

## DEFICITUL COGNITIV ÎN COPILĂRIE – CANDIDAT ENDOFENOTIPIC PENTRU SCHIZOFRENIE?

Drd. Irina Săcuiu, Dr. Anamaria Burlea, Prof. Dr. Vasile Chiriță,  
Prof. Dr. Roxana Chiriță

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

### REZUMAT

Există o relație intrinsecă între deficitul cognitiv din schizofrenie și vulnerabilitatea pentru această tulburare.

**Obiectiv:** de a evalua dacă deficitul cognitiv este prezent la copiii pacienților diagnosticați cu schizofrenie și dacă acest deficit cognitiv manifest ar putea reprezenta un predictor pentru dezvoltarea unei psihoze viitoare.

**Metode:** studiul a fost unul de tip prospectiv observațional, cu o durată de 3 ani, asupra a două loturi de studiu – 50 de copii (35 de băieți și 15 fete, cu media de vârstă între 6 și 16 ani), care aveau cel puțin un părinte care îndeplinea criteriile de diagnostic pentru schizofrenie, conform DSM-IV TR, și 10 indivizi de control, care aveau ambii părinți sănătoși.

**Rezultate:** s-a observat că există un deficit cognitiv semnificativ din punct de vedere statistic la grupul de copii cu risc crescut de dezvoltare a schizofreniei, în special în ceea ce privește funcțiile executive, comparativ cu grupul de control. Deficitele cognitive din copilărie au fost corelate cu performanțe scăzute la nivel social în adolescență, izolare socială la vârsta adultă, sugerând astfel o relație cauzală cel puțin cu componenta interpersonală a vulnerabilității.

**Concluzii:** deficitul cognitiv la copiii cu risc crescut de dezvoltare a schizofreniei ar putea reprezenta un endofenotip, care ar putea avea un rol important în studiul unei afecțiuni de o asemenea complexitate cum este schizofrenia. De asemenea, intervenția cognitivă precoce ar putea influența multiplele componente ale vulnerabilității pentru schizofrenie.

**Cuvinte cheie:** deficit cognitiv, schizofrenie, endofenotip

### INTRODUCERE

Există tot mai multe dovezi că deficitul cognitiv preced, însoțesc și durează mai mult decât majoritatea simptomelor pozitive ale schizofreniei. În schizofrenie, deficitul cognitiv premorbid este bine documentat și a fost interpretat ca susținând ideea unui model etiologic de neurodezvoltare. Modelul de neurodezvoltare al schizofreniei postulează existența unor deficite în dezvoltarea cognitivă din copilărie, cu mulți ani înainte de apariția simptomelor clinice evidente de schizofrenie la adult. (1). În ultimii ani, cercetările deficitelor cognitive la pacienții cu schizofrenie și la rudele lor biologice au crescut rapid, inclusiv eforturile de a lega endofenotipurile de gene specifice, reflectând obiectivul cercetărilor de a identifica endofenotipurile care ar putea evidenția legătura genetică în schizofrenie (2).

Există o relație intrinsecă între deficiențele cognitive premorbide și vulnerabilitatea pentru schizofrenie. Este binecunoscut faptul că rudele de gradul

întâi ale persoanelor cu schizofrenie au deficiențe cognitive de același tip ca și cele observate la persoanele cu schizofrenie (3). Deficitele cognitive sunt prezente la copiii ai căror părinți au schizofrenie și ele pot anticipa un risc crescut pentru boală. După cum au raportat Cornblatt et al., cu cât este afectată mai mult performanța atențională a copiilor cu mame cu schizofrenie, cu atât este mult mai probabil ca ei să dezvolte schizofrenie la vârsta adultă (4). Astfel, deficiențele cognitive par a fi un marker nu numai pentru prezența schizofreniei în familie, dar și pentru riscul individual crescut de dezvoltare a bolii. Studii prospective ale copiilor ai căror părinți aveau diagnosticul de schizofrenie, au indicat faptul că deficitul neurocognitiv (atenția în special este compromisă, dar și memoria de lucru), pot fi detectate în copilăria timpurie, în jurul vârstei de cel puțin de 9 ani, și preced cu mulți ani alte tipuri de simptome. Cornblatt și colegii săi, de asemenea, au constatat că deficitul neurocognitiv în copilărie au fost legate de deficitul de competențe sociale în adolescență și de izolare socială la maturitate,

