

Uticaji antipsihotične terapije na kognitivna oštećenja kod poremećaja shizofrenog spektra

Jovo Đedović

ZU Specijalna bolnica za psihijatriju Kotor

Corresponding author: Jovo Đedović, E-mail: jovodedovic@gmail.com

Abstrakt

Uvod: Signifikantan stepen kognitivnog oštećenja je jedan od osnovnih elemenata kliničke slike psihotičnih poremećaja shizofrenog spektra i prema pojedinim autorima prisutan je i do 75% pacijenata sa ovim psihopatološkim sindromima.

Cilj istraživanja: je da procijeni razlike u stepenu kognitivnog oštećenja, najprije između bolesnika tretiranih antipsihoticima prve i druge generacije, a zatim posebno da uporedi obje grupe sa psihijatrijski zdravom populacijom.

Materijal i metode: Sprovedeno je prospektivno, paralelno istraživanje, u kome je uzorak hospitalizovanih pacijenata i osoblja u Specijalnoj bolnici za psihijatriju Kotor testiran Montrealskom skalom kognicije (MoCA). Ukupni uzorak je sačinjavalo 66 ispitanika i podijeljen je na četiri podgrupe: 1. Pacijenti sa terapijom antipsihotika prve generacije; 2. Pacijenti sa terapijom antipsihotika druge generacije; 3. Pacijenti sa kombinovanom terapijom antipsihotika; 4. Zdrava (kontrolna) grupa.

Rezultati: Sve tri grupe pacijenata su imale statistički značajno niže prosječne rezultate ukupnog MoCA skora u poređenju sa zdravom populacijom. Činjenica da je kod 83.7% pacijenata je dijagnostikovano značajan stepen kognitivne lezije (skor manji od 26), govori u prilog visoke senzitivnosti MoCA testa u detekciji kognitivnih oštećenja kod psihotičnih poremećaja shizofrenog spektra. Osim toga, dobijen je statistički značajno niži rezultat MoCA skora u grupi pacijenata sa terapijom antipsihotika prve generacije u odnosu na grupu pacijenata sa terapijom antipsihotika druge generacije.

Zaključak: Mehanizmi ekspanacije ovih rezultata mogu biti dodatno rasvijetljeni daljim istraživanjima na većim uzorcima pacijenata koje bi ispitalo moguću korelaciju između stepena izraženosti ekstrapiramidne simptomatologije, administracije antiholinergika i stepena kognitivnih oštećenja.

The influences of antipsychotics therapy at cognitive impairments in schizophrenia spectrum disorders

Abstract

Background: Significant degree of cognitive impairment represents one of the basic cornerstones among clinical manifestations of the schizophrenia spectrum psychotic disorders and accordingly to some authors it is present in up to 75% patients with these psychopathological syndromes.

The aim of this study was to exam degree of cognitive impairment, firstly among patients on first generation antipsychotics therapy (FGA) compared to the patients on second generation antipsychotics therapy (SGA), and secondly to compare both groups of patients with healthy controls.

Material and methods: Prospective, parallel research was conducted, in which the sample of patients and employees of Specialized Psychiatric Hospital Kotor was tested with Montreal Cognition Scale (MoCA). There were 66 participants in the sample and they were divided on four subgroups: 1. Patients with FGA therapy; 2. Patients with SGA therapy; 3. Patients with combined FGA and SGA therapy; 4. Healthy controls.

Results: All three groups of patients had statistically significantly lower mean MoCA scores in the comparison with healthy controls. The fact that among 83.7% of patients was diagnosed significant degree of cognitive decline (MoCA score below 26) strongly speaks in favor of high sensitivity of MoCA test in detection of cognitive impairment among patients with schizophrenia spectrum psychotic disorders. In addition, the group of patients with FGA therapy also had statistically significantly lower mean MoCA score compared to patients with SGA therapy.

