schizophrenia. *Neuron* 2012;73:842-53.
 63. Adcock R, Dale C, Fisher M, Aldebot S. When top-down meets bottom-up: auditory training enhances verbal memory in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2009;35:1132-41.
 64. Swartz M, Perkins D, Stroup T, McEvoy J, Nieri J. Assessing clinical and functional outcome in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial. *Schizophrenia Bulletin* 2003;29:33-43.
 65. Davis J, Chen N, Glick I. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Archives of general Psychiatry* 2003;60:553-64.
 66. Rosenheck R, Perlick D, Bingham S, et al. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2003;290:2693-702.
 67. Keefe R, Sweeney J, Gu H, et al. Effects of olanzapine, quetiapine and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *American Journal of Psychiatry* 2007;164:1061-71.
 68. Kraemer H, Frank E. Evaluation of comparative treatment trials: assessing clinical benefits and risks for patients, rather than statistical effects on measures. *Journal of the American medical Association* 2010;304:683-84.
 69. Davidson M, Galderisi S, Weiser M, et al. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized open-label clinical trial. *American Journal of Psychiatry* 2009;166:675-82.
 70. Medalia A, Revheim N, Herlands T. Remediation of Cognitive deficits in psychiatric outpatients: a clinical manual. Montefiore Medical Center Press. New York, NY, USA. 2002.
 71. Velligan D, Bow-Thomas C, Huntzinger C, et al. Randomized controlled trial of the use of compensatory strategies to enhance adaptive functioning in outpatients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2000;157:1317-23.
 72. Wöwler W, Froumann N, Halfman S, et al. Remediation of impairments in facial affect recognition in schizophrenia: efficacy and specificity of a new training program. *Schizophrenia Research* 2005;80: 295-303.
 73. Penn D, Roberts D, Munt E, et al. A pilot study of social cognition and interaction training (SCIT) for schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2005;80:357-9.
 74. Horan W, Kern R, Tripp C, et al. Efficacy and specificity of social cognitive skills training for outpatients with psychotic disorders. *Journal of Psychiatric research* 2011;45:1113-22.
 75. Choi K, Kwonn J. Social cognition enhancement training for schizophrenia: a preliminary randomized controlled trial. *Community Mental Health Journal* 2006;42:177-87.
 76. Galderisi S, Piegari G, Mucci A, et al. Social skills and neurocognitive individualized training in schizophrenia: comparison with structured leisure activities. *European Archives of Psychiatry and Clinical neuroscience* 2010;260: 305-15.

The work of the Belgian Discussion Board on AntiPsychotic Treatment is performed in scientific collaboration with the Janssen Academy.

