



rijksuniversiteit
groningen

De Effecten van Sociale Cognitie Training (SCT) op het Functioneren van het
Brein van Mensen met Psychotische Stoornissen– een Systematische Review

Margriet de Haan

Master Thesis – Klinische Psychologie

S3244865
September 2021
Department of Psychology
University of Groningen
Examiner/Daily supervisor:
Prof. Dr. G. H. M. (Marieke) Pijnenborg

A thesis is an aptitude test for students. The approval of the thesis is proof that the student has sufficient research and reporting skills to graduate, but does not guarantee the quality of the research and the results of the research as such, and the thesis is therefore not necessarily suitable to be used as an academic source to refer to. If you would like to know more about the research discussed in this thesis and any publications based on it, to which you could refer, please contact the supervisor mentioned.

Abstract (NL)

Mensen met psychotische stoornissen hebben te maken met cognitieve beperkingen die een grote barrière vormen voor het dagelijks functioneren. Sociale Cognitie Training (SCT) omvat de gedragsmatige interventies die gericht zijn op het herstellen van tekorten in sociale cognitie. Het is onduidelijk of SCT naast gedragsmatige effecten ook invloed heeft op het functioneren van het brein. Dit werd onderzocht door middel van een literatuurstudie, waarin op basis van een search string en inclusie- en exclusiecriteria $k = 17$ publicaties zijn meegenomen. Uit de review komt naar voren dat SCT een activerend effect heeft op onder andere de ACC, DLPFC en mPFC. Daarnaast worden gedragsmatige verbeteringen gerapporteerd die aan de verhoogde activatie kunnen worden gekoppeld. Het is aannemelijk dat SCT invloed heeft op de sociaal-cognitieve processen in de hersenen. Er bestaan echter wezenlijke verschillen tussen de SCT-interventies die zijn toegepast in de meegenomen publicaties, wat het ingewikkeld maakt om de effecten ervan met elkaar te vergelijken. Daarbij ligt bij veel van de meegenomen interventies de nadruk op een specifiek domein binnen sociale cognitie, zoals de herkenning van gezichtsemoties. Er is verder onderzoek nodig om te bepalen of de effecten van deze SCT-interventies generaliseerbaar zijn naar andere domeinen van sociale cognitie.

Kernbegrippen: psychotische stoornissen, sociale cognitie, Sociale Cognitie Training, neuroimaging, hersenactivatie

Abstract (EN)

People with psychotic disorders are dealing with cognitive deficits that form a major barrier to their daily functioning. Social Cognition Training (SCT) entails the behavioral interventions aimed at recovering the deficits in social cognition. It is yet unclear whether SCT also influences the functioning of the brain in addition to its behavioral effects. This was investigated by means of a literature study, in which $k = 17$ publications were included based on a search string and inclusion- and exclusion criteria. The review shows that SCT has an activating effect on, among others, the ACC, DLPFC and mPFC. In addition, behavioral improvements are reported that can be linked to this increased activation. It is plausible that SCT influences the social-cognitive processes in the brain. However, there are substantial differences between the SCT interventions used in the included publications, which makes it difficult to compare their effects. In many of the interventions included, the emphasis was on a specific domain within social cognition, such as the recognition of facial emotions. Further research is needed to determine whether the effects of these SCT interventions are generalizable to other domains of social cognition.

Key words: psychotic disorders, social cognition, Social Cognition Training, neuroimaging, brain activation

Introductie

Psychotische stoornissen, zoals schizofrenie en schizo-affectieve stoornis, worden volgens de DSM-5 gekenmerkt door episoden met symptomen als wanen, hallucinaties, gebrek aan samenhang in spraak, ongeregeld gedrag of catatonie en de vervlakking of afwezigheid van emoties en motivatie (American Psychiatric Association, 2013). Dergelijke stoornissen worden als een spectrum gezien waarbij vier symptoomdimensies worden onderscheiden: positieve, negatieve, cognitieve en affectieve symptomen. De positieve ofwel psychotische en negatieve symptomen vormen het eerste criterium voor een diagnose van een psychotische stoornis (American Psychiatric Association, 2013). Met cognitieve symptomen worden onder andere stoornissen in de informatieverwerking, concentratie, (werk)geheugen, planning en het probleemoplossend vermogen bedoeld. Onder affectieve symptomen worden angst en somberheid, maar ook manie verstaan (GGZ Standaarden, 2021). Daarnaast is er geen sprake van een vast omschreven ziektebeeld, de symptomen variëren in ernst, frequentie en duur. Mensen met een psychotische stoornis ervaren vaak moeilijkheden met betrekking tot werk, relaties en sociaal functioneren (Nijman et al., 2020).

Naast psychotische episoden ondervindt men dus ook cognitieve beperkingen, die vaak een grote barrière vormen voor het dagelijks functioneren. Mensen met een psychotische stoornis hebben volgens Van Os en Kapur (2009) een niveau van cognitief functioneren dat gemiddeld één standaarddeviatie lager ligt dan de norm. Doorgaans worden zeven domeinen van cognitieve beperkingen geïdentificeerd: informatieverwerkingssnelheid, aandacht, werkgeheugen, verbaal leren, visueel leren, redeneren en probleemoplossing, en sociale cognitie (Nuechterlein et al., 2004). Daarbij wordt onderscheid gemaakt tussen neurocognitie, waarmee de eerste zes cognitieve domeinen worden bedoeld, en sociale cognitie.

Sociale cognitie wordt gezien als een afzonderlijk cognitief domein en omvat de mentale processen die ten grondslag liggen aan het begrijpen van en interacteren met de sociale

omgeving (Brothers, 1990). Volgens Green et al. (2008) gaat het daarbij om de manier waarop mensen conclusies trekken over de overtuigingen en intenties van anderen en hoe sociale en situationele factoren worden meegewogen in deze conclusies. Het Nationaal Instituut voor Mentale Gezondheid (NIMH) heeft verschillende domeinen van sociale cognitie aangeduid: Theory of Mind (ToM), sociale perceptie, attributionele bias en emotieperceptie en -verwerking (Green et al., 2008; Savla et al., 2013; Ventura et al., 2013).

In de literatuur over hersengebieden die betrokken zijn bij sociale cognitie wordt veelal gesproken over het sociale brein, waarmee de hersenstructuren bedoeld worden die verantwoordelijk zijn voor de sociale processen. Hierbij betreft het netwerken van onder andere gebieden in de temporale cortex voor het verwerken van gezichten en de temporopariëtale kruising en de mediale prefrontale cortex (mPFC) met betrekking tot Theory of Mind (Kennedy & Adolphs, 2012; Van Overwalle, 2009). Daarnaast speelt onder andere de fusiform gyrus een belangrijke rol bij de perceptie van gezichten en emoties (Pinkham et al., 2014). Ten slotte spelen ook de amygdala en de insula een rol bij de sociale cognitie (Adolphs, 2010; Bickart et al., 2011; Kennedy & Adolphs, 2012). Met name de amygdala is van belang voor de perceptie en verwerking van negatieve emoties zoals angst en boosheid en voor het beoordelen van sociale situaties (Pinkham et al., 2014). De netwerken van en de verbindingen tussen deze hersengebieden spelen een belangrijke rol bij de sociale cognitie. Volgens Karch et al. (2012) laten patiënten met schizofrenie abnormale activiteit zien in de amygdala en prefrontale hersengebieden gedurende emotieverwerking, met name bij de verwerking van negatieve emoties. Daarnaast zijn (para)limbische gebieden zoals de hippocampus, prefrontale cortex, ACC en parahippocampale gyrus aangetast bij deze patiëntgroep (Karch et al., 2012).

Mensen met een diagnose van een psychotische stoornis laten dus vaak duidelijke tekorten zien in verschillende domeinen van sociale cognitie (Green et al., 2008; Karch et al.,

2012; Savla et al., 2013; Woolverton et al., 2016; Nijman et al., 2020). Er is daarnaast voorafgaand aan de eerste psychose vaak ook al sprake van cognitieve functiestoornissen, bij mensen in zogenoemde At Risk Mental State (ARMS) of Ultra High Risk (UHR) groepen (Fusar-Poli et al., 2015). Volgens Nijman et al. (2020) hebben de cognitieve tekorten een negatieve invloed op het functioneren van deze mensen. Ook de meta-analyse van Fett et al. (2011) laat zien dat er een verband is tussen sociale cognitie en het sociaal functioneren van mensen met een psychotische stoornis. Dit verband is sterker dan het verband tussen neurocognitie en het sociaal functioneren van deze mensen (Fett et al., 2011; Savla et al., 2013). Daarnaast is sociale cognitie gerelateerd aan domeinen van neurocognitie, negatieve symptomen, en ongeregeld gedrag (Savla et al., 2013; Ventura et al., 2013). Sociale cognitie speelt mogelijk een mediërende rol tussen neurocognitieve beperkingen en functionele uitkomsten bij mensen met een psychotische stoornis (Brekke et al., 2005; Woolverton et al., 2016).

Een farmacologische behandeling heeft over het algemeen wel effect op psychotische symptomen zoals hallucinaties en wanen, maar nauwelijks op de cognitieve tekorten van patiënten (Goldberg et al., 2007; Van Os & Kapur, 2009). Daarom zijn gedragsmatige vormen van behandeling van groot belang voor mensen met een psychotische stoornis. Een veelgebruikte interventie voor cognitieve functiestoornissen is Cognitieve Remediatie Therapie (CRT), “een gedragsmatige interventie die zich richt op het verbeteren van cognitieve processen met als doel bestendigheid en generalisatie” (Wykes et al., 2011; p. 472). CRT richt zich daarmee op alle domeinen van cognitie, waaronder sociale cognitie. Wanneer CRT specifiek gericht is op het verbeteren van de sociale cognitie, wordt dit Sociale Cognitie Training (SCT) genoemd. Dit is een overkoepelende term voor alle vormen van cognitieve training waarbij de focus ligt op het herstellen van tekorten op het gebied van sociale cognitie (Nijman et al., 2020). SCT omvat over het algemeen een combinatie van het

oefenen met sociale stimuli en het aanleren van strategieën met betrekking tot het omgaan met ervaren tekorten in sociale cognitie (Paquin et al., 2014). Er zijn aanwijzingen dat SCT, behalve effecten op het gedrag van mensen met een psychotische stoornis, mogelijk ook effect heeft op het functioneren van het brein (Habel et al., 2010).

Zoals hierboven beschreven, is SCT specifiek gericht op het compenseren en trainen van aangetaste sociaal-cognitieve functies door middel van het aanleren van strategieën en op het trainen van deze functies zelf. De kritiek hierop is vaak dat mensen geleerd wordt om een specifieke taak in een specifieke context uit te voeren en dat generalisatie gering is. Het is onduidelijk of SCT daadwerkelijk invloed heeft op het functioneren van het brein van mensen met een psychotische stoornis. De vraag die in deze review onderzocht zal worden luidt als volgt: *wat zijn de effecten van Sociale Cognitie Training (SCT) op het functioneren van het brein van mensen met een psychotische stoornis?* Daarbij is de volgende hypothese opgesteld: *Sociale Cognitie Training heeft een activerend effect op het sociale brein, als zijnde de hersengebieden die betrokken zijn bij sociaal-cognitieve processen, van mensen met een psychotische stoornis.* Daarnaast is het de vraag of een verbetering van het cognitief functioneren ook op de lange termijn standhoudt. Op dit moment is er nog weinig bekend over de lange-termijn effecten van SCT op het functioneren van het brein van mensen met psychotische stoornissen. Om die reden zal exploratief gekeken worden of de eventuele positieve uitkomsten van SCT ook over een langere periode standhouden.

Deze review verschaft meer duidelijkheid in de vraag of en zo ja welk effect SCT heeft op de hersenactivatie en sociaal-functionele gedragsuitkomsten van mensen met een psychotische stoornis. Daarnaast wordt bekeken of de resultaten van deze behandeling ook op de lange termijn zichtbaar blijven en of de effecten ervan generaliseerbaar zijn naar andere situaties waarin sociaal-cognitieve tekorten een rol spelen, maar die niet zijn getraind tijdens de SCT. Dit heeft implicaties voor de toepassing van SCT in de toekomst.

Methodie

Om de kwaliteit van deze review te waarborgen, zijn de richtlijnen van PRISMA voor systematische reviews gehanteerd (Page et al., 2021).

Zoek- en selectiestrategie

Van november 2020 tot en met mei 2021 is er via elektronische databases PsycInfo, Pubmed en Web of Science systematisch gezocht naar relevante literatuur. Daarbij is de volgende search string gehanteerd: *cognitive remediation*” OR “*cogn* remed**” OR “*cognitive rehabilitation*” OR “*cogn* rehab**” OR “*cognitive training*” OR “*cogn* training*” OR “*social cognition training*” OR “*social cogn* training*” OR “*social cogn* rehab**” AND “*social cognition*” OR “*social cogn**” OR “*emotion perception*” OR “*theory of mind*” OR “*emotion recognition*” OR “*social functioning*” AND “*psychos**” OR “*psychot**” OR “*schizophren**” OR “*At Risk Mental State*” OR “*ARMS*” OR “*Ultra High Risk*” OR “*UHR*” AND “*brain function**” OR “*brain changes*” OR “*function* outcomes*” OR “*function* changes*” OR “*neuroplasticity*” OR “*brain plasticity*” OR “*neural plasticity*” AND “*neuroimaging*” OR “*fMRI*” OR “*MRI*” OR “*PET*”.