Discussion: The mechanisms of explanation of these results can be additionally enlightened with further studies on larger samples of patients, which would investigate the correlation between extrapyramidal symptomatology, anticholinergic therapy and cognitive deficit.

Key words: Schizophrenia, cognitive impairments, antipsychotics therapy.

Uvod

Signifikantan stepen kognitivnog oštećenja je jedan od osnovnih elemenata kliničke slike psihotičnih poremećaja shizofrenog spektra i prema pojedinim procjenama se javlja i do 75% pacijenata sa ovim psihopatološkim sindromima [1].

Difuzna i perzistentna kognitivna oštećenja, reda 1 do 2 standardne devijacije [2] danas se smatraju visoko prevalentnim deficitom u shizofrenim psihozama. Ovaj deficit se javlja već u prodromalnoj fazi bolesti, uz minimalne izmjene perzistira tokom njenog trajanja [3], [4] i ima značajno veći uticaj na prognozu i krajnji ishod liječenja, nego produktivna psihotična fenomenologija [5]. Osim toga, u poređenju sa afektivnim



psihotičnim poremećajima, kognitivni deficit kod psihoza shizofrenog kruga je znatno izraženiji [6], [7].

Istraživanja pokazuju da pacijenti ovih dijagnostičkih kategorija imaju globalni pad kognitivnog funkcionisanja [8] prije nego selektivni ispad na specifičnim domenima. Shodno tome, pojavile su se hipoteze da ovoj vrsti oštećenja prethode lezije i poremećaji funkcije dorzolateralnog prefrontalnog korteksa i njegovih veza sa okolnim strukturama – posebno parijetalnim korteksom, talamusom i strijatumom, kroz oštećenu neurotransmittersku transmisiju dopaminskog, glutamatnog i GABA sistema [9].

Situacija postaje još kompleksnija kada u analizu ove pojave uključimo efekte lijekova, prvenstveno antipsihotika. Naime, antipsihotici prve generacije posjeduju visok afinitet za dopaminske receptore i pokazalo se da blokada D₂ receptora, pored motoričkih ekstrapiramidnih nusfekata, može dovesti i do oštećenja viših, kognitivnih funkcija [10]. Iz datih razloga, opšti konsenzus je da ova grupa lijekova ne poboljšava kogniciju, već ima i specifične kognitivne neželjene efekte [11].

Sa druge strane, iako su preklinička i rana klinička istraživanja primjene antipsihotika druge generacije pokazala da administracija ovih lijekova ima pro-kognitivne efekte [12], posebno u poređenju sa antipsihoticima prve generacije [13], kasnija ispitivanja ovu razliku povezuju dominantno sa specifičnim profilom neželjenih efekata antipsihotika prve generacije [14] i ne nalaze značajnije razlike između ove dvije grupe lijekova [15], posebno kada se koriste manje doze antipsihotika prve generacije. Tipičan primjer je EUFEST istraživanje, gdje su upotrebljavane dnevne doze haloperidola od 4 mg [16].

Cilj istraživanja

Glavni cilj istraživanja je da ustanovi da li u populaciji pacijenata sa psihotičnim poremećajima shizofrenog spektra u Crnoj Gori (dijagnostičke kategorije F 20 – F 29 Međunarodne klasifikacije bolesti i uzoraka smrti – MKB X) postoji značajna razlika u stepenu kognitivnog oštećenja između bolesnika tretiranih antipsihoticima prve i druge generacije, te posebno u poređenju sa psihijatrijski zdravom populacijom.

Osim toga, planirano je i evaluacija kognitivnog funkcionisanja u zavisnosti od dužine trajanja bolesti, prisustva komorbidnih abuzusa psihoaktivnih supstanci, adjuvantne terapije psihofarmaka (prvenstveno benzodiazepina i antiholinergika), te ostalih demografskih činioca (dominantno godine života i obrazovanje) koji mogu uticati na kognitivni status pacijenata sa psihotičnim poremećajima.