Adresa de corespondență:

Drd. Irina Săcuiu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Str. Universității Nr. 16, Iași

sugerând o relație de cauzalitate cel puțin cu componenta interpersonală a vulnerabilității. Primul episod de schizofrenie apare, de obicei, în timpul maturității timpurii, dar este precedat de multe ori de o lungă perioadă prodromală și unele semne pot fi detectate chiar încă din timpul copilăriei (5,6). Studii recente ale fazei prodromale a schizofreniei au raportat deficite cognitive similare cu cele ale pacienților sever afectați, dar de magnitudine mai mică, inclusiv în ceea ce privește deficitele de atenție, funcția executivă și memoria de lucru (7,8). Acest lucru sugerează posibilitatea că intervenția cognitivă precoce ar putea influența multiplele componente de vulnerabilității. Identificarea markerilor endofenotipici este crucială pentru cercetarea în schizofrenie pentru găsirea unor strategii de prevenție adecvate.

**Obiectivul** principal al acestui studiu a fost acela de a evalua dacă deficitele cognitive sunt prezente la copiii neafecțați încă de boală, ai pacienților diagnosticați cu schizofrenie și dacă acest deficit cognitiv ar putea fi un bun predictor pentru dezvoltarea psihozei mai târziu.

**Metode.** Au fost studiate două loturi de copii:

– 50 de copii (35 băieți, 15 fete; intervalul de vârstă = 6-16 ani), care prezentau cel puțin unul dintre părinți diagnosticat cu schizofrenie conform criteriilor de diagnostic pentru schizofrenie din *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition TR* (DSM-IV TR).

– 10 copii cu părinți sănătoși au fost recrutați, de asemenea, reprezentând grupul de control (niciunul dintre subiecții de control nu au avut diagnostic pe Axa I a tulburărilor, cu niciun istoric personal de tulburări psihotice sau neurologice; nici membrii familiei, până la a treia generație, nu au prezentat o tulburare psihotică cunoscută).

Consimțământul informat în scris a fost obținut de la mamă (cu acordul scris al subiectului). Niciun subiect nu a avut în antecedente traumatism cranian, tulburări neurologice sau diagnostic de abuz de substanțe.

Cele două grupuri nu au prezentat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește vârsta ( $p > 0,82$ ); nivelul de educație ( $p > 0,58$ ) și IQ care a fost estimat utilizând *Vocabulary and Block Design subscales* a WISC-III (9), pentru subiecții cu vârsta sub 16 ani (Tabelul 1).

**TABELUL 1.** Media variabilelor demografice, prezentată comparativ, la cele două loturi studiate

	Lot I	Lot II (control)
Vârsta	16,5(2,7)	16,8(2,6)
Nivel educațional	8,5(2,4)	8,3(2,3)
IQ	108,3(13,4)	109,4(9,2)
Sex feminin (%)	28%	30%

## Procedura de lucru

Vizitele din cadrul studiului au fost realizate anual, pe parcursul celor 3 ani de studiu.

Au fost aplicate bateriile de teste neurocognitive BACS (*Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*) (19) comparativ, la cele două loturi de studiu, la fiecare vizită efectuată.

BACS, care necesită aproximativ 35 de minute pentru a fi aplicat fiecărui pacient, include scurte evaluări în ceea ce privește memoria verbală și învățarea, memoria de lucru, funcția motorie (testul jetoanelor, codificarea simbolurilor), fluența verbală (fluente semantică, Testul literei), funcția executivă (Tabelul 2). Scorul BACS compus a fost calculat prin însumarea scorurilor z ale fiecărui test din cele 6 ale bateriei, obținut prin compararea fiecărui test cu un lot de control și împărțirea la deviația standard a lotului de control. Acest scor compus are un înalt coeficient de siguranță la indivizii cu risc crescut (lotul I) și la subiecții sănătoși din lotul de control (coeficienții de corelație  $> 0,80$ ).