Aan de hand van de hiervoor benoemde search string zijn publicaties verzameld. Door middel van een programma voor referentiebeheer, Proquest RefWorks, zijn duplicaten verwijderd. Vervolgens zijn alle publicaties op basis van hun titel en abstract beoordeeld op hun wetenschappelijke relevantie met het oog op het onderwerp van deze review en verwijderd indien zij niet voldeden aan de inclusie- en exclusiecriteria. Ten slotte is de volledige tekst van elke overgebleven publicatie beoordeeld. Met betrekking tot de publicaties waar geen toegang werd verleend, is via de mail contact opgenomen met de hoofdauteur om zo alsnog toegang te krijgen tot de volledige tekst. Ter aanvulling zijn er handmatig publicaties verzameld door de op basis van de search string gevonden reviews en meta-analyses te screenen. Details met betrekking tot de selectieprocedure zijn bijgehouden en

worden weergegeven in een *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) stroomschema (Page et al., 2021).

Inclusie- en exclusiecriteria

Bij het beoordelen van de uit de search string naar voren gekomen publicaties zijn de volgende inclusie- en exclusiecriteria gehanteerd: (1) De studie is uitgevoerd onder een steekproef van mensen met een diagnose van een psychotische stoornis volgens de ICD of de DSM en/of uit ARMS/UHR patiëntgroepen; (2) Er is Sociale Cognitie Training of een andere gedragsmatige interventie op het gebied van sociale cognitie toegepast; (3) Er is een voor- en nameting gedaan met betrekking tot de uitkomstmaat sociaal-cognitieve functies, eventueel is er een follow-up studie gedaan; (4) Er zijn neuroimaging data beschikbaar van voor en na de training; (5) Het artikel is geschreven in het Engels of Nederlands; (6) Het artikel is gepubliceerd in of na 2000 en (7) Het artikel is gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift.

Data-extractie en data-analyse

Van de geselecteerde publicaties zijn naast een aantal algemene kenmerken zoals titel en auteurs ook de onderzoeksmethoden, -resultaten en -conclusies in kaart gebracht die relevant zijn voor de huidige review. Daartoe behoren ten eerste demografische gegevens van de onderzoeksparticipanten (N, gemiddelde leeftijd, geslacht, diagnose). Daarnaast zijn ook gegevens over de studie zelf, zoals design, type populatie en condities, en kenmerken van de toegepaste gedragsinterventie(s), zoals frequentie, duur en type interventie verzameld. Ten slotte zijn data verzameld die betrekking hebben op de neuroimaging technieken en op sociaal-cognitieve uitkomstmaten. De verzamelde onderzoeksdata worden systematisch weergegeven en geïnterpreteerd in de resultaten- en discussiesectie van deze review.

Resultaten

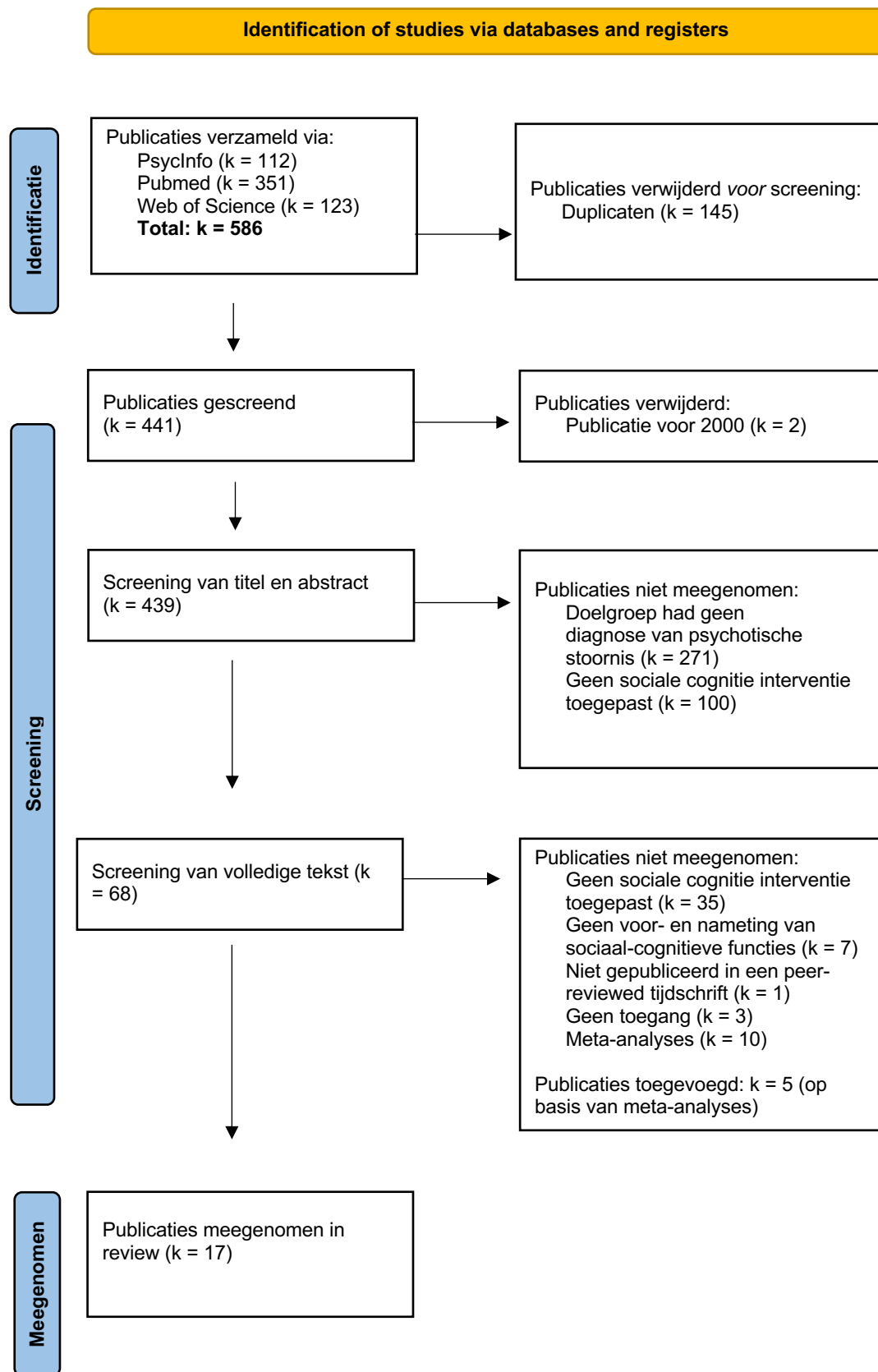
Zoekresultaten

In totaal zijn er 586 publicaties verzameld via elektronische databases PsycInfo (112

hits), Pubmed (351 hits) en Web of Science (123 hits). Daarbij waren er 145 duplicaten, die automatisch danwel handmatig zijn verwijderd. Vervolgens zijn de titels en abstracts van iedere publicatie gescreend. Als gevolg daarvan zijn er 373 publicaties verwijderd, omdat deze niet voldeden aan de inclusiecriteria. Met betrekking tot de laatste 68 publicaties is de volledige tekst beoordeeld, waarna er nog eens 46 publicaties zijn verwijderd omdat deze niet voldeden aan de inclusiecriteria. Daarnaast waren er drie publicaties die niet beschikbaar waren om te lezen (Haut et al., 2019; Haut et al., 2020; Sestini et al., 2016). Omdat er geen reactie kwam op het verzoek tot toegang, is besloten om deze publicaties buiten de review te laten. Van de overgebleven publicaties waren er tien meta-analyses. Deze zijn verwijderd uit de selectie, maar wel gebruikt om te kijken of er nog publicaties naar voren kwamen die misten in de huidige review. Op basis daarvan zijn er nog vijf publicaties toegevoegd die voldeden aan alle inclusiecriteria, maar niet naar voren kwamen op basis van de search string. Uiteindelijk worden er in totaal zeventien publicaties meegenomen in de huidige review. In figuur 1 worden alle details met betrekking tot de selectieprocedure schematisch weergegeven in een PRISMA-stroomschema (Page et al., 2021).

Publicaties met betrekking tot dezelfde steekproef zijn beide meegenomen wanneer zij zich richtten op andere onderzoeksvragen, -hypothesen of hersengebieden. Hierbij gaat het ten eerste om de studies van Hooker et al. (2012) en Hooker et al. (2013), die parallel aan elkaar liepen en dus dezelfde steekproef hebben meegenomen. Beide studies hadden echter verschillende onderzoeksdoelen en gebruikten verschillende taken om de effecten van de toegepaste interventie te onderzoeken. Verder hebben ook Subramaniam et al. (2012) en Subramaniam et al. (2014) hebben dezelfde steekproef en procedures gehanteerd, maar ook zij gebruikten verschillende experimentele taken om hun hypothesen te toetsen en daarmee werd er naar verschillende uitkomstmaten gekeken. Daarnaast hebben ook Popov et al. (2015)

Figuur 1. Selectieprocedure van publicaties (volgens Page et al., 2021)



en Popova et al. (2014) (deels) dezelfde participanten in hun steekproef opgenomen, maar ook zij gebruikten verschillende experimentele taken om hun onderzoekshypothesen mee te toetsen. Tot slot hebben Eack et al. (2016) en Keshavan et al. (2017) beide de steekproef gebruikt uit de studie van Eack et al. (2009), om verschillende onderzoekshypothesen mee te toetsen.

Participanten in de meegenomen publicaties

Een beschrijving en samenvatting van de sociaal-demografische en klinische kenmerken van de participanten uit de meegenomen studies wordt weergegeven in tabel 1 en 2. Wanneer studies (deels) dezelfde steekproef omvatten, zijn alleen de meest recente studie meegenomen in de beschrijving van de groepen en de berekening van de samenvattingsmaten. Verreweg de meeste participanten hadden een diagnose van schizofrenie of schizoaffectieve stoornis, al zijn er ook studies meegenomen waarin participanten met psychose NOS (Lee et al., 2019) en korte psychotische stoornis (Luckhaus et al., 2013) onderdeel van de steekproef waren. Het totale aantal (unieke) participanten uit de meegenomen studies is 516, met een gemiddelde steekproefgrootte van 39,69 (SD = 17,54). Van alle participanten behoorden 222 (43,02%) tot een Actieve Interventiegroep (AI) en 172 (33,33%) tot een Actieve Controlegroep (AC). Daarnaast waren er 29 participanten (5,62%) die behoorden tot een Treatment As Usual controlegroep (TAU) en 93 participanten (18,02%) die behoorden tot een Healthy Controls groep (HC). Tabel 2 geeft aan welke onderzoeksgroepen behoren tot welke categorie.

De steekproefgrootte in de AI varieerde van 10 (Habel et al., 2010; Haut et al., 2010; Luckhaus et al., 2013) tot 30 (Eack et al., 2010) participanten, met een gemiddelde steekproefgrootte van 17,08 (SD = 6,97). De gemiddelde leeftijd in deze groep varieerde van 24,37 jaar (SD = 2,12) (Mazza et al., 2010) tot 51,2 jaar (SD = 5,8) (Hooker et al., 2012; Hooker et al., 2013), met een totale gemiddelde leeftijd van 35,24 jaar (SD = 8,81). Het percentage mannen in de AI varieerde van 52,63% (Popov et al., 2015) tot 100% (Habel et al.,

Tabel 1 Sociaal-demografische en klinische kenmerken van participanten in de meegenomen publicaties