Metode:

Sprovedeno je prospektivno, paralelno istraživanje u vremenskom intervalu od 15.03.2015. do 30.04.2015. godine, u Specijalnoj bolnici za psihijatriju Kotor, među svim konsektivno hospitalizovanim pacijentima na akutnim odjeljenjima počev od 01.02.2015. do 01.04.2015. Ukupni uzorak je sačinjavalo 66 ispitanika i podijeljen je na četiri podgrupe sledećeg sastava:

✓ Prva podgrupa – pacijenti na tretmanu antipsihotika prve generacije – 14 pacijenata;

✓ Druga podgrupa – pacijenti na tretmanu antipsihotika druge generacije – 17 pacijenata;

✓ Treća podgrupa – pacijenti sa kombinovanim tretmanom antipsihotika prve i druge generacije – 18 pacijenata;

✓ Četvrta (kontrolna) podgrupa psihijatrijski zdravih ispitanika, selektovana među zaposlenim radnicima ZU Specijalne bolnice za psihijatriju Kotor – 17 članova.

Istraživanje je urađeno uz dobrovoljni pristanak ispitanika. Prve tri grupe su sačinjavali pacijenti sa dijagnostikovanim psihotičnim poremećajima, dijagnostičkih kategorija F 20 – F 29 MKB X klasifikacije. Obuhvaćeni su dobrovoljno i prisilno hospitalizovani bolesnici, kao i sudski pacijenti.

Uzorke su sačinjavali pacijenti oba pola, starosti između 18 i 55 godina života, sa prvom ili ponovnom epizodom psihotičnog poremećaja, bez drugog medicinskog oboljenja koje bi moglo dodatno kompromitovati kognitivne funkcije (ovo je bio, pored starijeg životnog doba od 55 godina i nekomplijantnost za testiranje, osnovni kriterijum za isključivanje pacijenata iz studijskog protokola).

Nakon prijema na odjeljenja, od strane ordinirajućih psihijatarata koji nisu učesnici ovog istraživanja, pacijentima je, shodno bolničkom protokolu i smjernicama Nacionalnog vodiča za dijagnostiku i terapiju Shizofrenije u Crnoj Gori, određena odgovarajuća terapija antipsihotika. Na ovaj način je sprovedena jednostruko-slijepa inicijalna randomizacija ukupnog uzorka.

Pacijenti su testirani autorizovanom hrvatskom verzijom Montrealske skale kognicije (MoCa test), shodno relevantnim upustvima testiranja objavljenim na zvaničnoj online prezentaciji testa i uz pismenu saglasnost autora testa Dr Ziada Nassredinna.

Ispitivanje je obavljeno nakon najmanje dvije sedmice hospitalnog tretmana, u periodu kada je formirana adekvatna kontrola ponašanja sa inicijalnom kliničkom remisijom produktivne psihotične fenomenologije. U analizi rezultata korištene su metode deskriptivne statistike.

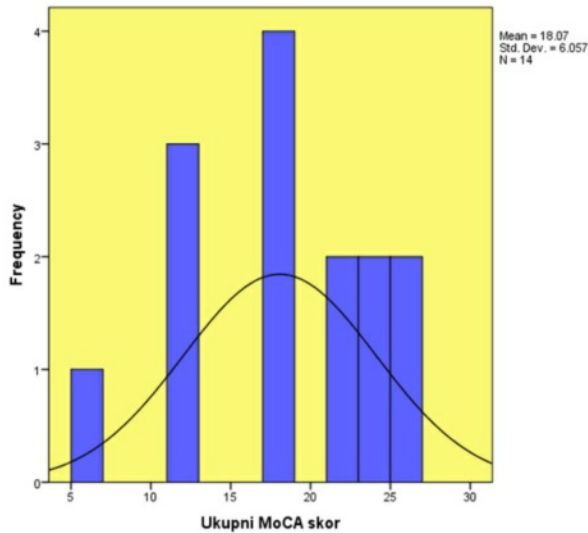
Rezultati:

