

## ÉTUDE DES CORRÉLATIONS ENTRE PERFORMANCES COGNITIVES ET DIMENSIONS CLINIQUES DANS LA SCHIZOPHRÉNIE

Ines Johnson \*, Olfa Ben azouz \*, Oussama Kebir \*\*, Lamia Dellagi \*, Isabelle Amado \*\*, Karim Tabbane \*.

\*Unité de recherche UR 02/04 sur « les processus cognitifs dans la pathologie psychiatrique » hôpital Razi. Tunis.

\*\* INSERM U796, Physiopathologie des maladies psychiatriques; Université Paris Descartes, Centre hospitalier Sainte Anne, France

---

*I.Johnson , O.Ben azouz, O.Kebir, L.Dellagi, I.Amado, K. Tabbane.*

*I.Johnson , O.Ben azouz, O.Kebir, L.Dellagi, I.Amado, K. Tabbane.*

ÉTUDE DES CORRÉLATIONS ENTRE PERFORMANCES COGNITIVES ET DIMENSIONS CLINIQUES DANS LA SCHIZOPHRÉNIE

EVALUATION OF CORRELATIONS BETWEEN COGNITIVE PERFORMANCES AND CLINICAL DIMENSIONS OF SCHIZOPHRENIA

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°10) : 664 - 669

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°10) : 664 - 669

---

### RÉSUMÉ

**Pré requis :** La schizophrénie comprend, outre les symptômes positifs, négatifs et de désorganisation, des déficits cognitifs. Ces derniers semblent indépendants de la dimension positive tandis que la corrélation entre troubles cognitifs et les autres dimensions de la maladie est plus controversés.

**Buts :** procéder à une étude des corrélations entre les dimensions cliniques de la schizophrénie et les fonctions cognitives.

**Méthode :** Nous avons sélectionnés 105 patients atteints de troubles du spectre de la schizophrénie (selon les critères du DSM IV), stabilisés sur le plan clinique, ne présentant pas de pathologie cérébrale organique ni de conduites toxicomaniaques et sans symptomatologie dépressive au moment de l'étude. Ces patients ont été évalués sur le plan clinique par la PANSS, la CDS et sur le plan neuropsychologique, par une batterie de tests cognitifs.

**Résultats :** La dimension positive de la schizophrénie n'est corrélée à aucune des performances cognitives. La désorganisation est corrélée négativement à l'attention, aux fonctions exécutives, à la mémoire de travail et à la mémoire verbale à long terme. La dimension négative est corrélée négativement aux fonctions exécutives et à la mémoire de travail.

**Conclusion :** la dimension cognitive est indépendante de la dimension positive elle est par contre corrélée aux deux autres dimensions de la maladie probablement en raison d'un recouvrement conceptuel.

### SUMMARY

**Background:** Schizophrenia is characterised by positive and negative symptoms as well as thought disorders and disorganised behaviour. Multiple cognitive deficits within the areas of memory, attention and executive functions are also associated with schizophrenia.

**Aim** of the study was to proceed to a study of correlations between clinical dimensions of schizophrenia and cognitive functions.

**Methods:** The authors recruited 105 patients suffering from schizophrenia spectrum disorders (DSM IV criteria). The patients were clinically stabilised, showing no depressive state at the time of the study, with no organic brain disorders and no history of drug intake. They were clinically evaluated using the PANSS and the Calgary Depression Scale. A cognitive battery was also administered.

**Results:** Positive dimension of schizophrenia was shown to be independent from any cognitive function. Disorganisation was negatively correlated to attention, working memory, long-term verbal memory and executive functions. Negative dimension was negatively correlated with working memory and executive functions.

**Conclusion:** Cognition wasn't correlated to the positive dimension of schizophrenia whereas it was correlated to the negative and to the disorganisation dimension of the disease. This is probably due to overlapping of concepts.

---

### MOTS - CLÉS

dimensions clinique, cognition, schizophrénie

---

### KEY - WORDS

clinical dimensions, cognition, schizophrenia

---

Il est actuellement admis que la schizophrénie est une pathologie hétérogène. Plusieurs modèles cliniques ont été proposés pour rendre compte de cette hétérogénéité. Le modèle tri syndromique est sans doute le plus communément admis. Ce modèle propose 3 dimensions cliniques ; une dimension positive représentée par le délire et les hallucinations, une dimension négative regroupant alogie, émoussement des affects et retrait social et une dimension de désorganisation touchant aussi bien le cours de la pensée que le comportement (1).