Studie	Steekproefgrootte (N)	Diagnose	Intramuraal / Poliklinisch	Leeftijd (in jaren, M en SD)	Geslacht (% man)	Ernst van symptomen (BPRS/PANSS score)	Duur van symptomen (in jaren, M en SD)
Eack et al. (2010)	CET = 30 EST = 23	Schizofrenie of schizoaffectieve stoornis	Poliklinisch	CET = 25.99 (6.54) EST = 26.42 (6.60)	CET = 63% EST = 70%	<i>BPRS</i> CET = 39.47 (9.21) EST = 40.09 (11.03)	CET = 3.17 (2.32) EST = 3.28 (2.08)
Eack et al. (2016)*	CET = 25 EST = 16	Schizofrenie, schizoaffectieve stoornis	Poliklinisch	CET = 24.95 (5.16) EST = 26.13 (5.29)	CET = 56% EST = 75%	<i>BPRS</i> CET = 39.08 (8.93) EST = 41.00 (12.23)	CET = 3.36 (2.45) EST = 2.97 (1.84)
Habel et al. (2010)	TAR = 10 TAU = 10 HC = 10	Schizofrenie	Intramuraal of poliklinisch	TAR = 31.4 (7.8) TAU = 33.7 (10.65) HC = 31.6 (8.8)	TAR = 100% TAU = 100% HC = 100%	<i>PANSS</i> TAR = 68 TAU = 57.5	-
Haut et al. (2010)	REM = 10 CBSST = 11 HC = 9	Schizofrenie	Poliklinisch	REM = 36.4 (9.2) CBSST = 39.5 (97.7) HC = 40.0 (6.0)	REM = 80% CBSST = 72% HC = 77%	<i>BPRS</i> REM = 40.1 (10.10) CBSST = 37.2 (9.4)	-
Hooker et al. (2012)**	AT + SCT = 11 CG = 11	Schizofrenie of schizoaffectieve stoornis	Poliklinisch	AT + SCT = 51.2 (5.8) CG = 41.0 (8.4)	AT + SCT = 90.9% CG = 72.2%	<i>PANSS</i> AT + SCT = 76.2 (15.4) CG = 68.1 (16.3)	AT + SCT = 28.0 (8.3) CG = 20.6 (11.6)
Hooker et al. (2013)**	AT + SCT = 11 CG = 11	Schizofrenie of schizoaffectieve stoornis	Poliklinisch	AT + SCT = 51.2 (5.8) CG = 41.0 (8.4)	AT + SCT = 90.9% CG = 72.2%	<i>PANSS</i> AT + SCT = 76.2 (15.4) CG = 68.1 (16.3)	AT + SCT = 28.0 (28.3) CG = 20.6 (11.6)
Keshavan et al. (2011)	CET = 29 EST = 21	Schizofrenie of schizoaffectieve stoornis	-	25.72 (5.94)	64%	-	3.26 (2.21)
Keshavan et al. (2017)*	CET = 25 EST = 16	Schizofrenie of schizoaffectieve stoornis	-	CET = 24.95 (5.16) EST = 26.13 (5.29)	CET = 56% EST = 75%	<i>BPRS</i> CET = 39.08 (8.93) EST = 41.00 (12.23)	CET = 3.36 (2.45) EST = 2.97 (1.84)
Lee et al. (2019)	SCST = 13 CIG = 13	Schizofrenie, schizoaffectieve stoornis of psychose NOS	Poliklinisch	SCST = 49.8 (7.7) CG = 42.2 (12.2)	SCST = 73.1% CG = 80.8%	<i>BPRS</i> SCST-basel = 43.0 (10.6) SCST-12 wk = 38.3 (8.9) CG-basel = 44.5 (16.1) CG-12 wk = 46.3 (9.5)	-
Luckhaus et al. (2013)	DG = 10 WG = 9	Schizofrenie of korte psychotische stoornis	-	35.3 (8.2)	100%	<i>PANSS</i> 56.7 (14.6)	9.4 (8.8)
Mazza et al. (2010)	ETIT = 16 PST = 17	Schizofrenie	Poliklinisch	ETIT = 24.37 (2.12) PST = 24.71 (2.17)	57.8%	<i>BPRS</i> ETIT = 78 (5.2) PST = 84.5 (10.6)	ETIT = 0.52 (0.21) PST = 0.54 (0.33)

Studie	Steekproefgrootte (N)	Diagnose	Intramuraal / Poliklinisch	Leeftijd (in jaren, M en SD)	Geslacht (% man)	Ernst van symptomen (BPRS/PANSS score)	Duur van symptomen (in jaren, M en SD)
Penadés et al. (2013)	CRT = 17 SST = 18 HC = 15	Schizofrenie	-	CRT = 36.35 (13.16) SST = 37.56 (8.99) HC = 34.75 (3.14)	CRT = 70.6% SST = 83.3% HC = 66.7%	PANSS CRT = 66.00 (8.51) SST = 63.56 (8.93)	CRT = 11.59 (9.79) SST = 14.19 (7.03)
Popov et al. (2015)***	FAT = 19 BFP = 19 TAU = 19 HC = 28	Paranoïde-hallucinatoire schizofrenie of schizoaffectieve stoornis	Intramuraal	FAT = 39.21 (7.91) BFP = 36.95 (8.44) TAU = 35.00 (10.59) HC = 29.32 (9.50)	FAT = 52.63% BFP = 68.42% TAU = 78.95% HC = 50%	PANSS FAT = 72.2 BFP = 69.26 TAU = 67.21	-
Popova et al. (2014)***	FAT = 10 CE = 19 TAU = 19 HC19 = 19 HC24 = 24	Paranoïde-hallucinatoire schizofrenie	Intramuraal	FAT = 39.6 (7.9) CE = 36.0 (8.5) TAU = 35.9 (10.6) HC19 = 27.0 (3.7) HC24 = 31.8 (5.4)	FAT = 57.9% CE = 63.2% TAU = 78.9% HC19 = 63.2% HC24 = 41.7%	PANSS FAT = 72.2 CE = 69 TAU = 69.4	-
Stroth et al. (2015)	TAR = 16 HC = 16	Schizofrenie	Intramuraal en poliklinisch	TAR = 36.69 (11.37) HC = 33.69 (8.82)	TAR = 66.67% HC = 78.57%	PANSS TAR = 50.3	TAR = 10.67 (8.6)
Subramaniam et al. (2012)****	CT + SCT = 16 CG = 15 HC = 16	Schizofrenie	Poliklinisch	SZ = 40 (11.7) HC = 45 (11.6)	SZ = 83.9% HC = 68.8%	PANSS AT = 77.1 CG = 74.4	SZ = 19.4
Subramaniam et al. (2014)****	CT + SCT = 16 CG = 14 HC = 15	Schizofrenie	-	CT + SCT = 40.69 (12.7) CG = 41.21 (9.48) HC = 44.27 (11.2)	CT + SCT = 75% CG = 71.4% HC = 73.3%	PANSS CT + SCT = 77.1 CG = 74.4	SZ = 19.4

* Deze studies gebruikten beide de steekproef van de CET-trial van Eack et al. (2009)

** Deze studies liepen parallel aan elkaar en gebruikten dus dezelfde steekproef

*** De steekproeven uit deze studies hebben deels dezelfde proefpersonen

**** Deze studies gebruikten dezelfde steekproef en procedures, maar verschillende experimentele taken

CET = Cognitive Enhancement Therapy; EST = Enriched Supportive Therapy; TAR = Training of Affect Recognition; TAU = Treatment As Usual; HC = Healthy Controls; REM/CRT = Cognitive Remediation Training; CBSST = Cognitive Behavioral Social Skills Training; AT + SCT = Auditory-based cognitive Training plus Social Cognition Training; CG = Computer games control Group; SCST = Social Cognitive Skills Training; CIG = Control Intervention Group; DG = Directe interventiegroep; WG = Wachtlijstcontrolegroep; ETIT = Emotion and ToM Imitation Training; PST = Problem Solving Training; SST = Social Skills Training; FAT = Facial Affect Recognition Training; BFP = Brain Fitness Program; CE = Cognitive Exercises; HC19 = geworven toen bij mensen met SZ een voor- en nameting van hun oscillatoire activiteit tijdens de FAR taak werd afgenomen; HC24 = geworven nadat de MEG-studie beëindigd was, met als doel om een prestatie standaard te creëren voor nieuwe FAR taken; CT + SCT = actieve, geautomatiseerde combinatie van neurocognitieve en social-cognitieve training; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; PANSS = Positive And Negative Syndrome Scale; SZ = Schizofrenie

Tabel 2 Samenvatting van steekproefkernmerken per onderzoeksgroep

		Gemiddelde (SD)	Aantal studies (k)	Aantal participanten (n)
Totaal aantal participanten (per studie)		39,69 (17,54)	13	516
Aantal participanten per groep	<i>AI*</i>	17,08 (6,97)	13	222 (43,02%)
	<i>AC**</i>	15,64 (4,46)	11	172 (33,33%)
	<i>TAU***</i>	14,5 (6,36)	2	29 (5,62%)
	<i>HC****</i>	15,5 (6,77)	6	93 (18,02%)
Gemiddelde leeftijd per groep (in jaren)	<i>AI</i>	35,24 (8,81)	13	222
	<i>AC</i>	34,25 (7,04)	11	172
	<i>TAU</i>	34,35 (0,92)	2	29
	<i>HC</i>	35,61 (5,56)	6	93
Percentage mannen per groep	<i>AI</i>	73,05 (15,79)	13	222
	<i>AC</i>	74,08 (11,11)	11	172
	<i>TAU</i>	89,48 (14,89)	2	29
	<i>HC</i>	74,26 (16,34)	6	93
Ernst van symptomen per groep (PANSS)	<i>AI</i>	66,64 (10,0)	7	99
	<i>AC</i>	66,40 (6,66)	5	71
	<i>TAU</i>	62,36 (6,87)	2	2
	<i>HC</i>	-	-	-
Ernst van symptomen per groep (BPRS)*****	<i>AI</i>	47,93 (16,88)	5	92
	<i>AC</i>	49,46 (19,76)	5	80
	<i>TAU</i>	-	-	-
	<i>HC</i>	-	-	-
Duur van symptomen per groep (in jaren)	<i>AI</i>	9,93 (8,96)	9	170
	<i>AC</i>	9,21 (7,87)	8	129
	<i>TAU</i>	-	-	-
	<i>HC</i>	-	-	-

N. B. Wanneer studies (deels) dezelfde steekproef omvatten, werd alleen de meest recente studie meegenomen in de berekening van de samenvattingsmaten.

* Tot deze groep behoren alle groepen CET, TAR, REM, AT + SCT, SCST, DG, ETIT, CRT, FAT en AT.

** Tot deze groep behoren alle groepen EST, CBSST, CG, CIG, WG, PST, SST en BFP.

*** Tot deze groep behoren alle groepen TAU.

**** Tot deze groep behoren alle groepen HC.

***** Voor de berekening van de samenvattingsmaten met betrekking tot de BPRS-scores zijn uit de studie van Lee et al. (2019) de baseline-gegevens gebruikt.

AI = Actieve Interventiegroep; AC = Actieve Controlegroep; TAU = Treatment As Usual-groep; HC = Healthy Control-groep (geen interventie); PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scales.

2010; Luckhaus et al., 2013), met een totaal gemiddeld percentage mannen van 73,05% (SD = 15,79). De steekproefgrootte in de AC varieerde van 9 (Luckhaus et al., 2013) tot 23 (Eack et al., 2010) participanten, met een gemiddelde steekproefgrootte van 15,64 (SD = 4,46). De gemiddelde leeftijd in deze groep varieerde van 24,71 jaar (SD = 2,17) (Mazza et al., 2010) tot 42,2 jaar (SD = 12,2) (Lee et al., 2019), met een totale gemiddelde leeftijd van 34,25 jaar (SD = 7,04). Het percentage mannen in de AC varieerde van 57,8% (Mazza et al., 2010) tot 100% (Luckhaus et al., 2013), met een totaal gemiddeld percentage mannen van 74,08% (SD = 11,11). De steekproefgrootte in de TAU varieerde van 10 (Habel et al., 2010) tot 19 (Popova et al., 2014; Popov et al., 2015) participanten, met een gemiddelde steekproefgrootte van 14,5 (SD = 6,36). De gemiddelde leeftijd in deze groep varieerde van 33,7 jaar (SD = 10,65) (Habel et al., 2010) tot 35,0 jaar (SD = 10,59) (Popov et al., 2015), met een totale gemiddelde leeftijd van 34,35 jaar (SD = 0,92). Het percentage mannen in de TAU varieerde van 78,95% (Popov et al., 2015) tot 100% (Habel et al., 2010), met een totaal gemiddeld percentage mannen van 89,48% (SD = 14,89). De steekproefgrootte in de HC varieerde van 9 (Haut et al., 2010) tot 28 (Popov et al., 2015) participanten, met een gemiddelde steekproefgrootte van 15,5 (SD = 6,77). De gemiddelde leeftijd in deze groep varieerde van 29,32 jaar (SD = 9,5) (Popov et al., 2015) tot 44,27 jaar (SD = 11,2) (Subramaniam et al., 2014), met een totale gemiddelde leeftijd van 35,61 jaar (SD = 5,56). Het percentage mannen in de HC varieerde van 50% (Popov et al., 2015) tot 100% (Habel et al., 2010), met een totaal gemiddeld percentage mannen van 74,26% (SD = 16,34).

Wanneer gekeken wordt naar klinische kenmerken van de participanten, varieert de gemiddelde duur van de symptomen in de AI van 0,52 jaar (SD = 0,21) (Mazza et al., 2010) tot 28,0 jaar (SD = 8,3) (Hooker et al., 2012; Hooker et al., 2013). De totale gemiddelde duur van de symptomen in de AI is 9,93 jaar (SD = 8,96). De gemiddelde duur van de symptomen in de AC varieert van 0,54 jaar (SD = 0,33) (Mazza et al., 2010) tot 20,6 jaar (SD = 11,6)

(Hooker et al., 2012; Hooker et al., 2013). De totale gemiddelde duur van de symptomen in de AC is 9,21 jaar (SD = 7,87). De gemiddelde duur van de symptomen in de TAU en HC was niet van toepassing of er waren geen gegevens over bekend. De ernst van de symptomen wordt aangeduid door middel van de Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) of de Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). De totale PANSS-scores in de AI varieerden van 50,3 (Stroth et al., 2015) tot 77,1 (Subramaniam et al., 2012; Subramaniam et al., 2014) en hadden een totaal gemiddelde van 66,64 (SD = 10). De totale PANSS-scores in de AC varieerden van 56,7 (SD = 14,6) (Mazza et al., 2010) tot 74,4 (Subramaniam et al., 2012; Subramaniam et al., 2014) en hadden een totaal gemiddelde van 66,4 (SD = 6,66). De totale BPRS-scores in de AI varieerden van 39,08 (SD = 8,93) (Eack et al., 2016; Keshavan et al., 2017) tot 78 (SD = 5,2) (Mazza et al., 2010) en hadden een totaal gemiddelde van 47,93 (SD = 16,88). De totale BPRS-scores in de AC varieerden van 37,2 (SD = 9,4) (Haut et al., 2010) tot 84,5 (SD = 10,6) (Mazza et al., 2010) en hadden een totaal gemiddelde van 49,46 (SD = 19,76). Van de TAU werden PANSS-scores berekend, deze varieerden van 57,5 (Habel et al., 2010) tot 67,21 (Popov et al., 2015) en hadden een totaal gemiddelde van 62,36 (SD = 6,87). Van de HC werden vanzelfsprekend geen PANSS- of BPRS-scores berekend.