Prva podgrupa – pacijenti na terapiji antipsihotika prve generacije

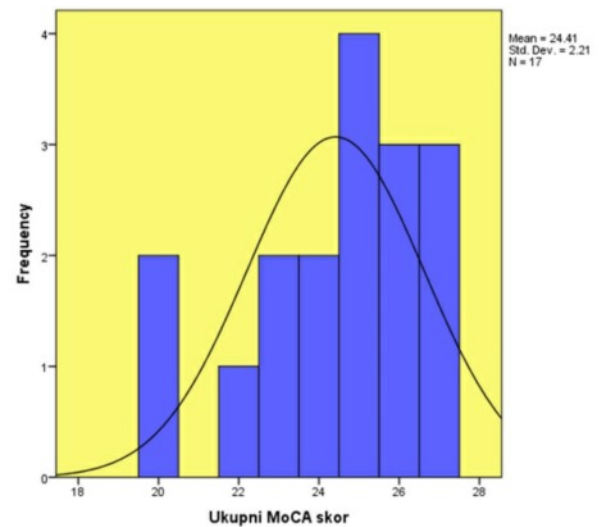
Ovu grupu je sačinjavalo ukupno 14 pacijenata srednje životne dobi 44 godine, (SD 5.335) od kojih je zastupljenost po polu iznosila po 50%. U pogledu obrazovanja, najveći dio (12 pacijenata - 85.7%) je imao završenu srednju školu.

Prema dijagnostičkim kategorijama, najviše (po 4 pacijenta - 28.6%) je imalo dijagnoze F 22 (perzistentan poremećaj sa sumanutošću) i F 29 (nespecificovan psihotični poremećaj), dok su ostale dijagnostičke kategorije imale sledeću zastupljenost: F 20 (Shizofrenija, 3 pacijenta - 21.4%), F 23 (akutni psihotični poremećaj, 1 pacijent - 7.1%), F 25 (Shizoafektivna psihoza, 2 pacijenta - 14.3%). Od ukupnog uzorka, kod svega 2 pacijenta (14.3%) je evidentiran komorbiditet sa abuzusima alkohola. Tri pacijenta (21.4%) su ispitana tokom prve hospitalizacije dok kod ostalih 11 (78.6%) se radilo o ponovnim hospitalnim tretmanima.

U odnosu na terapijski protokol prve generacije, najveći udio (10 pacijenata – 71.4%) je imao kombinovanu terapiju visoko i nisko potentnih antipsihotika. Kod 10 pacijenata (71.4% uzorka)



Slika 1: Histogram distribucije ukupnog MoCA skora u podgrupi pacijenata na terapiji antipsihotika prve generacije.



Slika 2: Histogram distribucije ukupnog MoCA skora u podgrupi pacijenata na terapiji antipsihotika druge generacije.

je administrirana pored toga benzodiazepinska terapija a kod 7 pacijenata (50%) je korištena i terapija antiholinergika.

Srednja vrijednost ukupnog MoCA skora u ovoj grupi je iznosila 18.07 uz standardnu devijaciju od 6.057 i 95% interval povjerenja između 14.57 i 21.57. Histogram distribucije je prikazan u slici 1. Shapiro-Wilk test normalnosti distribucije pokazuje rezultat p vrijednosti od 0.393.

Druga podgrupa – pacijenti na terapiji antipsihotika druge generacije

U okviru ove podgrupe je ispitano ukupno 17 pacijenata srednje životne dobi 42.06 godina (SD 10.389), od kojih su 4 ispitanika (23.5%) pripadala ženskom a 13 (76.5%) muškom polu. U odnosu na obrazovanje 13 (76.5%) je završilo srednju školu a 3 (23.5%) osnovno-školsko obrazovanje.