À côté de ces trois dimensions, il est actuellement admis que les troubles cognitifs occupent une place importante dans la symptomatologie clinique. Ces troubles sont même plus fréquents que certains symptômes cliniques classiques tel que le délire et les hallucinations qui ne sont observés que chez 50 % des patients (2) alors qu'un déficit cognitif est constaté chez environ 85% des patients (3).

La question de l'autonomie de la dimension cognitive dans la schizophrénie a été longtemps débattue. En effet, certains auteurs ont avancé l'hypothèse que les troubles cognitifs observés dans la schizophrénie étaient secondaires à l'effet sédatif des antipsychotiques.

Cette hypothèse a été contestée par plusieurs études qui retrouvent une amélioration des troubles cognitifs sous antipsychotiques surtout atypiques (4) ainsi que les études qui ont mis en évidence un déficit cognitif chez des patients souffrant de schizophrénie naïfs de tout traitement neuroleptique (5).

On pourrait également se poser la question de savoir si les troubles cognitifs ne sont pas la conséquence des autres symptômes de la maladie notamment les symptômes positifs. On peut en effet aisément concevoir qu'un patient délirant et halluciné puisse avoir des troubles de l'attention et de la mémoire. Cette hypothèse a été également contestée puisque les troubles cognitifs sont présents aussi bien pendant les phases d'exacerbation que pendant les périodes de rémission (6). Par ailleurs, plusieurs études de corrélation rapportent que le déficit cognitif est indépendant des autres dimensions de la maladie. (7). Si la question de l'indépendance du déficit cognitif de la dimension positive de la maladie est admise par la majorité des auteurs, la corrélation du déficit cognitif avec les dimensions négative et de désorganisation reste quant à elle controversée. L'objectif de notre travail est d'étudier les corrélations entre les déficits cognitifs et les trois dimensions clinique de la maladie chez un groupe de patients souffrant de schizophrénie.

## MÉTHODOLOGIE

### Population de l'étude

Notre échantillon a comporté 105 patients atteints de troubles du spectre de la schizophrénie diagnostiqués selon les critères du DSM IV (8). 95 patients avaient le diagnostic de schizophrénie (forme indifférenciée, n = 47; forme paranoïde, n = 39; forme désorganisée, n = 6; forme résiduelle, n = 3) et 10 patients avaient le diagnostic d'un trouble schizoaffectif (type bipolaire, n = 8; type dépressif, n = 2).

### Les Critères d'inclusion

Sujets de moins de 49 ans.

Niveau scolaire minimum de 5 ans d'école primaire.

En phase de stabilisation clinique depuis au moins 4 semaines  
Pas de symptomatologie dépressive (score à l'échelle de Calgary <6).

### Les Critères d'exclusion

Abus de substance

Comorbidité psychiatrique

Une affection neurologique centrale, un handicap sensorimoteur, un antécédent de traumatisme crânien grave  
Électro convulsivothérapie durant les six derniers mois précédant le début de l'étude

## Evaluation de la population de l'étude

### Evaluation psychométrique

Les patients ont été évalués sur le plan clinique par l'échelle de la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (9) et l'échelle de dépression de Calgary (CDS) (10).

Trois facteurs de la PANSS ont été définis selon de nombreuses études d'analyse factorielle (11).

-Un facteur « positif » obtenu en additionnant les scores des items : P1 : Idées délirantes, P3 : Activité hallucinatoire, P5 : Idées de grandeur, P6 : Méfiance/Persécution, G9 : Contenu inhabituel de la pensée. Ce score peut varier de 5 à 35.

-Un facteur « négatif » obtenu en additionnant les scores des items : N1 : Émoussement de l'expression des émotions, N2 : Retrait affectif, N3 : Mauvais contact, N4 : Repli social passif, N6 : Absence de spontanéité et de fluidité de la conversation, G7 : Ralentissement psychomoteur, G16 : Evitement social actif. Ce score peut varier de 7 à 49.