Interventies, neuroimaging technieken en experimentele taken

De kenmerken van de interventies die zijn toegepast in de meegenomen publicaties worden weergegeven in tabel 3. In totaal hebben zeven studies een specifieke SCT toegepast in de Actieve Interventiegroep (AI). Drie studies (Habel et al., 2010; Luckhaus et al., 2013; Stroth et al., 2015) Training Affect Recognition (TAR) toegepast, waarbij door middel van herhaald oefenen en strategietraining de participanten geleerd wordt om zes basisemoties te herkennen en deze te integreren in een specifieke context (Wölwer et al., 2005). In twee studies (Popov et al., 2015; Popova et al., 2014) is Facial Affect Recognition Training (FAT) toegepast, die bestaat uit vier taken; twee met betrekking tot het onderscheiden van

Tabel 3 Methodologische kenmerken, neuroimaging uitkomsten en gedragsuitkomstmaten

Studie	Studie design	Interventie (type, frequentie, duur)	Controle conditie	Neuroimaging techniek	Experimentele taak	Neuroimaging uitkomsten	Gedragsuitkomstmaten (sociaal-cognitief)	Follow-up uitkomsten
Eack et al. (2010)	RCT	CET; wekelijkse sessies van 90 min SCT en 60 min CT; duur 2 jaar (67,5u SCT, 60u CT)	EST (AC)	MRI	-	Minder verlies van grijze massa volume in gebieden van de linker mediale temporaalkwab en ACC (linker hippocampus, parahippocampus en fusiform gyrus) en meer groei van grijze massa volume in linker amygdala na CET in vergelijking met EST.	MSCEIT; grotere (sociaal-) cognitieve verbetering gedurende de twee jaar studie bij CET in vergelijking met EST (verbaal geheugen, executieve functies, sociale cognitie).	-
Eack et al. (2016)*	RCT	CET; wekelijkse sessies van 90 min SCT en 60 min CT; duur 2 jaar (67,5u SCT, 60u CT)	EST (AC)	fMRI	-	Minder verlies van connectiviteit tussen linker DLPFC en DMN (betrokken bij emotieverwerking en probleemoplossing; fronto-temporaal netwerk) en meer connectiviteit tussen rechter insula en DMN na CET in vergelijking met EST.	MSCEIT; geen significante relatie tussen veranderingen in connectiviteit tussen een hersengebied en verbeterde emotiefacilitering of -begrip. Verhoogde connectiviteit DMN met rechter insula was gerelateerd aan verbeterde emotieperceptie en verhoogde connectiviteit met rechter DLPFC was gerelateerd aan verbeterde emotieregulatie.	-
Habel et al. (2010)	RCT	TAR; twee dagen per week een sessie van 45 min; duur 6 weken	TAU HC	fMRI	Facial affect recognition task	Verhoogde activatie in verschillende hersengebieden na TAR in vergelijking met TAU: linker midden- en superieure occipitaalkwab, rechter inferieure- en superieure pariëtale cortex, inferieure- en midden-frontale cortex en cerebellum.	Emotion discrimination task; significante verbetering in prestatie met betrekking tot emotie-identificatie na TAR, geen significante effecten voor TAU en HC.	-
Haut et al. (2010)	Quasi-randomized, placebo-control	REM; 25 uren training over de duur van 4-6 weken	CBSST (AC) HC	fMRI	Word/picture n-back task, lexical decision task	Hogere BOLD-respons in prefrontale corticale hersengebieden (linker DLPFC, ACC en frontopolaire cortex) na cognitieve training (REM) in vergelijking met CBSST en CG.	Verbeterde prestaties in het getrainde domein na REM, ongeacht het soort stimuli (vooral werkgeheugen). Geen invloed op vaardigheden die verder van de getrainde taak afstonden.	-

Studie	Studie design	Interventie (type, frequentie, duur)	Controle conditie	Neuroimaging techniek	Experimentele taak	Neuroimaging uitkomsten	Gedragsuitkomstmaten (sociaal-cognitief)	Follow-up uitkomsten
Hooker et al. (2012)**	RCT	AT + SCT; vijf dagen per week een sessie van 60 min AT en 5-15 min SCT; duur 10 weken	CG (AC)	fMRI	Emotion recognition task	Verhoogde activatie in verschillende hersengebieden na AT + SCT in vergelijking met CG: rechter postcentrale gyrus, rechter superieure temporale gyrus en rechter ventral striatum (globus pallidus).	MSCEIT: verhoogde activatie in de postcentrale gyrus voorspelde een grotere gedragsverbetering op de Perceiving Emotions test bij AT + SCT dan bij CG. QLS: geen significante effecten op functionele status.	-
Hooker et al. (2013)**	RCT	AT + SCT; vijf dagen per week een sessie van 60 min AT en 5-15 min SCT; duur 10 weken	CG (AC)	fMRI	Facial emotion recognition task	Verhoogde activatie in de linker- en rechter amygdala, rechter putamen en rechter mPFC bij de emotieherkenning van blijheid, verbazing en angst na AT + SCT in vergelijking met CG.	MSCEIT: meer verbetering na AT + SCT dan bij CG op de Perceiving Emotions test. QLS: geen veranderingen in dagelijks functioneren die gerelateerd waren aan de interventie.	-
Keshavan et al. (2011)	RCT	CET; wekelijkse sessies van 90 min SCT en 60 min CT; duur 2 jaar (67,5u SCT, 60u CT)	EST (AC)	MRI	-	Grotere corticale oppervlakte en grijze massa volume voor aanvang van interventie (baseline) zijn voorspellers van sociaal-cognitieve respons na een jaar CET. Meerdere gebieden in de temporaalkwab voorspellen een sociaal-cognitieve respons op CET; de amygdala, fusiform gyrus, hippocampus, insula, parahippocampal gyrus en de superieure temporale gyrus.	MSCEIT; patiënten met een groter grijze massa-volume lieten een grotere verbetering in sociale cognitie zien na CET dan patiënten in dezelfde groep met een kleiner grijze massa-volume, gedurende het eerste jaar van de behandeling. Na twee jaar CET waren de effectgroottes van sociaal-cognitieve verbetering vergelijkbaar voor mensen met een laag danwel hoog grijze massa volume.	-
Keshavan et al. (2017)*	RCT	CET; wekelijkse sessies van 90 min SCT en 60 min CT; duur 2 jaar (67,5u SCT, 60u CT)	EST (AC)	fMRI	-	Verhoogde BOLD-respons en veranderingen in functionele connectiviteit in prefrontale hersengebieden na CET in vergelijking met EST; DLPFC, mPFC, temporale cortex en rechter ACC. Verhoogde activatie in de rechter DLPFC hielden verband met betere neurocognitie, maar niet met betere sociale cognitie.	Verbetering van verbaal geheugen, executieve functies en sociale cognitie (MSCEIT) na CET in vergelijking met EST.	-

Studie	Studie design	Interventie (type, frequentie, duur)	Controle conditie	Neuroimaging techniek	Experimentele taak	Neuroimaging uitkomsten	Gedragsuitkomstmaten (sociaal-cognitief)	Follow-up uitkomsten
Lee et al. (2019)	RCT	SCST; 30 sessies over een periode van 12 weken	CIG (AC)	fMRI	Facial Affect Matching (FAM) task; Mental State Attribution (MSA) task	Verhoogde extrinsieke functionele connectiviteit van de amygdala met verschillende gebieden in de visuele cortex, waaronder FFA na SCST in vergelijking met CG gedurende de FAM taak, maar geen veranderingen gedurende de MSA taak. Daarnaast verhoogde intrinsieke functionele connectiviteit in het DMN na SCST en niet in CG.	De functionele connectiviteit tussen de amygdala en de FFA was positief gerelateerd aan sociaal functioneren na 12 weken SCST.	-
Luckhaus et al. (2013)	RCT	TAR (DG); twee dagen per week een sessie van 60 min; duur 6 weken	WG (AC)	EEG, ERP	Facial affect recognition task	Geen veranderingen in ERP. sLORETA-analyse: verlaagde activatie bij 172 msec in de linker inferieure pariëtaalkwab en in de linker temporaalkwab (fusiform gyrus en midden-occipitaal gyrus) en verhoogde activatie bij 250 msec in de rechter superieure en midden-frontale gyri en rechter ACC na TAR.	Grote effectiviteit van TAR op het gedragsniveau van gezichtsherkenning (facial affect recognition) bij forensische proefpersonen met schizofrenie.	Na twee maanden: groot effect van TAR nog steeds zichtbaar.
Mazza et al. (2010)	RCT	ETIT; twee dagen per week een sessie van 50 min; duur 12 weken	PST (AC)	ERP	Emotion recognition task	Hogere N200 amplitude in de ETIT-groep in vergelijking met PST.	AToMS; Verbeterd sociaal-cognitief en gedragsmatig functioneren na ETIT in vergelijking met PST.	-
Penadés et al. (2013)	RCT	CRT; twee of drie dagen per week een sessie van 60 min; duur 4 maanden (40 sessies)	SST (AC) HC	MRI, fMRI	Number n-back task	Minder overactivatie van het CEN na CRT en minder deactivatie van het DMN na CRT, waardoor beide netwerken efficiënter werken. Geen veranderingen in de HC en SST-groep.	Positief effect van CRT op verschillende cognitieve domeinen, vooral executieve functies, verbaal geheugen en non-verbaal geheugen.	-
Popov et al. (2015)***	RCT	FAT; vijf dagen per week een sessie van 60 min; duur 4 weken	BFP (AC) TAU HC	MEG	Paired-click task	Oscillatoire hersendynamica veranderden niet significant na FAT of TAU, maar wel na gerichte auditieve en verbale training (BFP).	Verbetering van verbaal leren na BFP, correlaties van trainingseffecten met testen voor andere MCCB-domeinen waren niet significant.	-

Studie	Studie design	Interventie (type, frequentie, duur)	Controle conditie	Neuroimaging techniek	Experimentele taak	Neuroimaging uitkomsten	Gedragsuitkomstmaten (sociaal-cognitief)	Follow-up uitkomsten
Popova et al. (2014)***	RCT	FAT; vijf dagen per week een sessie van 60 min; duur 4 weken	CE (AC) TAU HC19 HC24	MEG	Facial affect recognition task	Daling in alfa powermodulatie gedurende de facial affect recognition task na FAT, non-significante afname na TAU.	MCCB: verbetering in prestaties op de getrainde taken na FAT.	-
Stroth et al. (2015)	Controlled intervention Design	TAR; twee dagen per week een sessie van 45-60 min; duur 6 weken	HC	EEG, ERP	Affect recognition task	Hersenactivatie veranderde na afronding van TAR. De P60 amplitude (ERP) verbeterde significant na TAR in de pariëtale en occipitale elektroden. Daarnaast liet sLORETA analyse verbeteringen zien in de superieure en inferieure pariëtaalkwab en precuneus (verhoogde activatie).	BFRT/KDEF; verbeteringen in emotieherkenning na TAR.	-
Subramaniam et al. (2012)****	RCT	CT + SCT; actieve, geautomatiseerde training; vijf dagen per week een sessie van 60 min CT en 75 min CT + SCT; duur 10 weken CT en 6 weken CT + SCT	CG (AC)	fMRI	Reality monitoring task	Verbeteringen in het monitoren van de werkelijkheid na interventie (AT), die gerelateerd waren aan een verhoogde activatie in de mPFC. Deze verbeteringen waren niet zichtbaar in de controlegroep (CG).	Verbeteringen in het monitoren van de werkelijkheid na interventie (AT), geen gedragsmatige verbeteringen in CG.	Zes maanden: herstel van mPFC activiteit na interventie is gerelateerd aan verbetering in sociaal functioneren en kwaliteit van leven.
Subramaniam et al. (2014)****	RCT	CT + SCT; actieve, geautomatiseerde training; vijf dagen per week een sessie van 60 min CT en 75 min CT + SCT; duur 10 weken CT en 6 weken CT + SCT	CG (AC)	fMRI	N-back working memory task	Verhoogde activatie in de linker midden- en inferieure frontale gyrus na interventie (AT) in vergelijking met de controlegroep (CG).	Cognitieve training van auditieve, verbale, visuele en sociale cognitieve processen leidt tot verbeterde prestaties op een taak voor het werkgeheugen.	Zes maanden: prestaties en hersenactivatie in rechter midden-frontale gyrus voorspelde beter werkgeheugen en prestaties en hersenactivatie in bilaterale frontale gyrus voorspelde beter beroepsmatig functioneren.