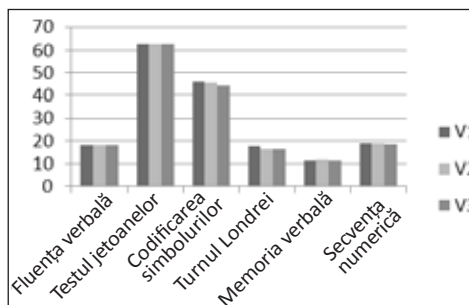
**TABELUL 2.** Domeniile neurocognitive evaluate prin bateria de teste BACS

Domeniul neurocognitiv	Testele neurocognitive – BACS
Viteza de procesare	Fluența verbală – testul literei; fluente semantică
	Codificarea simbolurilor
„Reasoning” și „problem solving”	Turnul Londrei
Memoria verbală și învățarea	„List learning”
Memoria de lucru	Testul secvenței numerice

## Rezultate

**TABELUL 3.** Rezultatele testelor neurocognitive corespunzătoare lotului I (cu risc crescut de schizofrenie)

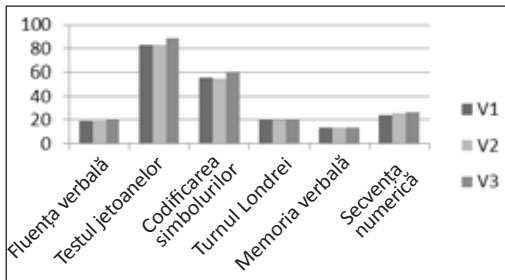
	Lotul I		
	V1	V2	V3
Fluența verbală, număr total de cuvinte	18,16	18,02	17,9
Testul jetoanelor, numărul total de jetoane	62,84	62,78	62,64
Codificarea simbolurilor, scor total	45,83	45,46	44,23
Turnul Londrei, total corect	17,61	16,34	16,43
Memoria verbală, număr total de cuvinte	11,30	11,65	10,98
Secvența numerică, răspunsuri corecte	18,93	18,98	18,43
BACS, scorul compus	-1,57	-1,55	-1,5



**FIGURA 1.** Dinamica performanțelor cognitive înregistrate la nivelul lotului I (cu risc crescut de dezvoltare a schizofreniei)

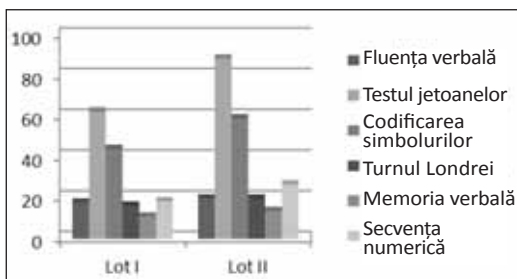
**TABELUL 4.** Rezultatele testelor neurocognitive corespunzătoare lotului II (de control, indivizi fără risc de dezvoltare a schizofreniei)

Teste cognitive	Lotul II		
	V <sub>1</sub>	V <sub>2</sub>	V <sub>3</sub>
Fluența verbală, număr total de cuvinte	19,36	19,38	19,92
Testul jetoanelor, numărul total de jetoane	82,84	82,78	88,64
Codificarea simbolurilor, scor total	55,83	55,46	59,23
Turnul Londrei, total corect	19,71	19,74	19,83
Memoria verbală, număr total de cuvinte	13,30	13,68	13,78
Secvența numerică, răspunsuri corecte	24,33	25,64	26,83



**FIGURA 2.** Rezultatele testelor neurocognitive corespunzătoare lotului II (de control, indivizi fără risc de dezvoltare a schizofreniei)

În figura 3 sunt prezentate comparativ, la cele două loturi de studiu, performanțele înregistrate la testele cognitive aplicate la V<sub>3</sub> (finalul studiului). S-a observat că la momentul vizitei finale V<sub>3</sub>, în rândul indivizilor cu risc crescut de dezvoltare a schizofreniei, există deficit cognitiv semnificativ în special în ceea ce privește memoria de lucru (Testul jetoanelor, Codificarea simbolurilor, secvența numerică).



**FIGURA 3.** Performanțele cognitive la momentul V<sub>3</sub>, prezentate comparativ, la cele două grupuri

Pe parcursul realizării studiului (3 ani), au existat 3 cazuri în care subiecți din cadrul lotului I au prezentat un prim episod psihotic, din totalul celor 36 (72%) de indivizi la care a fost efectuată ultima vizită din cadrul studiului (V<sub>3</sub>). Nu a existat niciun caz din cadrul lotului II în care să se fi înregistrat apariția elementelor psihotice. S-a studiat nivelul de corelație între apariția elementelor psihotice și nivelul deficitelor cognitive pe diferite domenii, cea mai puternică corelație înregistrându-se în domeniul memoriei de lucru ( $r = 0,75$ ; foarte mare), astfel, deficitul memoriei de lucru ar putea constitui

un bun marker endofenotipic. După apariția psihozei, disfuncțiile cognitive au rămas stabile în timp în majoritatea domeniilor, inclusiv atenția, memoria, funcțiile executive și abilitățile cognitive generale.