Distribucija dijagnostičkih kategorija psihotičnih poremećaja je prikazana u tabeli 1. Kod 3 pacijenta (17.6%) je bio prisutan komorbiditet sa alkoholizmom a kod drugih 3 (17.6%) sa abuzusima drugih supstanci (kokain, heroin i kanabis). Kod 11 pacijenata (64.7%) je ispitivanje urađeno tokom prve admisije a kod ostalih 6 (35.3%) se radilo o ponovnom hospitalnom tretmanu u Specijalnoj bolnici za psihijatriju Kotor.

U pogledu terapije, kod 11 pacijenata (64.7%) je korištena terapija klopazinom, dok su kod ostalih 6 (35.3%) upotrebljavani ostali antipsihotici druge generacije (risperidon, olanzapin, quetiapine). Kod 15 pacijenata (88.2%) je korištena benzodiazepinska terapija, dok je terapija antiholinergika upotrebljavana kod svega 2 pacijenta u ovoj grupi (11.8%).

Dijagnostička kategorija MKB	F 20	F 22	F 23	F 25	F 29	Ukupno
Broj pacijenata	5	2	3	3	4	17
Procenat	29.4%	11.8%	17.6%	17.6%	23.5%	100%

Tabela 1: Dijagnostičke kategorije u grupi pacijenata na terapiji antipsihoticima druge generacije.

Srednja vrijednost ukupnog MoCA skora u ovoj grupi je iznosila 24.41 (SD 2.21 i 95% interval povjerenja između 23.38 i 25.55). Histogram distribucije je prikazan u slici 2. Shapiro-Wilk test je pokazao rezultat p vrijednosti od 0.069.

Treća podgrupa – pacijenti na kombinovanoj terapiji antipsihotika

Ovaj dio uzorka se sastojao od 18 pacijenata, srednje starosne dobi 38.2 godine (SD 12.061), od kojih je 6 (33.3%) bilo ženskog a 12 (66.7%) muškog pola. Prema obrazovnoj strukturi, slično kao i u prethodnim grupama, najveći broj ispitanika (14 pacijenata – 77.8%) je završilo srednju školu, dok su po 2 pacijenta (11.1%) imala osnovnu školu odnosno univerzitetsko obrazovanje.

Distribucija dijagnostičkih kategorija psihotičnih poremećaja je prikazana u tabeli 2. Kod 4 pacijenta (22.2%) je bio prisutan komorbiditet sa alkoholizmom a kod drugih 4 (22.2%) sa abuzusima kanabisa. Kod 6 pacijenata (33.3%) je ispitivanje urađeno tokom prve admisije a kod ostalih 12 (66.7%) se radilo o ponovnoj hospitalizaciji.

Prema vrsti administriranih antipsihotika druge generacije, observirana je sledeća distribucija: Kod 14 pacijenata (77.8%)

Dijagnostička kategorija MKB	F 20	F 22	F 23	F 25	F 29	Ukupno
Broj pacijenata	3	4	3	2	6	18
Procenat	16.7%	22.2%	16.7%	11.1%	33.3%	100%

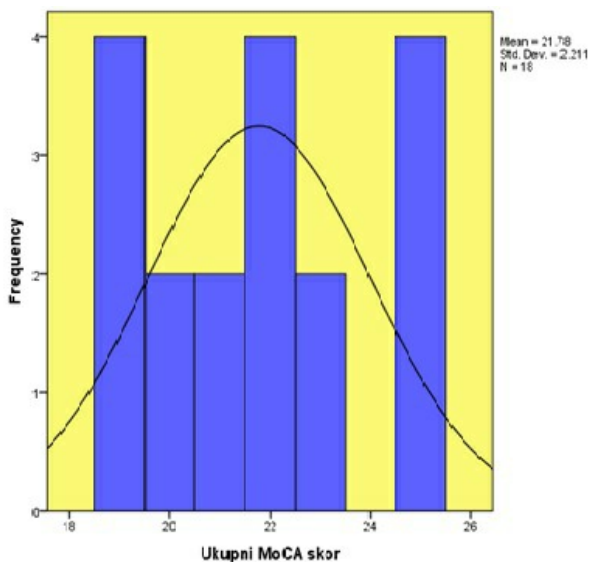
Tabela 2: Dijagnostičke kategorije u grupi pacijenata na kombinovanoj terapiji antipsihotika