- * Deze studies gebruikten beide de steekproef van de CET-trial van Eack et al. (2009)
- ** Deze studies liepen parallel aan elkaar en gebruikten dus dezelfde steekproef
- *** De steekproeven uit deze studies hebben mogelijk (deels) dezelfde proefpersonen
- **** Deze studies gebruikten dezelfde steekproef en procedures, maar verschillende experimentele taken

RCT = Randomized Controlled Trial; CET = Cognitive Enhancement Therapy; EST = Enriched Supportive Therapy; AC = Actieve Controlegroep; TAR = Training of Affect Recognition; TAU = Treatment As Usual; HC = Healthy Controls; REM/CRT = Cognitive Remediation Training; CBSST = Cognitive Behavioral Social Skills Training; AT + SCT = Auditory-based cognitive Training plus Social Cognition Training; CG = Computer games control Group; SCST = Social Cognitive Skills Training; CIG = Control Intervention Group; DG = Directe interventiegroep; WG = Wachtlijstcontrolegroep; ETIT = Emotion and ToM Imitation Training; PST = Problem Solving Training; SST = Social Skills Training; FAT = Facial Affect Recognition Training; BFP = Brain Fitness Program; CE = Cognitive Exercises; HC19 = geworven toen bij mensen met SZ een voor- en nameting van hun oscillatoire activiteit tijdens de FAR taak werd afgenomen; HC24 = geworven nadat de MEG-studie beëindigd was, met als doel om een prestatie standaard te creëren voor nieuwe FAR taken; CT + SCT = actieve, geautomatiseerde combinatie van neurocognitieve en social-cognitieve training; MRI = structural Magnetic Resonance Imaging; fMRI = functional Magnetic Resonance Imaging; EEG = electroencefalografie; ERP = Event-Related Potentials; MEG = magnetoencefalografie; ACC = Anterieure Cingulate Cortex; DLPFC = Dorsolaterale Prefrontale Cortex; DMN = Default Mode Network; BOLD = Blood Oxygenation Level Dependent; mPFC = mediale Prefrontale Cortex; FFA = fusiform face area; FAM = Facial Affect Matching; MSA = Mental State Attribution; sLORETA = standardized Low-Resolution Electromagnetic Tomography; CEN = Centrale Executieve Netwerk; MSCEIT = Mayer-Salovey-Caruso-Emotional Intelligence Test; QLS = Quality of Life Scale-Abbreviated; AToMS = Advanced Theory of Mind Scale; MCCB = MATRICS Consortium Cognitive Battery; BFRT = Benton Face Recognition Test; KDEF = Karolinska Directed Emotional Faces picture set.

gezichtsuitdrukkingen en twee met betrekking tot het werkgeheugen. Verder hebben Lee et al. (2019) Social Cognitive Skills Training (SCST) aangeboden aan de AI. Dit is een strategietraining die bestaat uit vijf modules: emotieverwerking, sociale perceptie, begrijpen hoe emoties onze sociale interpretaties beïnvloeden, het begrijpen van andermans emoties en het begrijpen van andermans intenties (Lee et al., 2019). Ten slotte hebben Mazza et al. (2010) Emotion and ToM Imitation Training (ETIT) toegepast in de AI, gericht op het verbeteren van sociaal-cognitieve processen als empathie en Theory of Mind bij mensen met schizofrenie-spectrumstoornissen.

Daarnaast hebben in totaal acht studies een combinatie van neurocognitieve en sociaal-cognitieve interventies toegepast in de AI. In vier studies (Eack et al., 2010; Eack et al., 2016; Keshavan et al., 2011; Keshavan et al., 2017) werd Cognitive Enhancement Therapy toegepast, wat een geïntegreerde strategietraining is die gericht is op het herstel van zowel de sociale als de non-sociale cognitieve beperkingen bij schizofrenie. Generalisatie naar het dagelijks leven is daarbij een expliciet doel (Eack et al., 2010). Verder hebben twee studies (Hooker et al., 2012; Hooker et al., 2013) een combinatie van auditief-cognitieve training en sociaal-cognitieve training toegepast, waarbij op geautomatiseerde wijze oefeningen in een toenemende mate van moeilijkheid moesten worden uitgevoerd. Een auditief-cognitieve training is gericht op het verbeteren van de verwerking van auditieve en verbale informatie (Hooker et al., 2012). Ten slotte hebben Subramaniam et al. (2012) en Subramaniam et al. (2014) een (alternatieve) combinatie van neurocognitieve training en sociaal-cognitieve training toegepast in de AI. Daarbij werden de participanten in de AI getraind op verbale en visuele processen, het herkennen van gezichtsuitdrukkingen en processen van Theory of Mind (Subramaniam et al., 2012).

Verder hebben twee studies Cognitieve Remediatie Training (REM of CRT) toegepast in de AI en daarnaast een specifieke SCT aangeboden aan de Actieve Controlegroep (AC).

Daarbij hebben Haut et al. (2010) de zogenoemde Cognitive Behavioral Social Skills Training (CBSST) toegepast in AC. Bij deze training wordt zowel cognitieve als gedragsmatige therapie aangeboden die de vaardigheden met betrekking tot symptoomherkenning, communicatie, probleemoplossing en het voorkomen van een terugval van patiënten te verbeteren. Penadés et al. (2013) hebben Social Skills Training (SST) toegepast in de AC. Bij deze strategietraining werden participanten geïnformeerd over schizofrenie en getraind om terugvalsymptomen te herkennen, om te gaan met chronische symptomen en het gebruik van alcohol en drugs te vermijden (Penadés et al., 2013).

Overigens waren er in totaal nog dertien studies die een AC gebruikten om hun hypothesen te toetsen. Daarbij waren er vier studies (Eack et al., 2010; Eack et al., 2016; Keshavan et al., 2011; Keshavan et al., 2017) die Enriched Supportive Therapy (EST) aanboden aan de AC. Deze interventie is gericht op psychoeducatie en het leren verminderen en omgaan met stress die wordt veroorzaakt door de schizofrenie (Keshavan et al., 2017). Ook in de studie van Lee et al. (2019) werd een ziektemanagement-training toegepast in de AC. Daarnaast waren er vier studies (Hooker et al., 2012; Hooker et al. 2013; Subramaniam et al., 2012; Subramaniam et al., 2014) waarin de AC-groep een placebo-interventie kreeg aangeboden die bestond uit computerspellen. In de studie van Luckhaus et al. (2013) werd TAR aangeboden aan zowel de AI als de AC, maar de AC betrof een wachtlijstgroep die twee maanden na de AI startte met TAR. Mazza et al. (2010) pasten daarnaast de Problem Solving Training (PST) toe in de AC, die schizofreniepatiënten traint in het actief en gestructureerd oplossen van problemen. In de studies van Popov et al. (2015) en Popova et al. (2014) werden twee verschillende trainingsprotocollen getoetst; de eerdergenoemde FAT die zich richtte op het herkennen van gezichtsemoties en het Brain Fitness Program (BFP) of ook wel Cognitive Exercises (CE), dat meer gericht is op het trainen van neurocognitieve functies zoals het verbale werkgeheugen.

Ten slotte hebben in totaal drie studies gebruikgemaakt van een TAU-controlegroep (Habel et al., 2010; Popov et al., 2015; Popova et al., 2014) en acht studies hebben een HC-groep meegenomen in hun studie (Habel et al., 2010; Haut et al., 2010; Penadés et al., 2013; Popov et al., 2015; Popova et al., 2014; Stroth et al., 2015; Subramaniam et al., 2012; Subramaniam et al., 2014).

De in de meegenomen publicaties gebruikte neuroimaging technieken worden tevens weergegeven in tabel 3. Twee studies gebruikten MRI, negen studies gebruikten fMRI, één studie gebruikte MRI en fMRI, twee studies gebruikten EEG en ERP, één studie gebruikte alleen ERP en twee studies gebruikten MEG.

Ten slotte zijn er tijdens de afname van neuroimaging data verschillende experimentele taken uitgevoerd door de participanten, die terug te vinden zijn in tabel 3. Zo zijn er in zeven studies taken afgenomen die betrekking hebben op het herkennen van (gezichts)emoties (Habel et al., 2010; Hooker et al., 2012; Hooker et al., 2013; Luckhaus et al., 2013; Mazza et al., 2010; Popova et al., 2014; Stroth et al., 2015). Daarnaast is er in drie studies een variant van een n-back taak gebruikt (Haut et al., 2010; Penadés et al., 2013; Subramaniam et al., 2014), waarmee het werkgeheugen gemeten wordt. Aanvullend hebben Haut et al. (2010) een taak gebruikt waarbij moet worden beslist of een bepaalde letterreeks een woord voorstelt of niet. Het doel hiervan was om de specificiteit van de functionele veranderingen in de hersenen te toetsen, aangezien deze taak cognitieve functies meet die het verst afstonden van de interventie die werd toegepast maar de prestaties op deze taak wel konden worden beïnvloed door neveneffecten van de interventie (Haut et al., 2010). Verder hebben Popov et al. (2015) een auditieve taak afgenomen waarbij de participanten kort na elkaar twee klikgeluiden te horen kregen en tegelijkertijd de hersenactiviteit gemeten werd. Lee et al. (2019) hebben, naast het maken van een fMRI-scan in de rusttoestand van de participant, twee taken gebruikt. Bij de eerste taak was het de bedoeling om gezichten en emotionele uitdrukkingen met elkaar

te combineren en de tweede taak had betrekking op het reflecteren op de mentale toestand van anderen. Ten slotte hebben Subramaniam et al. (2012) een taak gebruikt waarmee het vermogen werd getoetst om zelf-gegenereerde informatie te onderscheiden van de externe werkelijkheid.

Neuroimaging uitkomsten van SCT

De neuroimaging uitkomsten van de toegepaste interventies worden toegelicht in tabel 3.

MRI

Twee studies gebruikten (structurele) MRI als neuroimaging-techniek om de uitkomsten van SCT te vergelijken met een controlegroep (Eack et al., 2010; Keshavan et al., 2011).

Beide groepen hebben Cognitive Enhancement Therapy (CET) toegepast als interventie en Enriched Supportive Therapy (EST) aangeboden aan de Actieve Controlegroep (AC). Eack et al. (2010) rapporteerden minder verlies van grijze massa in gebieden van de linker mediale temporaalkwab en de anterieure cingulate cortex (ACC), waaronder de linker hippocampus, parahippocampus en fusiform gyrus. Daarnaast werd er een groei van de grijze massa in de linker amygdala vastgesteld na de toegepaste CET in vergelijking met EST. Ook volgens Keshavan et al. (2011) spelen deze gebieden in de temporaalkwab (amygdala, fusiform gyrus, hippocampus, insula, parahippocampal gyrus en superieure temporale gyrus) een rol bij de sociaal-cognitieve respons op CET in vergelijking met EST. Deze relatie is overigens vooral zichtbaar na het eerste jaar CET. Na twee jaar CET is de sociaal-cognitieve verbetering voor mensen met een laag danwel hoog grijze massa volume vergelijkbaar (Keshavan et al., 2011).

fMRI

Negen studies gebruikten functionele MRI als neuroimaging-techniek om de uitkomsten van SCT te vergelijken met een controlegroep (Eack et al., 2016; Habel et al., 2010; Haut et al., 2010; Hooker et al., 2012; Hooker et al., 2013; Keshavan et al., 2017; Lee et al., 2019; Subramaniam et al., 2012; Subramaniam et al., 2014). Daarvan pasten vijf studies enkel een

interventie toe die specifiek gericht was op de sociale cognitie. In de studies van Eack et al. (2016) en Keshavan et al. (2017), die overigens ook beide dezelfde steekproef gebruikten, werd CET aangeboden aan de Actieve Interventiegroep (AI) en EST aangeboden aan de AC. Eack et al. (2016) rapporteerden minder verlies van connectiviteit tussen de linker dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC) en het Default Mode Netwerk (DMN), dat onder andere betrokken is bij emotieverwerking en probleemoplossing. Het DMN bestaat uit een aantal frontale en pariëtale hersengebieden en is vooral actief in de rusttoestand, op het moment dat er geen taken worden uitgevoerd. Daarnaast werd er minder connectiviteit vastgesteld tussen de rechter insula en hetzelfde DMN na CET in vergelijking met EST (Eack et al., 2016). Keshavan et al. (2017) constateerden een verhoogde functionele activatie ofwel Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD)-respons en veranderingen in functionele connectiviteit gevonden in prefrontale hersengebieden na twee jaar CET in vergelijking met EST die verband hielden met cognitieve verbeteringen. Wanneer er zuurstofrijk bloed naar een bepaald hersengebied gaat, wordt het fMRI-signaal sterker, wat leidt tot een zogenoemd BOLD-signaal. De verbeteringen waren zichtbaar in de DLPFC, mediale prefrontale cortex (mPFC), temporale cortex en rechter ACC. De verhogingen in BOLD-respons in de rechter DLPFC hielden wel verband met een verbeterde neurocognitie, maar niet met een verbeterde sociale cognitie (Keshavan et al., 2017). In de studie van Habel et al. (2010) werd Training of Affect Recognition (TAR) toegepast als interventie. Daarbij werd een verhoogde activatie gevonden in verschillende hersengebieden na TAR in vergelijking met Treatment As Usual (TAU). Deze was zichtbaar in de linker midden- en superieure occipitaalkwab, rechter inferieure- en superieure- pariëtale cortex, inferieure- en midden-frontale cortex en het cerebellum. In de studie van Haut et al. (2010) werd Cognitieve Remediatie Training (REM) toegepast bij de AI en de AC kreeg Cognitive Behavioral Social Skills Training (CBSST) aangeboden. Er werd een verhoogde BOLD-respons gevonden in de linker DLPFC, ACC en

frontopolaire cortex na REM in vergelijking met CBSST en de gezonde controlegroep (HC).