## DISCUȚII

Conceptul de endofenotip a apărut datorită dificultăților asociate studierii unei afecțiuni atât de complexe din punct de vedere etiologic, precum schizofrenia (13). Aceste dificultăți sunt generate în mare măsură de complexitatea și lipsa relativă de specificitate a geneticii schizofreniei (o afecțiune multifactorială, cu numeroase influențe epigenetice și de mediu). Cercetarea, în cazul bolilor complexe, poligenice, precum schizofrenia, a factorilor de risc genetici și de mediu poate fi sprijinită de identificarea endofenotipurilor care se speră că reprezintă aspecte fundamentale, dar în același timp mai simple, ale funcționării creierului, aflate de-a lungul căii dintre gene și fenotip. Nu există deocamdată algoritmi standardizate pentru selectarea unor endofenotipuri specifice, dar recent au apărut numeroase încercări de dezvoltare a unor criterii pentru evaluarea validității și utilității unor endofenotipuri în psihiatrie.

Se știe că deficitul cognitiv subtil preced adeseori primul episod psihotic în cazul indivizilor cu risc (16). Mai mult, afectarea cognitivă și a funcțiilor executive este prezentă atât la pacienți, cât și la rudele de gradul întâi, neafectate de boală, ale acestor pacienți (15). În cadrul studiului nostru deficitul cognitiv au fost semnificative la subiecții cu risc, comparativ cu grupul de control. În acest studiu s-a observat clar un deficit cognitiv mai ales în domeniul memoriei de lucru la adolescenții cu risc crescut de dezvoltare a schizofreniei. Rezultatele conform cărora există o corelație foarte puternică între deficitul memoriei de lucru și apariția psihozei ( $r = 0,75$ ) aduc o contribuție substanțială la dezvoltarea conceptului conform căruia deficitul memoriei de lucru în copilărie reprezintă un bun candidat ca marker endofenotipic pentru schizofrenie și poate ajuta la detectarea precoce a posibilelor semne de schizofrenie la persoanele cu risc; întrebarea care se pune este dacă aceste deficite apărute la copiii cu risc crescut de dezvoltare a schizofreniei ar putea constitui un marker veritabil pentru predicția unei viitoare psihoze la acești copii.

De asemenea, s-a observat că în plan comportamental viitoarele cazuri patologice au preferat jocurile solitare și au dezvoltat anxietate socială. Apariția psihozei a fost precedată cu mult timp înainte de alterări în funcționarea neurologică și socială, cu manifestări variate de-a lungul dezvoltării

timpurii și din adolescență, dar performanțele intelectuale ale viitorilor pacienți nu diferă de acelea ale fraților lor, sugerând astfel medierea genetică a deficitului intelectual (10,11). Studiile extinse de tip „follow-up“ pe cohorte au demonstrat că funcționarea intelectuală ușor deficitară sau elemente mai specifice, cum ar fi atenția sau memoria de scurtă durată în copilărie și adolescență, reprezintă un factor de risc pentru schizofrenie (12).

Studii prospective longitudinale ale pacienților cu prim episod psihotic au arătat că disfuncțiile cognitive rămân stabile în timp în majoritatea domeniilor, inclusiv atenția, memoria, funcțiile executive și abilitățile cognitive generale, rezultatele

studiilor noastre în acest sens fiind concordante cu cele din literatură (16). Toate acestea sugerează că, într-adevăr, afectarea cognitivă a pacienților cu schizofrenie poate reprezenta un endofenotip valid, care la rândul său poate reprezenta o nouă direcție de cercetare a unei afecțiuni de o așa complexitate precum schizofrenia (16,17), identificarea de potențiali markeri endofenotipici fiind de o importanță deosebită pentru cercetarea psihiatrică, având rolul de a susține identificarea indivizilor cu risc crescut de schizofrenie înainte de apariția unui prim episod psihotic și de a găsi strategii de prevenire și de tratament adecvat pentru a reduce severitatea simptomelor ulterioare.