-Un facteur « désorganisation » obtenu en additionnant les scores des items : P2 : Désorganisation conceptuelle, N5 : Difficulté d'abstraction, G10 : Désorientation, G11 : Manque d'attention. Ce score peut varier de 4 à 28.

### Evaluation neuropsychologique

Celle-ci s'est faite grâce à des tests neuropsychologiques adaptés à notre contexte socioculturel et dont nous disposons de valeurs normatives publiées dans un article de ce même numéro:

#### Le Hopkins Verbal Learning test (HVLT):

Ce test permet d'évaluer les troubles de la mémoire à court et à long terme ainsi que l'apprentissage auditivo-verbal (12).

Il consiste en une liste de 12 mots lue à trois reprises au sujet qui doit à chaque fois essayer de restituer le maximum de mots de cette liste : c'est le rappel libre immédiat. Vingt minutes plus tard, on demande au sujet de se remémorer cette liste : c'est le rappel différé. Le test est conclu par une épreuve de reconnaissance des 12 mots lus précédemment au patient parmi 24 mots.

Les scores calculés sont :

RLI 1, RLI 2 et RLI 3 : nombre de mots correctement restitués lors du rappel immédiat 1, 2 et 3.

RD : nombre de mots correctement restitués lors du rappel différé.

Indice de discrimination = nombre de mots « vrais positifs » – nombre de mots « faux positifs ». Les « vrais positifs » sont les mots qui sont reconnus par le patient comme faisant partie de la liste des 12 mots et qui le sont vraiment, et les « faux positifs » sont ceux qui sont reconnus comme tels mais qui ne figurent pas dans la liste initiale.

La tâche d'empan de chiffres :

Elle consiste à rappeler sans délai des séries de chiffres de taille croissante présentés au patient oralement à un rythme de 1 chiffre / seconde (13).

En ordre direct : permet d'évaluer la mémoire auditivo-verbale à court terme.

En ordre inversé : permet d'évaluer la mémoire de travail auditivo-verbale.

Les scores calculés sont : l'empan de chiffres direct et l'empan de chiffres indirect.

*La tâche d'empan visuel :*

La consigne qu'on donne au patient est de pointer sans délai une série de carrés présentés sur une planche par l'examineur (13).

En ordre direct afin d'évaluer la mémoire visuo-spatiale à court terme. En ordre inversé pour évaluer la mémoire de travail visuo-spatiale.

Les scores calculés sont: l'empan visuo-spatial direct et l'empan visuo-spatial indirect.

*Le test du double barrage des signes de Zazzo :*

Il s'agit d'un outil d'évaluation globale des capacités cognitives, principalement de l'attention soutenue mais aussi de l'attention sélective et de la mémoire de travail visuo-spatiale (14).

L'épreuve consiste à discerner et à barrer parmi 200 signes disposés sur une feuille les signes similaires à deux signes de référence et ce, le plus rapidement possible

Le score calculé est le rendement durant une minute qui est le nombre de signes correctement barrés par minute.

*La fluence phonémique*

Elle permet d'évaluer la flexibilité mentale et les stratégies d'initiation de recherche.

La consigne qu'on donne au patient est de générer le maximum de mots commençant par une lettre donnée durant 60 secondes. Le score calculé est la somme des mots corrects générés par le sujet pour trois lettres.

### Analyses statistiques

La saisie et l'analyse des données ont été effectuées en utilisant le logiciel SPSS dans sa 11e version. Le seuil de significativité retenu était de  $p < 0.05$ .

## RESULTATS

Etude des corrélations entre scores des performances cognitives de la population étudiée et scores de la PANSS

Voir Tableau 1

Nous avons donc retrouvé que :

**Tableau 1** : caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée

Variable	Moyenne	Déviat ion standard
Age	34	7
Nombre d'années d'éducation	9.7	3.1
Durée d'évolution de la maladie	10.17	6.01
Variable	n	%
Genre (n)		
Masculin	86	81.9
Feminin	19	18.1
Statut marital (n)		
Célibataire	91	86.7
Marié	10	9.5
Divorcé	4	3.8
Statut professionnel (n)		
Sans emploi	60	57.2
Ayant un emploi	40	38.1
Étudiant	3	2.9
Retraité	2	1.9

- le score total de la PANSS est corrélé de façon significativement négative aux scores des rappels libres immédiats 1 et 2, ainsi qu'aux scores du rendement de Zazzo et de la fluence phonémique.