uzorka je korištena terapija klopazinom, dok su kod ostalih 4 (22.2%) upotrebljavani ostali antipsihotici druge generacije (risperidon, olanzapin, quetiapine). Od antipsihotika prve generacije, kod 12 pacijenata (66.7%) su korišteni visokopotentni dok kod 4 (22.2%) su upotrebljavani nisko-potentni antipsihotici. Preostalih 2 pacijenta (11.1%) je imalo kombinovani režim prve uz antipsihotik druge generacije. Kod

14 pacijenata (77.8%) je korištena benzodiazepinska terapija, dok je terapija antiholinergika korištena kod 4 pacijenta u ovoj grupi (22.2%).

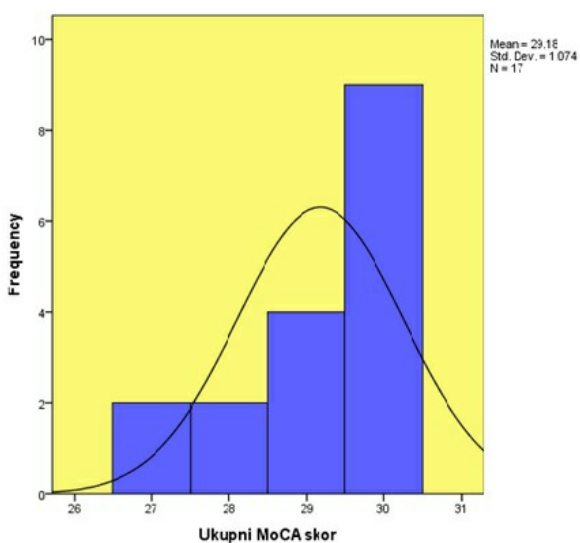
Prosječna vrijednost ukupnog MoCA skora u ovoj grupi je iznosila 21.78 (SD 2.21 i 95% interval povjerenja između 20.68 i 22.88). Histogram distribucije je prikazan u slici 3. S-W test je pokazao p vrijednost od 0.038.

Četvrta (kontrolna) podgrupa

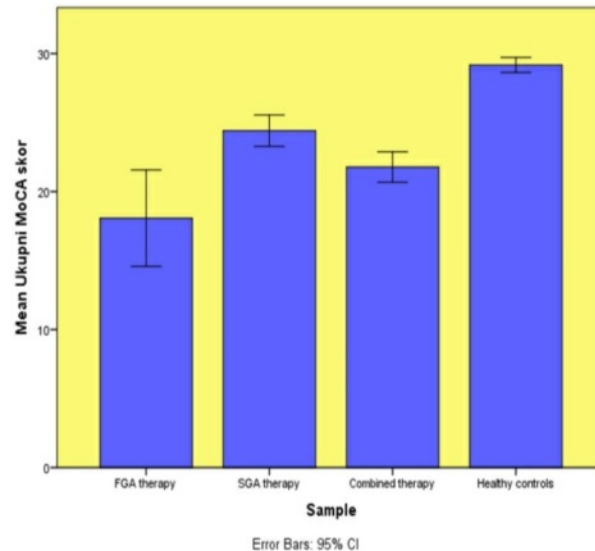


Slika 3: Histogram distribucije ukupnog MoCA skora u podgrupi pacijenata na kombinovanoj terapiji antipsihotika.

Kontrolna grupa je izabrana među srednjim kadrom i ljekarima Specijalne bolnice za psihijatriju Kotor. Obuhvatala je 17 ispitanika, srednje životne dobi 35.53 godine (SD 9.07), od kojih je 14 (82.4%) bilo ženskog a 3 (17.6%) muškog pola. Među njima



Slika 4: Histogram distribucije ukupnog MoCA skora u kontrolnoj podgrupi.