## *Cognitive deficits in children – candidate endophenotypes for schizophrenia?*

Irina Sacuiu, Anamaria Burlea, Vasile Chirita, Roxana Chirita

„Gr.T. Popa” University of Medicine and Pharmacy, Iasi

### ABSTRACT

There is an intrinsic relationship between cognitive impairments and vulnerability to schizophrenia.

**Objective:** to evaluate if the cognitive deficits are present to the unaffected childrens of schizophrenic patients and this cognitive deficit could be a good predictor for later psychosis.

**Methods:** the study was of observational prospective type, lasting for 3 years was made on 2 groups – 50 childrens (35 boys, 15 girls; age range = 6-16 years) who had at least one parent meeting Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV TR) criteria for schizophrenia and 10 normal controls, who had healthy parents.

**Results:** There was an important cognitive deficit to the group of childrens with an increased risk for the development of schizophrenia, especially in executive functions. Childhood neurocognitive deficits were related to social skill deficits in adolescence and social isolation, suggesting a causal relationship with at least the interpersonal component of the vulnerability.

**Conclusions:** Cognitive impairment of childrens with increase risk for schizophrenia may represent a valid endophenotyp, which in turn may be a very effective for the study of a disease of a complexity as well as schizophrenia. Also, early cognitive intervention might reduce multiple vulnerability components.

**Key words:** cognitive impairment, schizophrenia, endophenotip

### INTRODUCTION

There is growing evidence that cognitive deficits precede, accompany, and outlast the more dramatic positive symptoms of schizophrenia and its treatment.

Premorbid cognitive deficits in schizophrenia are well documented and have been interpreted as supporting a neurodevelopmental etiological model. The neurodevelopmental model of schizophrenia posits the existence of deviations in cognitive development many years prior to the emergence of overt clinical symptoms of adult schizophrenia (1).

Endophenotypes are intermediate phenotypes that provide a more reliable index of liability than the illness itself. In recent years, reports of cognitive deficits in schizophrenia patients and in their biological relatives have rapidly increased, including efforts to link endophenotypes to specific genes, reflecting the research goal of identifying candidate endophenotypes that may index genetic liability to schizophrenia (2,3).

There is an intrinsic relationship between cognitive impairments and vulnerability to schizophrenia. It has been known for decades that first-degree relatives of people with schizophrenia have

cognitive impairments of the same type seen in people with schizophrenia. (3). Cognitive impairments are present in children whose parents have schizophrenia predicts increased risk for the illness. As reported by Cornblatt, et al., the more impaired the attentional performance of children of mothers with schizophrenia, the more likely that they would develop schizophrenia (4). Children with minimal attentional impairments have the smallest risk for developing schizophrenia themselves. Thus, cognitive impairments seem to be a marker of not only the presence of schizophrenia in the family, but of increased individual risk development of the illness. Studies that prospectively follow the children of parents with schizophrenia have indicated that neurocognitive deficits (especially compromised attention and working memory) can be detected in early childhood, at least by age 9, and precede other types of symptoms by many years. Cornblatt and colleagues also found that childhood neurocognitive deficits were related to social skill deficits in adolescence and social isolation in adulthood, suggesting a causal relationship with at least the interpersonal component of the vulnerability.

The first episode of schizophrenia typically presents itself during early adulthood but a long prodromal period often precedes it and some signs may even be detected in childhood (5,6). Recent prodromal studies have found cognitive deficits similar to those marking affected patients, but of lesser magnitude, including deficits in attention, executive function and WM (7,8). These cognitive markers may aid in the prediction of psychosis in prodromal individuals (8).

This suggests the possibility that early cognitive intervention might reduce multiple vulnerability components. Identifying endophenotypic markers is crucial to schizophrenia research for finding appropriate preventive strategies.

The main objective of this study was to evaluate if the cognitive deficits are present to the unaffected children of schizophrenic patients and this cognitive deficit could be a good predictor for later psychosis.

## Methods

### Participants

– 50 children (35 males, 15 females; age range = 6-16 years) who had at least one parent meeting Diagnostic and Statistical Manual of Mental

Disorders, Fourth Edition (DSM-IV TR), criteria for schizophrenia.

– 10 normal controls, who had healthy parents were also recruited (None of the control subjects had current diagnosable Axis I disorders, with no personal history of psychotic or neurological disorders and no family members, out to third-degree relatives, with a known psychotic disorder).