-Le score positif de la PANSS n'est corrélé à aucun des scores des performances cognitives.

-Le facteur négatif de la PANSS est corrélé de façon significativement négative aux scores de l'empan de chiffre indirect et de la fluence phonémique ( $p < 0.01$ ).

-Le facteur de désorganisation de la PANSS est corrélé de façon significativement négative au score de l'empan visuel indirect, au score du rendement de Zazzo ( $p < 0.01$ ), à la fluence phonémique ( $p < 0.01$ ) ainsi qu'au scores du rappel libre immédiat 1, 2 et 3 et au score de discrimination du HVLT ( $p < 0.01$ ).

## DISCUSSION

Le but de notre travail a été de procéder à une étude des corrélations entre les performances cognitives des patients souffrant de schizophrénie et la symptomatologie clinique de cette pathologie.

### *Corrélations de l'attention avec les dimensions cliniques de la schizophrénie :*

L'attention a été évaluée dans ce travail en utilisant le Zazzo. Nous avons retrouvé une corrélation négative entre le score du rendement du Zazzo et la dimension de désorganisation ( $r = -0.3$  ;  $p = 0.000$ ).

Les performances de nos patients atteints de schizophrénie en matière d'attention sont donc corrélées au degré de leur désorganisation.

Notre résultat rejoint celui de l'étude de Nuechterlein et al. qui, en utilisant le Continuous Performance Test (CPT) chez une population de 40 patients atteints de schizophrénie, ont retrouvé que les déficits attentionnels sont essentiellement associés aux symptômes de désorganisation, y compris les troubles du cours de la pensée (15).

Perry et al, en évaluant l'attention chez 52 sujets souffrant de schizophrénie, ont également mis en évidence des corrélations entre troubles du cours de la pensée et attention. Les auteurs expliquent cette corrélation par le fait que ces deux symptômes seraient sous-tendus par des dysfonctionnements au niveau des circuits cérébraux cortico-striato-thalamiques (16).

### *Corrélations des fonctions exécutives avec les dimensions cliniques de la schizophrénie :*

Dans notre travail, nous avons évalué les fonctions exécutives à travers le test de fluence phonémique qui explore ces fonctions sous leurs deux aspects de flexibilité cognitive et de mise à jour des données de la mémoire de travail.

Nous avons retrouvé des corrélations négatives entre le score de la fluence phonémique et les dimensions négative ( $r = -0.3$  ;  $p = 0.003$ ) et de désorganisation ( $r = -0.3$  ;  $p = 0.001$ ) de la maladie. Dans notre étude, les fonctions exécutives semblent donc être corrélées aussi bien à la désorganisation qu'à la symptomatologie négative de la schizophrénie.

Les données de la littérature sont loin d'être consensuelles à ce sujet. Basso et al., en 1998, ont retrouvé que les fonctions exécutives étaient corrélés uniquement avec la dimension de désorganisation (17), alors que Van der Does et al., en 1993, ont retrouvé que ces fonctions étaient plutôt corrélées à la symptomatologie négative de la maladie (18). Quant à Cameron et al., ils ont rapporté une double corrélation des fonctions exécutives avec les dimensions négative et de désorganisation (19). La diversité des résultats est probablement liée à des différences méthodologiques en rapport avec les populations examinées, les outils cliniques utilisés et le concept même des fonctions exécutives. En effet, les fonctions exécutives représentent un ensemble hétérogène de processus cognitifs qui comprend la planification de tâches, l'inhibition, la flexibilité mentale et dont la détermination et la définition exacte ne font pas l'objet d'un consensus (20).

Concernant la désorganisation, kebir et al. ont retrouvé une corrélation exclusive entre cette dimension et la flexibilité cognitive (21). Ces auteurs rapportent que d'un point de vue physiopathologique, le processus de flexibilité cognitive et les symptômes de désorganisation peuvent emprunter les mêmes voies neuronales. En effet, les tâches évaluant la flexibilité cognitive sont connues pour activer certaines zones du cerveau, tel que le cortex pré frontal (22), alors qu'il existe, précisément, une association des anomalies d'activation de cette zone avec les symptômes de désorganisation (23). Cela suggérerait une physiopathologie commune entre la désorganisation schizophrénique et à un ensemble de déficits cognitifs, notamment à ceux faisant appel pour leur déroulement aux zones pré frontales.