Slika 5 Srednje vrijednosti ukupnog MoCA skora pojedinih podgrupa.

9 ispitanika (52.9%) je imalo srednju školu, dok je ostalih 8 (47.1%) imalo univerzitetsko obrazovanje.

Srednja vrijednost MoCA skora u ovoj grupi iznosila je 29.18 (SD 1.07 i 95% interval povjerenja između 28.62 i 29.73). Histogram distribucije je prikazan u Grafikonu 4. S-W test je pokazao rezultat p vrijednosti od 0.001.

Statistička analiza ukupnih skorova

Statistička analiza razlika ukupnog MoCA skora između pojedinih grupa (slika 5) je izvršena testiranjem analize varijanse (Kruskal-Wallis), koje je inicijalno pokazalo da na nivou značajnosti od 5% postoji najmanje jedna statistički značajna razlika u MoCA skoru između sve četiri podgrupe ($p < 0.001$). Rezultati dalje uporedne analize sprovedene Mann – Whitney testom su prikazani u tabeli 3.

Testirane grupe	p vrijednost	
Grupa 1 – pacijenti na terapiji antipsihotika prve generacije	Grupa 2 – pacijenti na terapiji antipsihotika druge generacije	0.001
Grupa 1 – pacijenti na terapiji antipsihot. prve gen	Grupa 3 – pacijenti na kombinovanoj terapiji antipsihot.	0.092
Grupa 1 – pacijenti na terapiji antipsihot. prve gen	Grupa 4 – Zdrava (kontrolna) grupa	<0,0001
Grupa 2 – pacijenti na terapiji antipsihotika druge generacije	Grupa 3 – pacijenti na kombinovanoj terapiji antipsihot.	0.002
Grupa 2 – pacijenti na terapiji antipsihotika druge generacije	Grupa 4 – Zdrava (kontrolna) grupa	<0,001
Grupa 3 – pacijenti na kombinovanoj terapiji antipsihot.	Grupa 4 – Zdrava (kontrolna) grupa	<0,001

Tabela 3 Rezultati Mann – Whitney testa komparacije pojedinih podgrupa

Diskusija:

Rezultati ovog istraživanja potvrđuju stanovište da je kognitivni deficit jedan od osnovnih elemenata kliničke slike psihotičnih poremećaja shizofrenog spektra, pri čemu u ovom uzorku pacijenata je observirana još izraženija učestalost kognitivnog oštećenja u odnosu na procjene koje postoje o učestalosti u opštoj populaciji [1].

U ovom istraživanju dobijena je sledeća gradacija kognitivnog deficita: Najizraženiji pad je observiran u grupi pacijenata na terapiji antipsihotika prve generacije, gdje je dobijena srednja vrijednost MoCA skora od 18.07, zatim kod pacijenata sa kombinovanim režimom antipsihotika (srednja vrijednost MoCA skora od 21.78), a najmanje izražen je kod pacijenata sa terapijom antipsihotika druge generacije (MoCA skor 24.41) i kod psihijatrijski zdrave populacije (MoCA skor od 29.18). Kao što je već rečeno, ove vrijednosti se statistički značajno razlikuju u svim slučajevima, izuzev pri poređenju skora između grupe sa terapijom antipsihotika prve generacije i grupe sa kombinovanom terapijom antipsihotika, što govori u prilog tvrdnji da antipsihotici prve generacije imaju negativni efekat na kogniciju.

Dodatni faktori koji bi mogli nezavisno da utiču na stepen kognitivnih oštećenja kod ovih pacijenata, nisu evidentirani u izraženoj mjeri. Naime, srednja životna dob pacijenata na terapiji lijekova prve generacije nije bila značajno veća u odnosu na grupu pacijenata sa terapijom antipsihotika druge generacije (44 vs 42.06), kao ni učestalost komorbiditeta sa bolestima zavisnosti. U značajnoj mjeri se nije razlikovala obrazovna struktura, niti dužina trajanja bolesti (učestalost rehospitalizacija). Jedni faktor koji bi, pored izraženijeg antidopaminergičkog efekta, mogao da objasni prisustvo većeg stepena kognitivnog oštećenja u populaciji pacijenata sa terapijom antipsihotika prve generacije u odnosu na drugu generaciju je učestalija administracija lijekova iz grupe antiholinergika (50% vs 11.8%).