Written informed consent was obtained from the parent (with the subject's written assent). No subject had a history of head injury, neurological disorder or diagnosed substance abuse. The two groups did not differ significantly in age ( $p > 0.82$ ); education ( $p > 0.58$ ), IQ estimated using Vocabulary and Block Design subscales of the WISC-III for subjects under 16 years (9).

**TABLE 1.** Media (SD) demographic variables are presented as compared to those two lots

	Lot I	Lot II (control)
Age	16,5 (2,7)	16,8 (2,6)
Educational level	8,5 (2,4)	8,3 (2,3)
IQ	108,3 (13,4)	109,4 (9,2)
Sex feminine (%)	28%	30%

Study visits were conducted annually during the three years of study. Were applied neurocognitive tests batteries of BACS (*Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*) compared to the two study groups at each visit made (19).

BACS, which requires about 35 minutes to be applied to each patient, including brief assessments regarding verbal memory and learning, working memory, motor function (test chips, encoding symbols), verbal fluency (semantic fluency, test point), executive function. BACS composite score was calculated by summing z scores for each of the 6 test the battery, obtained by comparing each test with a control group and dividing by the standard deviation of the control group. The composite score has a high safety factor in patients with schizophrenia and in healthy control subjects (correlation coefficients  $> 0.80$ ).

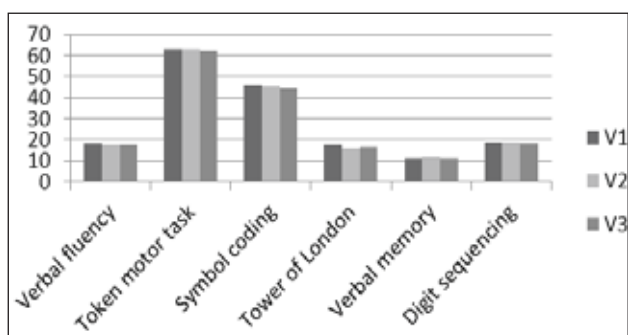
**TABLE 2.** Neurocognitive domains that were evaluated by BACS

Neurocognitive domain	Tests in BACS
Processing speed	Letter fluency; Token motor task
	Symbol coding
Reasoning and problem solving	Tower of London test
Verbal memory	List learning
Working memory	Digit sequencing

**Results**

**TABLE 3.** Neurocognitive test results corresponding group I (increased risk of developing schizophrenia)

Neurocognitive tests	Group I		
	V <sub>1</sub>	V <sub>2</sub>	V <sub>3</sub>
Verbal fluency, total number of words	18,16	18,02	17,9
Token motor task, total number of tokens	62,84	62,78	62,64
Symbol coding, total score	45,83	45,46	44,23
Tower of London, total correct	17,61	16,34	16,43
Verbal memory, total words recalled	11,30	11,65	10,98
Digit sequencing, correct responses	18,93	18,98	18,43
BACS composite score (compared with published healthy comparison data)	-1,57	-1,55	-1,5

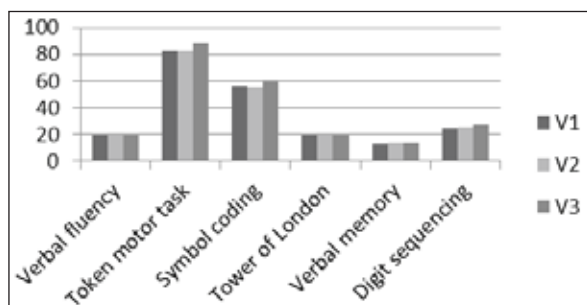


**FIGURE 1.** The dynamics of cognitive performance recorded in group I (high risk of developing schizophrenia)

Impaired cognitive and executive functions were evaluated in children, unaffected by the disease, of schizophrenic patients. Some noted that cognitive dysfunction remained stable over time in most areas, including attention, memory, executive function and general cognitive abilities.