### *Corrélations des performances mnésiques avec les dimensions cliniques de la schizophrénie :*

#### *La mémoire de travail :*

Dans notre travail, nous avons évalués la mémoire de travail en utilisant les tâches d'empan visuel et de chiffres. Nous avons retrouvé des corrélations négatives entre le score de l'empan de chiffres indirect et la dimension négative ( $r = -0.19$  ;  $p = 0.04$ ) et entre le score de l'empan visuel indirect et la dimension de désorganisation ( $r = -0.19$  ;  $p = 0.04$ ).

La mémoire de travail dans la schizophrénie serait donc corrélée aussi bien aux dimensions négatives que de désorganisation de la maladie.

Dans la littérature, il existe un consensus quant à l'indépendance de la dimension positive des performances de la mémoire de travail (24,25), ce qui rejoint les résultats de notre étude. Les corrélations de la mémoire de travail avec les deux autres dimensions clinique sont plus controversées. De nombreuses études retrouvent une corrélation positive essentiellement avec la dimension négative (26-28), alors que d'autres travaux retrouvent plutôt une corrélation avec la dimension de désorganisation (29,30). Cameron et al. retrouvent quant à eux une corrélation positive des troubles de la mémoire de travail visuos-patiale aussi bien avec la dimensions négative qu'avec la dimension de désorganisation (24).

#### *La mémoire à long terme :*

Dans notre travail, nous avons évalué la mémoire à long terme grâce aux épreuves du rappel différé et de reconnaissance de l'HVLT. Nous avons retrouvé une corrélation négative entre le score de discrimination au HVLT et la dimension de désorganisation ( $r = -0.3$  ;  $p = 0.00$ ).

La mémoire à long terme dans la schizophrénie serait donc corrélée au degré de désorganisation. Ce résultat rejoint celui d'une récente revue de la littérature réalisée en 2005, dans laquelle Walter H et al. rapportent une corrélation dans la schizophrénie entre désorganisation et mauvaises performances mnésiques, et notamment ceux de la mémoire à long terme (31). Les auteurs incriminent une altération des circuits neurologiques préfrontaux pour expliquer cette corrélation.

Dans notre étude, et conformément aux résultats de la littérature, nous n'avons pas retrouvé de corrélations entre

performances cognitives et la dimension positive de la maladie. Il semble en effet que l'activité délirante altère le processus d'idéation qui n'interfère pas avec les fonctions cognitives. Quant aux hallucinations, elles sont le reflet d'un dysfonctionnement perceptuel qui n'influe nullement sur le réseau cognitif (32).

Nous avons, par contre, retrouvé des corrélations entre dimension négative et troubles cognitifs notamment exécutifs. Les corrélations entre ces dimensions cliniques et les fonctions cognitives sont controversées et ces corrélations pourraient n'être que le reflet d'un recouvrement conceptuel entre symptômes négatifs et de désorganisation d'une part et dysfonctionnement cognitif d'autre part.

L'existence de corrélations entre troubles cognitifs et dimensions cliniques de la schizophrénie ne remet pas en cause l'autonomie de la dimension cognitive. En effet, ces corrélations peuvent refléter un chevauchement entre les différentes dimensions cliniques dont la nature demeure jusqu'à nos jours mal élucidés. La reconnaissance de l'autonomie de la dimension cognitive dans la schizophrénie a un intérêt thérapeutique majeur dans le développement aussi bien de médicaments pro-cognitifs mais aussi des techniques de remédiation cognitive qui contribueront largement à améliorer le pronostic fonctionnel de ces patients.