In de studie van Lee et al. (2019) werd Social Cognitive Skills Training (SCST) toegepast als interventie. Er werd een verhoogde extrinsieke functionele connectiviteit gevonden van de amygdala met verschillende gebieden in de visuele cortex waaronder de fusiform face area (FFA) na SCST in vergelijking met de AC gedurende de Facial Affect Matching taak, maar niet gedurende de Mental State Attribution taak. Daarnaast constateerden de onderzoekers verhoogde intrinsieke functionele connectiviteit in het DMN in de AI en niet in de AC.

Verder waren er nog een viertal studies die een combinatie van neurocognitieve en sociaal-cognitieve interventies toepasten. In de studie van Hooker et al. (2012) werd een auditief-cognitieve training gecombineerd met sociale cognitieve training (AT + SCT). De onderzoekers vonden een verhoogde activatie in de rechter postcentrale gyrus, de rechter superieure temporale gyrus en het rechter ventrale striatum (globus pallidus) na AT + SCT in vergelijking met de AC. In de studie van Hooker et al. (2013) werd dezelfde training, AT + SCT, toegepast op dezelfde steekproef. Hier werd een verhoogde activatie gevonden in de linker- en rechter amygdala, het rechter putamen en de rechter mPFC bij de emotieherkenning van blijheid, verbazing en angst na AT + SCT in vergelijking met de AC (Hooker et al., 2013). In de studie van Subramaniam et al. (2012) werd een brede, actieve, geautomatiseerde training toegepast met zowel neurocognitieve als sociaal-cognitieve aspecten. Daarbij werden verbeteringen gevonden in het monitoren van de werkelijkheid na interventie, die gerelateerd waren aan een verhoogde activatie in de mPFC. Deze verbeteringen waren niet zichtbaar in de AC (Subramaniam et al., 2012). In de studie van Subramaniam et al. (2014) werd dezelfde training aangeboden aan dezelfde steekproef, maar er werd naar andere uitkomstmaten gekeken. Daarbij werd er een verhoogde activatie gevonden in de linker midden- en inferieure frontale gyrus na interventie in vergelijking met de AC (Subramaniam et al., 2014).

MRI en fMRI

In de studie van Penadés et al. (2013) werd met zowel MRI als fMRI gekeken naar de uitkomsten van SCT in vergelijking met een bepaalde controlegroep. In deze studie werd Cognitieve Remediatie Training (CRT) toegepast in de AI en daarnaast kreeg de AC Social Skills Training (SST) aangeboden. De onderzoekers vonden minder overactivatie van het centrale executieve netwerk (CEN) en daarnaast minder deactivatie van het DMN na CRT, waardoor beide netwerken efficiënter werkten. Er werden geen veranderingen gevonden in de AC of in de HC.

EEG en ERP

Twee studies gebruikten EEG en ERP om de functionele uitkomsten van SCT in kaart te brengen (Luckhaus et al., 2013; Stroth et al., 2015). Beide studies pasten Training of Affect Recognition (TAR) toe in de AI en daarnaast gebruikten Luckhaus et al. (2013) een wachtlijstcontrolegroep (AC) en Stroth et al. (2015) een gezonde controlegroep (HC). Luckhaus et al. (2013) vonden geen veranderingen in hun ERP-analyse. Bij een sLORETA-analyse werd echter een verlaagde activatie gevonden bij 172 milliseconden in de linker inferieure pariëtaalkwab en in de linker temporaalkwab (fusiform gyrus en midden-occipitaal gyrus) en een verhoogde activatie bij 250 milliseconden in de rechter superieure en midden-frontale gyri en rechter ACC na TAR (Luckhaus et al., 2013). In de studie van Stroth et al. (2015) werden bij de ERP-analyse wel veranderingen gevonden in hersenactivatie na afronding van TAR. De P60 amplitude verbeterde significant na TAR in de pariëtale en occipitale elektroden. Daarnaast liet een sLORETA-analyse een verhoogde activatie zien in de superieure en inferieure pariëtaalkwab en de precuneus (Stroth et al., 2015).

ERP

In de studie van Mazza et al. (2010) werd met ERP gekeken naar de uitkomsten van SCT in vergelijking met een controlegroep. In deze studie werd Emotion and Theory of Mind Imitation Training (ETIT) toegepast als interventie en daarnaast werd Problem Solving

Training (PST) aangeboden aan de AC. Er werden geen duidelijke effecten gevonden, maar wel een significant hogere N200 amplitude gevonden in de ETIT-groep in vergelijking met PST (Mazza et al., 2010).

MEG

Twee studies gebruikten MEG als neuroimaging-techniek om de uitkomsten van SCT en een controlegroep met elkaar te vergelijken (Popov et al., 2015; Popova et al., 2014). Beide studies hebben mogelijk (deels) dezelfde steekproef gebruikt en daarnaast hebben zij dezelfde interventie toegepast, namelijk Facial Affect Recognition Training (FAT). In de studie van Popov et al. (2015) werd geconstateerd dat alfa power meer verbeterde na gerichte auditieve en verbale training (BFP; AC) dan na FAT of TAU. Daarnaast werd er een verbetering gevonden van de oscillatoire hersendynamica na deze training (Popov et al., 2015). In de studie van Popova et al. (2014) werd een grotere stijging in alfa power gedurende de dynamic facial affect recognition taak na FAT dan na TAU.

Gedraguitkomstmaten en follow-up uitkomsten van SCT

Ook de sociaal-cognitieve gedraguitkomstmaten en eventuele follow-up uitkomsten van de toegepaste interventies worden beschreven in tabel 3.

In totaal hebben drie studies Training Affect Recognition (TAR) toegepast als interventie. Habel et al. (2010) vonden een significante verbetering in emotie-identificatie na TAR en geen significante effecten voor TAU en de gezonde controlegroep (HC). Verder rapporteerden Luckhaus et al. (2013) rapporteerden een grote effectiviteit van TAR op de gezichtsherkenning (Facial Affect Recognition; FAR), maar dan in een specifieke doelgroep, namelijk forensische proefpersonen met schizofrenie. Ten slotte vonden ook Stroth et al. (2015) verbeteringen in gezichtsherkenning (FAR) na TAR.

Twee studies hebben Facial Affect Recognition Training (FAT) toegepast als interventie. Popov et al. (2015) vonden een verbetering van het verbaal leren in de groep die een Brain

Fitness Program (BFP) kreeg aangeboden (AC). De correlaties van de trainingseffecten met testen voor andere domeinen van de MATRICS Consortium Cognitive Battery (MCCB) waren echter niet significant. Popova et al. (2014) vonden een algehele verbetering in prestaties op de MCCB. Deze verbeteringen waren echter niet afhankelijk van het type interventie, dus FAT of Cognitive Exercises (CE) (Popova et al., 2014).

Mazza et al. (2019) pasten Emotion and ToM Imitation Training (ETIT) toe als interventie. Zij vonden een verbeterd sociaal-cognitief en gedragsmatig functioneren na ETIT in vergelijking met de AC.

Lee et al. (2019) pasten Social Cognitive Skills Training (SCST) toe en rapporteerden dat de functionele connectiviteit tussen de amygdala en de FFA, dat een onderdeel is van de fusiform gyrus, positief gerelateerd was aan het sociaal functioneren na SCST.

Daarnaast hebben acht studies een combinatie van neurocognitieve en sociaal-cognitieve interventies toegepast. Vier daarvan hebben Cognitive Enhancement Therapy (CET) toegepast. Keshavan et al. (2011) rapporteerden dat patiënten in de AI met een groter grijze massa-volume tijdens de voormeting een grotere verbetering in sociale cognitie lieten zien dan patiënten in dezelfde groep met een kleiner grijze massa-volume, gedurende het eerste jaar van de behandeling. Aan het einde van de interventie (na twee jaar) waren de effectgroottes van sociaal-cognitieve verbetering vergelijkbaar voor mensen met een laag danwel hoog grijze massa-volume. De groep met een groter grijze massa-volume voorafgaand aan de interventie behield hun sociaal-cognitieve respons op CET gedurende het tweede jaar van de interventie en de groep met een lager grijze massa-volume voorafgaand aan de interventie liet een significante verbetering zien in sociale cognitie. Een twee jaar durende behandeling als CET lijkt dus een compenserend effect te hebben voor het verlies van grijze massa-volume, waardoor beide groepen sociaal-cognitieve verbetering laten zien (Keshavan et al., 2011). Daarbij vonden zowel Eack et al. (2010) als Keshavan et al. (2017) grotere

verbeteringen gedurende de twee jaar CET dan gedurende twee jaar EST in het verbaal geheugen, executieve functies en sociale cognitie. Eack et al. (2010) benoemen dat de effecten van CET het grootst waren na afloop van de twee jaar training, wat duidt op de voordelen van een langdurige cognitieve interventie. Eack et al. (2016) vonden geen significante relatie tussen veranderingen in connectiviteit tussen een hersengebied en verbeterde emotiefacilitering of -begrip. Wel vonden zij een verbeterde emotieperceptie die gerelateerd was aan een verhoogde connectiviteit van het DMN met de rechter insula en een verbeterde emotieregulatie die gerelateerd was aan een verhoogde connectiviteit van het DMN met de rechter DLPFC (Eack et al., 2016).

Hooker et al. (2012) en Hooker et al. (2013) hebben een combinatie van auditief-cognitieve en sociaal-cognitieve training (AT + SCT) toegepast als interventie. Beide studies vonden meer verbetering op de Perceiving Emotions subtest van de MSCEIT na AT + SCT dan in de controlegroep (AC). Verder werden er op basis van de QLS geen significante veranderingen gevonden in functionele status (Hooker et al., 2012) of in het algemeen dagelijks functioneren (Hooker et al., 2013) die gerelateerd waren aan de interventie. Ook Subramaniam et al. (2012) en Subramaniam et al. (2014) hebben een combinatie van neurocognitieve en sociaal-cognitieve training toegepast. Subramaniam et al. (2012) vonden verbeteringen in het monitoren van de werkelijkheid na de interventie en geen gedragsmatige verbeteringen in de (AC). Subramaniam et al. (2014) vonden dat cognitieve training van auditieve, verbale, visuele en sociale processen leidde tot verbeterde prestaties op een taak voor het werkgeheugen.

Ten slotte hebben twee studies Cognitieve Remediatie Training (REM/CRT) toegepast bij de interventiegroep en daarnaast een SCT aangeboden aan een AC. Haut et al. (2010) vonden verbeterde prestaties in het getrainde domein na REM, ongeacht het soort stimuli dat werd aangeboden en vooral in het werkgeheugen. De toegepaste interventie had geen

significante invloed op vaardigheden die verder van de getrainde taak afstonden. Penadés et al. (2013) vonden een positief effect van CRT op verschillende cognitieve domeinen en dan met name de executieve functies en het verbale- en non-verbale geheugen.

Drie studies hebben gerapporteerd over follow-up uitkomsten van SCT (Luckhaus et al., 2013; Subramaniam et al., 2012; Subramaniam et al., 2014). Luckhaus et al. (2013) vonden dat twee maanden na het afronden van de interventie de effecten van TAR nog steeds zichtbaar waren. Subramaniam et al. (2012) vonden zes maanden na het afronden van de training dat het herstel van de activatie in de mPFC na de interventie gerelateerd was aan een verbetering in het sociaal functioneren en in de kwaliteit van leven. Subramaniam et al. (2014) vonden zes maanden na het afronden van de training dat de prestaties en de hersenactiviteit in de rechter midden-frontale gyrus een verbeterd werkgeheugen voorspelden en dat de prestaties en de hersenactiviteit in de bilaterale frontale gyrus een verbeterd beroepsmatig functioneren voorspelde.

Discussie

Hiervoor zijn zeventien studies besproken met betrekking tot de effecten van een bepaalde Sociale Cognitie Training (SCT) op de hersenen. Zoals eerder benoemd worden er structurele en functionele afwijkingen gevonden bij mensen met psychotische stoornissen in onder andere de amygdala, prefrontale hersengebieden, hippocampus en ACC. Er werd verwacht dat SCT een activerend effect zou hebben op deze en andere hersengebieden die betrokken zijn bij sociaal-cognitieve processen.

In studies waarbij Training Affect Recognition (TAR) is toegepast (Habel et al., 2010; Luckhaus et al., 2013; Stroth et al., 2015), werd in veel verschillende hersengebieden een activerend effect gevonden. Daartoe behoren de midden en superieure occipitale cortex, superieure en inferieure pariëtale cortex, de midden en inferieure frontale cortex, de linker temporale cortex, het cerebellum en de rechter ACC. Ook op gedragsmatig niveau lijkt TAR

een effect teweeg te brengen. Zo werden er verbeteringen in gezichts- en emotieherkenning geconstateerd naar aanleiding van TAR (Habel et al., 2010; Luckhaus et al., 2013; Stroth et al., 2015). De veranderingen in activatie in vooral de corticale hersengebieden hielden daarnaast verband met de verbeteringen in emotieherkenning (Habel et al., 2010). Met name de pariëtale en occipitale cortex zijn nauw betrokken bij visuele perceptie (Habel et al., 2010), wat nodig is voor de herkenning van gezichten en emoties. Ook volgens Stroth et al. (2015) activeert TAR compenserende processen in de hersenen die betrokken zijn bij de perceptie van, aandacht voor en evaluatie van emotionele stimuli. Dit brengt dus uiteindelijk ook de gedragsmatige effecten teweeg (Stroth et al., 2015).