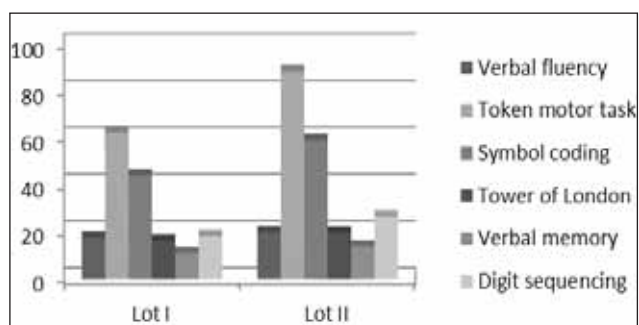
**TABLE 4.** Neurocognitive test results corresponding group II (control, individuals without risk of developing schizophrenia)

Neurocognitive tests	Group II		
	V <sub>1</sub>	V <sub>2</sub>	V <sub>3</sub>
Verbal fluency, total number of words	19,36	19,38	19,92
Token motor task, total number of tokens	82,84	82,78	88,64
Symbol coding, total score	55,83	55,46	59,23
Tower of London, total correct	19,71	19,74	19,83
Verbal memory, total words recalled	13,30	13,68	13,78
Digit sequencing, correct responses	24,33	25,64	26,83



**FIGURE 2.** Neurocognitive test results corresponding group II (control, individuals without risk of developing schizophrenia)

In Figure 3 are compared, the two study groups performances on cognitive tests applied to V<sub>3</sub> (end of study). It was observed that when the final visit V<sub>3</sub>, among individuals at high risk of developing schizophrenia, cognitive deficiency is particularly significant in terms of working memory (Motor Token task, Symbol coding, digit sequencing).



**FIGURE 3.** Cognitive performance at V<sub>3</sub>, presented compared to the two groups

In this study was clearly observed cognitive deficit of working memory in adolescents at risk of developing schizophrenia, the question is whether if these deficits in children at high risk of schizophrenia dezvoltare marker could be true for the prediction of future psychosis at this childrens.

During the survey (three years), there were 3 cases in which subjects experienced a first psychotic episode, out of 36 (72%) of individuals that V<sub>3</sub> was performed.

**DISCUSSIONS**

The concept of endophenotypes arose because of the difficulties associated with the study of a multifaceted disease such as schizophrenia (13,14). These difficulties are due to the complexities and relative lack of specificity of the genetics of schizophrenia (a complex polygenetic disorder with numerous epigenetic and environmental influences). The poor definition of the schizophrenia phenotype itself, the lack of specificity of its treatment and risk factors (both genetics and environmental) are just a few of the impasses associated with the study of schizophrenia. Studies of genetic and environmental risk factors in complex polygenic disorders such as schizophrenia (but also diabetes and cardiovascular diseases) might benefit from identification of endophenotypes, which hopefully represent more fundamental yet simpler aspects of brain function along the pathway between genes and phenotype. There is not yet available standardized algorithm for the selection of certain specific endophenotypes in research, but lately there are numerous tentatives

to develop criteria for evaluating the validity and utility of putative endophenotypes in psychiatry..

Cognitive impairment represents one of the most important elements of schizophrenia. Between 75% and 85% of all patients with schizophrenia exhibit some anomalous intellectual functioning such as abnormal declarative memory, working memory, attention and executive functioning. Working memory deficit is a good candidate as endophenotypic marker for schizophrenia and may help detect possible early signs of schizophrenia in people at risk. Much of the social, familial and professional functioning of schizophrenic patients seems to be connected with their cognitive function. Subtle cognitive abnormalities often precede the first psychotic episode in schizophrenic patients. Prospective longitudinal studies of patients with first-episode schizophrenia have demonstrated that the cognitive dysfunction remains stable in most domains, including attention, memory, executive functioning and general cognitive ability. Moreover impaired cognition and executive function appear in both patients and their unaffected first-degree relatives (15). It was also noticed that in the behaviour plan future pathological cases preferred solitary games

and have developed social anxiety. It is known that the occurrence of schizophrenia is preceded by subtle alterations in neurological functioning, cognitive and social with various events during early development and adolescence, but the intellectual performance of future patients do not differ from those of their siblings, suggesting a genetic mediation of intellectual deficit (10,11). Extensive study of “follow up” cohort showed that slightly impaired intellectual functioning or more specific elements, such as attention and short-term memory in childhood and adolescence is a risk factor for schizophrenia (12).

All of above seem to indicate that indeed cognitive impairment in schizophrenic patients represents a putative endophenotype for schizophrenia which can be a fruitful way of studying such a complex disorder (16,17,18).