## REFERENCES

1. Peralta V, De Leon J, Cuesta MJ. Are there more than two syndromes in schizophrenia? A critique of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 1992;161:335-43.
2. Andreasen NC, Akiskal HS. The specificity of Bleulerian and Schneiderian symptoms: a critical reevaluation. *Psychiatr Clin North Am.* 1983; 6: 41-54.
3. Palmer BW, Heaton RK, Paulsen JS et al. Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology* 1997; 11:437-46.
4. Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* 1999; volume 25: 201-22.
5. Saykin AJ, Shatsel DL, Gur RC. Neuropsychological deficits in neuroleptic naïve patients with episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1994 ;51 :124-31 .
6. Heaton RK, Gladsjo JA, Palmer BW et al. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:24-33.
7. Buchanan RW, Davis M, Goff DA. summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2005; 31: 5-19.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Ed 4. Washington DC: American psychiatric Association, 1994.
9. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive And Negative Syndrome Scale. *Schizophr Bull* 1987; 13:261-76.
10. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Specificity of the Calgary Depression Scale for schizophrenics. *Schizophr Res* 1994; 11:239-244.
11. Lepine JP, Piron JJ, Chapatot E. Factor analysis of the PANSS in schizophrenic patients. In: Stefanis CN, Soltados CR, Rabavilas AD. *Psychiatry today: accomplishments and promises.* Amsterdam : experta medica, 1989.
12. Rieu R. Adaptation française du Hopkins Verbal Learning Test. *Rev Neurol* 2006; 162:721-728.
13. Wechsler, D. *Wechsler Adult Intelligence Scale*, 3rd ed. San Antonio, Texas: Psychological, 1997.
14. Zazzo R. Le test des deux barrages. Dans : Manuel de l'examen psychologique de l'enfant. Paris : PUF, 1972 : 469-576.
15. Nuechterlein K H, Edell, W S, Norris M, Dawson M E. Attention vulnerability indicators , thought disorder and negative symptoms. *Schizophr Bull* 1986; 12: 408-26.
16. Perry W, Braff D L. Information-processing deficits and thought disorder in schizophrenia. *AM J Psychiatry* 1994; 151: 363-7.
17. Basso MR, Nasrallah HA, Olson SC, Bornstein RA. Neuropsychological correlates of negative, disorganized and psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 1998;31:99-111.
18. Van der Does AJ, Dingemans PM, Linszen DH, Nugter MA, Scholte WF. Symptom dimensions and cognitive and social functioning in recent-onset schizophrenia. *Psychol Med* 1993; 23:745-53.
19. Cameron AM, Oram J, Geffen GM, Kavanagh DJ, McGrath JJ, Geffen LB. Working memory correlates of three symptom clusters in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2002;110:49-61.
20. (M') Shallice T. *From neuropsychology to mental structure.* Cambridge: Cambridge University Press; 1988.
21. Kebir O, Dellagi L, Ben Azouz O, Rabah Y. Déficits des fonctions exécutives dans la schizophrénie selon les dimensions positive, négative et de désorganisation. *Annales Médico-psychologiques* 2008 ; 166 : 627-32.
22. Collette F, Van der Linden M. Brain imaging of the central executive component of working memory. *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26:105-25.
23. Perlstein WM, Carter SC, Noll DC, Cohen JD. Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1105-13.
24. Cameron AM, Oram J, Geffen GM, et al. Working memory correlates of three symptom clusters in schizophrenia. *Psychiatr Res* 2002;110:49-61.
25. Park S, Puschel J, Sauter BH, et al. Spatial working memory deficits and clinical symptoms in schizophrenia: a four-month follow-up study. *Biol Psychiatry* 1999; 46:392-400.
26. Carter CS, Robertson LC, Nordahl TE, et al. Spatial working memory deficits and their relationship to negative symptoms in unmedicated schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 1996; 40:930-2.
27. Pantelis C, Stuart GW, Nelson HE, et al. Spatial working memory deficits in schizophrenia: relationship with tardive dyskinesia and negative symptoms. *Am J Psychiatry* 2001;

- 158:1276-85.
28. Park S, Puschel J, Sauter BH, et al. Visual object working memory function and clinical symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;59:261-8.
  29. Spitzer M. The psychopathology, neuropsychology, and neurobiology of associative and working memory in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993;243:57-70.
  30. Mac Grath J, Chapple B, Wright M. Working memory in schizophrenia and mania: correlation with symptoms during the acute and subacute phases. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103:181-8.
  31. Heinrichs R W. The primacy of cognition in schizophrenia. *Am Psychol* 2005; 60: 229-42.
  32. Addington J, Addington D, Maticka-Tyndale E. Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 1991; 5:123-34.