Facial Affect Recognition Training (FAT) is toegepast in de studies van Popov et al. (2015) en Popova et al. (2014) en vergeleken met een auditieve training. De auditieve training zorgde voor een verbeterde alfa power gedurende de paired-click task (Popov et al., 2015). Alfa power verbeterde ook gedurende de facial affect recognition task na zowel auditieve training als na FAT, al was de verbetering groter na FAT dan na TAU (Popova et al., 2014). Belangrijk om in dit geval te onthouden is het feit dat de steekproeven van de studies van Popov et al. (2015) en Popova et al. (2014) mogelijk deels gelijk aan elkaar zijn en dat zij dus de experimentele taken beide hebben uitgevoerd. Mogelijk zorgt dit voor een vertekend beeld van de resultaten. In beide studies had de interventie een effect op de netwerken in de hersenen die betrokken zijn bij het onderscheiden van gezichten (Popov et al., 2015; Popova et al., 2014). Op gedragsniveau werd een verbetering gevonden van prestaties op de MCCB, al waren deze niet afhankelijk van het type interventie (Popova et al., 2014).

Social Cognitive Skills Training (SCST), zoals toegepast in de studie van Lee et al. (2019), zorgde voor een verhoogde connectiviteit tussen de amygdala en verschillende gebieden in de visuele (occipitale) cortex, waaronder de FFA (onderdeel van de fusiform gyrus), gedurende de Facial Affect Matching (FAM)-taak maar niet gedurende de Mental

State Attribution (MSA)-taak. Lee et al. (2019) benoemen dat ook in eerdere studies naar voren is gekomen dat gezichts- en emotieherkenning meer veranderen naar aanleiding van een interventie dan mentale attributie. Daarnaast zijn de interventie-gerelateerde veranderingen in mentale attributie mogelijk zo klein, dat zij niet gevonden worden in studies met een kleine steekproefgrootte (Lee et al., 2019). Een andere mogelijkheid die genoemd wordt is dat de inhoud van het interventieprogramma niet toereikend genoeg of te kort was om veranderingen in functionele connectiviteit te kunnen zien met betrekking tot mentale attributie (Lee et al., 2019). Een mogelijke alternatieve verklaring is dat het sociaal-cognitief functioneren van mensen met psychotische stoornissen in primaire zin vooral stoelt op gezichts- en emotieherkenning en dat domeinen als Theory of Mind en de attributionele bias daarbij meer op de achtergrond staan en dus minder goed te zien zijn.

In de studie van Mazza et al. (2010) naar Emotion and ToM Imitation Training (ETIT) wordt een significant hogere N200 amplitude gevonden in de ETIT-groep in vergelijking met de actieve controlegroep, die Problem Solving Training aangeboden kreeg. Deze N200 amplitude is volgens O'Donnell et al. (2004) verlaagd bij mensen met schizofrenie. Daarnaast werd er een verbeterd sociaal-cognitief en gedragsmatig functioneren vastgesteld na ETIT.

In studies waarbij Cognitive Enhancement Therapy (CET) is toegepast (Eack et al., 2010; Eack et al., 2016; Keshavan et al., 2011; Keshavan et al., 2017) wordt onder andere een activerend effect gevonden in gebieden in de temporale cortex en ACC, waaronder de hippocampus, fusiform gyrus en amygdala. Daarnaast wordt er een verhoogde activatie en connectiviteit gevonden in prefrontale hersengebieden zoals de dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC) en de mediale prefrontale cortex (mPFC). Volgens de literatuur is de ACC verbonden met zowel het 'emotionele' limbische systeem als met de 'cognitieve' prefrontale cortex en speelt deze daarmee een belangrijke rol bij emotieregulatie (Stevens et al., 2011). CET heeft volgens Eack et al. (2010), Keshavan et al. (2011) en Keshavan et al. (2017) een

positief effect op het verbaal geheugen, executieve functies en sociale cognitie. Daarbij wordt benoemen Eack et al. (2010) dat deze effecten het grootst waren na afloop van de twee jaar training, wat duidt op de voordelen van een langdurige cognitieve interventie. Daarnaast leidt CET volgens Eack et al. (2016) tot een verbeterde emotieperceptie en emotieregulatie. Dit is in overeenstemming met de verhoogde activatie in de prefrontale hersengebieden, aangezien deze nauw betrokken zijn bij onder andere processen van sociale interactie, geheugen en aandacht (Liemburg, 2014; Fuster, 2009; Goldberg, 2009). De DLPFC is daarbij vooral belangrijk voor het werkgeheugen en planning, ofwel de executieve functies (Liemburg, 2014; Fuster, 2009; Goldberg, 2009). De ventromediale prefrontale cortex wordt daarnaast vaak in verband gebracht met emotieregulatie en de gevolgen daarvan voor het gedrag, vanwege zijn verbinding met het limbisch systeem (Liemburg, 2014; Fuster, 2009; Goldberg, 2009). Ook hier is het overigens wel van belang om te noemen dat Eack et al. (2016) en Keshavan et al. (2017) participanten hebben gebruikt uit eenzelfde participantenpool, wat mogelijk zorgt voor een overreporting bias.

In een viertal studies werd een combinatie toegepast van een neurocognitieve training en een sociaal-cognitieve training (Subramaniam et al., 2012; Subramaniam et al., 2014; Hooker et al., 2012; Hooker et al., 2013). De neurocognitieve training uit de studies van Hooker et al. (2012; 2013) bestond uit een auditief-cognitieve training en beide studies liepen parallel aan elkaar. In de actieve interventiegroepen (AI) werd een verhoogde activatie gevonden in de rechter postcentrale gyrus, de rechter superieure temporale gyrus, het rechter ventrale striatum, de amygdala, het rechter putamen en de rechter mPFC. Ook vonden beide studies een verbetering op de Perceiving Emotions subtest van de MSCEIT na de interventie, in vergelijking met de actieve controlegroepen (AC). Er werden geen significante veranderingen gevonden in functionele status (Hooker et al., 2012) of het algemeen dagelijks functioneren (Hooker et al., 2013) die gerelateerd waren aan de interventie. Ook de studies van

Subramaniam et al. (2012) en Subramaniam et al. (2014) liepen parallel aan elkaar en gebruikten dezelfde participanten en interventie, met als enige verschil de toegepaste experimentele taak. In de studies van Subramaniam et al. (2012; 2014) werd een verhoogde activatie gevonden in de mPFC en linker midden- en inferieure frontale gyrus in de AI-groep. Dit kan worden gekoppeld aan de verbeteringen die gevonden werden in het monitoren van de werkelijkheid na de interventie (Subramaniam et al., 2012) en verbeterde prestaties op een taak voor het werkgeheugen (Subramaniam et al., 2014). Het monitoren van de werkelijkheid en het daarbij onderscheiden van interne versus externe informatie wordt door Subramaniam et al. (2012) dan ook gekoppeld aan activatie van de mPFC, maar daarnaast ook aan de vaardigheid om gezichten te herkennen en emoties te identificeren.

Ten slotte is in twee studies Cognitieve Remediatie Training (REM/CRT) aangeboden aan de AI en SCT toegepast bij een AC (Haut et al., 2010; Penadés et al., 2013). Daarbij werd een verhoogde BOLD-respons gevonden in de linker DLPFC, ACC en frontopolaire cortex na REM in vergelijking met SCT (Haut et al., 2010). Ook in de studie van Penadés et al. (2013) werden wel veranderingen gevonden in de AI, maar niet in de AC waarin SCT werd toegepast. Op gedragsmatig niveau werden positieve effecten gevonden van CRT/REM op de getrainde cognitieve domeinen (Haut et al., 2010; Penadés et al., 2013). Haut et al. (2010) vonden daarbij vooral verbeterde prestaties op het gebied van werkgeheugen, wat opnieuw gekoppeld kan worden aan de verhoogde activatie in de DLPFC en ACC. Penadés et al. (2013) vonden vooral verbeterde prestaties op het gebied van executieve functies, verbaal geheugen en non-verbaal geheugen, en ook dat is in overeenstemming met de hersengebieden waarin een verhoogde BOLD-respons werd gevonden. Deze verhoogde activatie en verbeterde prestaties waren echter dus niet het gevolg van de SCT, maar van de REM of CRT. Zoals eerder benoemd is cognitieve remediatie een breed opgezette gedragsmatige interventie die zich richt op het verbeteren van cognitieve processen (Wykes et al., 2011). SCT is

daarmee in veel gevallen een onderdeel van CRT/REM. Mogelijk is het effect van enkel het toepassen van SCT verwaarloosbaar, wanneer dit effect vergeleken wordt met de toepassing van een breder opgezette interventie als CRT/REM, die zich naast sociale cognitie ook richt op bijvoorbeeld aandacht en executieve functies.

Al met al zijn er veel verschillende gebieden betrokken bij de sociaal-cognitieve processen in de hersenen. Eerder werd al gesproken over het sociale brein, dat onder andere bestaat uit gebieden in de temporaalkwab, de temporopariëtale kruising en de mPFC (Kennedy & Adolphs, 2012; Van Overwalle, 2009). In het huidige literatuuronderzoek is gebleken dat SCT effect heeft op allerlei verschillende hersengebieden. Er zijn veranderingen in activatie gerapporteerd in de pariëtale, occipitale, temporale en frontale cortex en in het cerebellum. Het is dus aannemelijk dat SCT invloed heeft op de sociaal-cognitieve processen in de hersenen, waarbij vele verschillende hersengebieden betrokken zijn.

Exploratief: lange-termijn uitkomsten

Exploratief is gekeken naar eventuele lange-termijn uitkomsten van de betreffende SCT op het brein van mensen met een psychotische stoornis. Echter hebben maar drie studies in de huidige review hier een meting voor gedaan (Luckhaus et al., 2013; Subramaniam et al., 2012; Subramaniam et al., 2014). Luckhaus et al. (2013) rapporteerden dat de effecten van de door hen toegepaste interventie (TAR) ook op langere termijn, na twee maanden, nog te zien waren. Subramaniam et al. (2012) en Subramaniam et al. (2014) deden een follow-up meting zes maanden na de interventie en rapporteerden een significante relatie tussen de verhoogde activatie in de betreffende hersengebieden en de gedragsmatige verbeteringen.

Limitaties van het onderzoek en suggesties voor vervolgonderzoek

Bij de interpretatie van bovenstaande resultaten moet met een aantal limitaties rekening worden gehouden. Ten eerste bestaan er wezenlijke verschillen tussen de SCT-interventies die zijn toegepast in de meegenomen publicaties. Er is bijvoorbeeld variatie in type, frequentie en

duur van de interventieprogramma's, wat het ingewikkeld maakt om de effecten ervan met elkaar te vergelijken. Veel studies hebben daarbij een SCT toegepast die gericht was op een specifiek domein binnen sociale cognitie, zoals de herkenning van gezichtsuitdrukkingen, in plaats van op alle domeinen van sociale cognitie. Bovendien zijn er acht publicaties in deze review waarin een combinatie is toegepast van neurocognitieve en sociaal-cognitieve interventies. Binnen deze gecombineerde interventies is het onduidelijk door welke soort interventie het uiteindelijke effect is bewerkstelligd, als het überhaupt mogelijk is om de behaalde effecten op zo'n duidelijke manier af te bakenen. Daarnaast zijn in de huidige review alleen studies meegenomen waarin daadwerkelijk sociaal-cognitieve processen getraind worden. Studies waarbij neurocognitieve interventies zijn toegepast of algemene CRT en sociale cognitie is meegenomen als extra uitkomstmaat, zijn niet meegenomen. De hypothese was dat sociaal-cognitieve interventies invloed zouden hebben op de sociaal-cognitieve processen in het brein. Mogelijk heeft een neurocognitieve training ook een positief effect op de sociaal-cognitieve processen in het brein. Deze gedachte wordt al ondersteund door de studies van Haut et al. (2010) en Penadés et al. (2013), waarin een algemene cognitieve remediatietraining invloed heeft op onder andere de DLPFC en ACC. Ook in andere studies uit deze review, waarin wel SCT is aangeboden, wordt een verhoogde activatie gevonden in deze hersengebieden. Een suggestie voor vervolgonderzoek is dan ook om te kijken of meer algemene neurocognitieve interventies ook kunnen worden ingezet ter verbetering van sociaal-cognitieve processen in het brein. Dit kan bijvoorbeeld door specifieke sociaal-cognitieve trainingen systematisch te vergelijken met breder opgezette interventies die zich naast sociale cognitie ook richten op andere cognitieve domeinen.

Ten tweede vormen ook de verschillen tussen de proefpersonen een belemmerende factor voor het vergelijken van de effecten van SCT. Zo verschillen de studies onderling van elkaar in de steekproef die zij hebben gebruikt en de ernst en duur van de symptomen die hun

proefpersonen ervaren. Maar er bestaan ook verschillen binnen de studies, in de baseline-metingen van de interventie- en controlegroep. Wanneer deze twee groepen al voorafgaand aan de interventie fundamenteel van elkaar verschillen, is het moeilijk om naderhand vast te stellen of de interventie effect heeft gehad. Een beperking die hierop aansluit is dat in alle meegenomen studies tijdens de interventie ook medicatie werd gebruikt door de onderzoeksparticipanten; vaak aangeduid met de chloorpromazine (CPZ) equivalent. Dit probleem is extra relevant bij studies waarbij een gezonde populatie, dus zonder psychotische stoornis, is meegenomen als controlegroep. Bij studies waarin een patiëntgroep is gebruikt als controlegroep, is meestal gecontroleerd voor het gebruik van medicatie en zijn er op dit gebied dus geen verschillen tussen de groepen. Een gezonde controlegroep heeft echter geen antipsychotica gebruikt, waardoor er al verschillen zijn tijdens de baseline-meting en er dus een vertekend beeld kan ontstaan van interventie-effecten.