Identification of potential endophenotypic markers is of utmost importance to psychiatric research if we are to identify those at risk for schizophrenia before the first psychotic episode and find appropriate preventive treatment strategies to reduce the severity of later symptoms.

## REFERENCES

1. Rapoport J.L., Addington A.M., Frangou S. – The neurodevelopmental model of schizophrenia: update. *Mol Psychiatry*, 2005; 10:434-449;
2. Asarnow R.F., Nuechterlein K.H., Subotnik K.L., et al. – Neurocognitive impairments in nonpsychotic parents of children with schizophrenia and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiat* 2002; 59:1053-1060;
3. Harvey P.D., Walker E., Wielgus M. – Psychological markers of vulnerability to schizophrenia. In: Maher BH, Maher WB (eds). *Progress in Experimental Personality Research*, Volume 14. New York: Academic Press, 1986; 231-267;
4. Cornblatt B.A., Todd Lencz, Christopher W. Smith, Christoph U. Corre U., Andrea M. Auther, Emille Nakayama – The Schizophrenia Prodrome Revisited: A Neurodevelopmental Perspective, *Schizophrenia Bulletin* 2003; Vol. 29, No. 4;
5. Erlenmeyer-Kimling L., Rock D., Roberts S.A., et al. – Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York high-risk project. *American Journal of Psychiatry*, 2000; 157, 1416-1422;
6. Gunnell D., Harrison G., Rasmussen F., et al. – Associations between premorbid intellectual performance, early-life exposures and early-onset schizophrenia. Cohort study. *British Journal of Psychiatry*, 2002; 181, 298-305;
7. Stephen J. Wood, Warrick J. Brewer, Penny Koutsouradis, et al. – Cognitive decline following psychosis onset, *British Journal of Psychiatry*, 2007; 191 (suppl. 51);
8. Lencz T., Smith C.W., McLaughlin D.B., et al. – Generalized and specific neurocognitive deficits in prodromal schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 2006; 59, 863-871;
9. Sattler J.M. – *Assessment of Children*, 3rd ed. JM Sattler, San Diego, CA, 1992;
10. Park and Lee, Spatial working memory function in schizophrenia. In: Lenzenweger, M.F., Hooley, J.M. (Eds.), *Principles of Experimental Psychopathology*. American Psychological Association Press, Washington, DC, 2002;
11. Maki et al – Predictors of schizophrenia-a review, *Oxford Journals Medicine, British Medical Bulletin*, 2005; Volume 73-74, Issue 1 Pp. 1-15;
12. Bearden C.E., Rosso I.M., Hollister J.M., Sanchez L.E., Hadley T., Cannon T.D. – A prospective cohort study of childhood behavioral deviance and language abnormalities as predictors of adult schizophrenia. *Schizophr Bull* 2000; 26: 395-410;
13. Burdick K.E., Goldberg J.F. – Neurocognition as a stable endophenotype in bipolar disorder and schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 2006; 194(4): 255-60;
14. Burdick K.E. Terry E. Goldberg, Birgit Funke, John A. Bates a, Todd Lencz, Raju Kucherlapati, Anil K. Malhotra – DTNBP1 genotype influences cognitive decline in schizophrenia, *Schizophrenia Research* 2007; 89, 169-172;
15. Sitskoorn M.M., Aleman A., Ebisch S.J.H., Appels M.C.M., Kahn R.S. – Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2004; 71: 285-295;
16. Michael Davidson, Valentin Matei, Michael Davidson, Valentin Matei – Cognitive functioning as an endophenotype to investigate schizophrenia, *Revista Română de Psihiatrie*, seria a III-a, vol. IX, nr. 1, 2007;
17. Seidman L.J., Giuliano A.J., Smith C.W., et al. – Neuropsychological Functioning in Adolescents and Young Adults at Genetic Risk for Schizophrenia and Affective Psychoses: Results from the Harvard and Hillside Adolescent High Risk Studies. *Schizophrenia Bulletin* 2006; 32 507-524;
18. National Institute of Mental Health. Schizophrenia: what is it? *National Institute of Mental Health (NIMH)*; Publication No. 02-3517. Bethesda, Md, 2002;
19. Keefe R.S., Goldberg T.E., Harvey P.D., Gold J.M., Poe M.P., Coughenour L. – The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery, *Schizophr Res*. 2004, Jun 1; 68(2-3):283-97.