Osim toga, činjenica da je kod 83.7% pacijenata je evidentiran signifikantan stepen kognitivne lezije (skor manji od 26), govori u prilog visoke senzitivnosti MoCA testa u detekciji kognitivnih oštećenja kod psihotičnih poremećaja shizofrenog spektra, što takođe predstavlja važan zaključak, s obzirom da ne postoji veliki broj istraživanja koja su se bavila procjenom testova za kognitivni screening kod psihotičnih pacijenata [17].

Zaključak

Činjenica da je evidentirana statistički značajna razlika između kontrolne grupe zdrave populacije i svih podgrupa pacijenata na terapiji antipsihotika predstavlja još jednu potvrdu da su kognitivna oštećenja sastavni dio kliničke slike psihotičnih poremećaja shizofrenog spektra, posebno u grupi pacijenata na terapiji antipsihotika prve generacije.

Mogući mehanizmi ekspanacije ove fenomenologije mogu biti dodatno rasvijetljeni daljim istraživanjem na većem broju pacijenata koje bi ispitalo korelaciju između stepena izraženosti ekstrapiramidne simptomatologije, ukupne dnevne doze antipsihotika, administracije antiholinergika i stepena kognitivnih oštećenja.

Literatura

1. O' Carroll R. Cognitive impairment in schizophrenia. *Advance in Psychiatric Treatment* 2000; 6: 161- 168
2. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998;12:426-445

3. Hawkins KA, Keefe RS, Christensen BK, et al. Neuropsychological course in the prodrome and first episode of psychosis: findings from the PRIME North America Double Blind Treatment study. *Schizophr. Res* 2008;105(1-3):1-9

4. Hill SK, Schuepbach D, Herbener ES, Keshavan MS, Sweeney JA. Pretreatment and longitudinal studies of neuropsychological deficits in antipsychotic-naive patients with schizophrenia. *Schizophr. Res* 2004;68(1):49-63

5. Fett AK, Viechtbauer W, Dominguez MD et al. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:573-88

6. Lewandowski KE, Cohen BM, Ongur D. Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med* 2011;41:225-41

7. Reichenberg A, Harvey PD, Bowie CR et al. Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. *Schizophr Bull* 2009;35:1022-9

8. Dickinson D, Ragland JD, Gold JM et al. General and specific cognitive deficits in schizophrenia: Goliath defeats David? *Biol Psychiatry* 2008;64:823-7

9. Lesh TA, Niendam TA, Minzenberg MJ et al. Cognitive control deficits in schizophrenia: mechanisms and meaning. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:316-38

10. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2000;157(4):514-520

11. Blyler, CR.; Gold, JM. Cognitive effects of typical antipsychotic treatment: another look. In: Sharma, T.; Harvey, PD., editors. *Cognition in Schizophrenia*. NY, USA: Oxford University Press; 2000. p. 241-265

12. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch. Gen. Psychiatry* 1988;45(9):789-796

13. Green MF, Marshall BD Jr, Wirshing WC, et al. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am. J. Psychiatry* 1997;154(6):799-804

14. Carpenter WT, Gold JM. Another view of therapy for cognition in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 2002;51(12):969-971

15. Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. *Arch. Gen. Psychiatry* 2007;64(6):633-647

16. 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 (EUFEST). *Am.J. Psychiatry* 2009;166(6):675-682

17. Fisekovic S, Memic A, Pasalic A, Correlation Between MoCA And MMSE for the Assessment of Cognition in Schizophrenia *ACTA INFORM MED*. 2012 Sep; 20(3): 186-189 DOI: 10.5455/aim.2012.20.186-189