Ondanks dat het gebruik van medicatie in de patiëntgroepen gestabiliseerd was gedurende de interventie en er dus geen veranderingen hebben plaatsgevonden in dosis, heeft het mogelijk toch invloed gehad op de onderzoeksresultaten. Eerder werd besproken dat een farmacologische behandeling vaak nauwelijks effect op de cognitieve tekorten van patiënten met een psychotische stoornis (Goldberg et al., 2007; Van Os & Kapur, 2009). Echter bestaan er ook studies waarin een groter positief effect gevonden wordt van atypische antipsychotica in vergelijking met typische antipsychotica op de cognitieve domeinen van leren en verwerkingssnelheid (Isaac & Januel, 2016). Het soort farmacologische behandeling is dus mogelijk van belang voor het al dan niet effect hebben op de cognitieve tekorten van patiënten met een psychotische stoornis. Ook volgens Karch et al. (2012) zijn tekorten in emotie-identificatie gerelateerd aan tekorten in sociaal oplossingsvermogen, sociale vaardigheden en maatschappelijk functioneren en lijkt deze relatie te worden beïnvloed door demografische en klinische factoren zoals antipsychotische behandelingen. Voor toekomstig onderzoek is het

daarom van belang om te zoeken naar een effectieve combinatie van farmacologische en gedragsmatige behandelvormen. Op die manier kan het effect van interventies voor psychotische stoornissen geoptimaliseerd worden.

Daarnaast zijn er studies meegenomen die verschillende neuroimaging methoden hebben gebruikt om structurele danwel functionele veranderingen in de hersenen te meten. Dit maakt het lastig om de uitkomsten van de studies met elkaar te vergelijken en daarnaast om te bepalen of en welke specifieke componenten van een SCT verantwoordelijk zijn voor een specifieke verandering in de hersenen. Volgens Campos et al. (2016) is elk hersengebied mogelijk verantwoordelijk voor een specifiek domein van sociale cognitie. Ook de taken die gebruikt zijn tijdens de neuroimaging kunnen invloed hebben gehad op de uitkomsten van een bepaalde interventie. Veel studies hebben facial emotion recognition taken gebruikt in plaats van taken met betrekking tot Theory of Mind of andere sociaal-cognitieve domeinen. Wellicht had een ander taak een groter effect van SCT opgeleverd. Daarnaast zijn verreweg de meeste varianten van SCT voornamelijk gericht op het trainen van gezichts- en emotieherkenning en worden er dus weinig effecten gerapporteerd op hersengebieden die betrokken zijn bij andere domeinen van sociale cognitie, zoals Theory of Mind of attributionele bias. Het is voor vervolgonderzoek aan te raden om de invloed van interventies op meerdere domeinen van sociale cognitie te toetsen en daarnaast te kijken naar de specifieke componenten van SCT-programma's voor hersengebieden die gerelateerd zijn aan sociale cognitie.

In deze review is exploratief gekeken naar de langetermijneffecten van SCT op het functioneren van de hersenen. Helaas zijn er maar een drietal publicaties meegenomen waarin daadwerkelijk een follow-up meting is uitgevoerd, waardoor dit effect niet erg goed te onderzoeken is. Daar staat wel tegenover dat er meerdere langdurige studies meegenomen zijn, bijvoorbeeld naar de effecten van CET, een training die in totaal twee jaar duurt. Er is echter niet gekeken naar de effecten in de periode nadat deze interventie gestopt was. Voor

vervolgonderzoek is het aan te raden om de effecten van dergelijke SCT-interventies ook op langere termijn te meten. Vooral wanneer de interventie al is afgelopen, is het van belang om de houdbaarheid van de effecten ervan te onderzoeken.

Tot slot zijn er tot op heden weinig studies gepubliceerd over dit specifieke onderwerp. Daarbij zijn er vijf studies meegenomen die zijn voortgekomen uit meta-analyses. Het is onduidelijk waarom deze studies, ondanks dat ze voldeden aan alle inclusiecriteria, niet naar voren zijn gekomen op basis van de gehanteerde search string. Ook zijn er in de huidige review acht publicaties meegenomen die terugvielen op vier ‘losstaande’ studies. Er bestaat daarmee een risico op publicatiebias. Ten slotte is er in de studies over het algemeen een lage steekproefgrootte gehanteerd, wat bijdraagt aan een verhoogd risico op Type 2 fouten en een lage statistische power.

Conclusie

De onderzoeksvraag die in deze review centraal stond was wat de effecten zijn van Sociale Cognitie Training (SCT) op het functioneren van het brein van mensen met een psychotische stoornis. Op functioneel niveau kan gesteld worden dat SCT een positieve invloed heeft op de activatie van de hersengebieden die betrokken zijn bij de sociaal-cognitieve processen in het brein, zoals de ACC, DLPFC en mPFC. Deze verhoogde activatie kan gekoppeld worden aan onder andere emotieregulatie en executieve functies. Op gedragsmatig niveau kan voornamelijk worden geconcludeerd dat SCT-interventies gericht op gezichts- en emotieherkenning een bevorderend effect hebben op dit specifieke domein van sociale cognitie. Echter, sociale cognitie kent meer domeinen en het effect van SCT op deze domeinen kon in deze review niet overtuigend worden bewezen. Meer in het algemeen kan worden geconcludeerd dat een specifieke SCT effect heeft op specifieke hersengebieden en het sociaal-cognitieve domein dat getraind wordt. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of dergelijke effecten van SCT generaliseerbaar zijn naar andere domeinen van sociale cognitie.

Referenties

- Adolphs, R. (2010). What does the amygdala contribute to social cognition? *Ann N y Acad Sci*, *1191*(1), 42-61. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05445.x.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: Author.
- Bickart, K. C., Wright, C. I., Dautoff, R. J., Dickerson, B. C., Feldman Barrett, L. (2011). Amygdala volume and social network size in humans. *Nature Neuroscience*, *14*(2), 163-164.
- Brekke, J., Kay, D. D., Lee, K. S., Green, M. F. (2005). Biosocial pathways to functional outcome in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *80* (2-3), 213-225.
- Brothers, L. (1990). The neural basis of primate social communication. *Motiv Emotion*, *14*, 81-91.
- Campos, C., Santos, S., Gagen, E., Machado, S., Rocha, S., Kurtz, M. M., & Rocha, N. B. (2016). Neuroplastic changes following social cognition training in schizophrenia: A systematic review. *Neuropsychology Review*, *26*(3), 310-328. doi:10.1007/s11065-016-9326-0
- Couture, S. M., Penn, D. L. & Roberts, D. L. (2006). The Functional Significance of Social Cognition in Schizophrenia: A Review. *Schizophrenia Bulletin*, *32*(1), 44-63. doi: 10.1093/schbul/sbl029
- Eack, S. M., Greenwald, D. P., Hogarty, S. S., Cooley, S. J., DiBarry, A. L., Montrose, D. M., & Keshavan, M. S. (2009). Cognitive enhancement therapy for early-course schizophrenia: Effects of a two-year randomized controlled trial. *Psychiatric Services*, *60*, 1468–1476. Doi: 10.1176/ps.2009.60.11.1468
- Eack, S. M., Hogarty, G. E., Cho, R. Y., Prasad, K. M., Greenwald, D. P., Hogarty, S. S., & Keshavan, M. S. (2010). 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*, 67(7), 674-682.
doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.63
- Eack, S. M., Newhill, C. E., & Keshavan, M. S. (2016). Cognitive enhancement therapy improves resting-state functional connectivity in early course schizophrenia. *Journal of the Society for Social Work and Research*, 7(2), 211-230. doi:10.1086/686538
- Fett, A. K., Viechtbauer, W., Dominguez, M. D., Penn, D. L., van Os, J., & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.*, 35(3), 573-588.
- Fusar-Poli, P., Rocchetti, M., Sardella, A., Avila, A., Brandizzi, M., Caverzasi, E., et al. (2015). Disorder, not just state of risk: meta-analysis of functioning and quality of life in people at high risk of psychosis. *The British Journal of Psychiatry*, 207, 198-206.
doi: 10.1192/bjp.bp.114.157115
- Fuster, J. M. (2009). *The prefrontal cortex* (4e ed.). Londen: Elsevier Academic Press.
- GGZ Standaarden (2021). Zorgstandaard Psychose. Geraadpleegd via
https://www.ggzstandaarden.nl/uploads/pdf/project/project_b2402b4f-c9f6-4a0b-a64f-aa5f2f78f337_psychose__authorized-at_26-10-2017.pdf
- Goldberg, T. E., Goldman, R. S., Burdick, K. E., et al. (2007). Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: is it a practice-effect? *Archives of General Psychiatry*, 64, 1115-22.
- Goldberg, E. (2009). *The new executive brain: frontal lobes in a complex world* (2e ed.) New York: Oxford University Press.
- Green, M. F., Penn, D. L., Bentall, R., Carpenter, W. T., Gaebel, W., Gur, R. C., et al. (2008). Social Cognition in Schizophrenia: A NIMH Workshop on Definitions, Assessment, and Research Opportunities. *Schizophrenia Bulletin*, 34(6), 1211-1220. doi:

10.1093/schbul/sbm145

Habel, U., Koch, K., Kellerman, T., Reske, M., Frommann, N., Wolwer W., et al. (2010).

Training of affect recognition in schizophrenia: Neurobiological correlates. *Soc. Neurosci.*, 5 (92), 92-104.

Haut, K. M., Lim, K. O., & MacDonald, A.,3rd. (2010). Prefrontal cortical changes following cognitive training in patients with chronic schizophrenia: Effects of practice, generalization, and specificity. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(9), 1850-1859.

doi:10.1038/npp.2010.52

Haut, K., Galindo, B., Lee, A., Lokey, S., Nahum, M., & Hooker, C. I. (2019). Changes in Emotion Processing Network Following Social Cognitive Training in Individuals with Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 85 (10), 274.

doi: 10.1016/j.biopsych.2019.03.695

Haut, K., Lee, A., Galindo, B., Lokey, S., Nahum, M., & Hooker, C.I. (2020). Altered Connectivity in Neural Networks Underlying Social Cognition in Individuals at Risk for Psychosis. *Biological Psychiatry*, 87 (9), 250.

Hooker, C. I., Bruce, L., Fisher, M., Verosky, S. C., Miyakawa, A., D'Esposito, M., & Vinogradov, S. (2013). The influence of combined cognitive plus social-cognitive training on amygdala response during face emotion recognition in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 213(2), 99-107.

doi:10.1016/j.psychresns.2013.04.001

Hooker, C. I., Bruce, L., Fisher, M., Verosky, S. C., Miyakawa, A., & Vinogradov, S. (2012). Neural activity during emotion recognition after combined cognitive plus social cognitive training in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 139(1-3), 53-59.

doi:10.1016/j.schres.2012.05.009

- Isaac, C., & Januel, D. (2016). Neural correlates of cognitive improvements following cognitive remediation in schizophrenia: A systematic review of randomized trials. *Socioaffective Neuroscience & Psychology*, 6, 30054. doi:10.3402/snp.v6.30054
- Karch, S., Keeser, D., & Pogarell, O. (2012). Treatment effects in schizophrenia: Evidence from neuroimaging. *Minerva Psichiatrica*, 53(3), 171-184. Geraadpleegd via <http://search.ebscohost.com.proxyub.rug.nl/login.aspx?direct=true&db=psyh&AN=2012-34001-003&site=ehost-live&scope=site>
- Kennedy, D. P. & Adolphs, R. (2012). The social brain in psychiatric and neurological disorders. *Trends Cogn Sci.*, 16(11), 559-572. doi: 10.1016/j.tics.2012.09.006
- Keshavan, M. S., Eack, S. M., Prasad, K. M., Haller, C. S., & Cho, R. Y. (2017). Longitudinal functional brain imaging study in early course schizophrenia before and after cognitive enhancement therapy. *NeuroImage*, 151, 55-64. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.11.060
- Keshavan, M. S., Eack, S. M., Wojtalik, J. A., Prasad, K. M. R., Francis, A. N., Bhojraj, T. S., . . . Hogarty, S. S. (2011). A broad cortical reserve accelerates response to cognitive enhancement therapy in early course schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 130(1), 123-129. doi: 10.1016/j.schres.2011.05.001
- Lee, J., Jimenez, A. M., Horan, W. P., & Green, M. F. (2019). fMRI biomarkers of social cognitive skills training in psychosis: Extrinsic and intrinsic functional connectivity. *PLoS ONE*, 14(5) doi:10.1371/journal.pone.0214303
- Liemburg, E. (2014). De rol van de prefrontale cortex en hersennetwerken bij schizofrenie. *GGzet Wetenschappelijk*, 18 (1), 82-101.
- Luckhaus, C., Frommann, N., Stroth, S., Brinkmeyer, J., & Woelwer, W. (2013). Training of affect recognition in schizophrenia patients with violent offences: Behavioral treatment effects and electrophysiological correlates. *Social Neuroscience*, 8(5), 505-

514. doi:10.1080/17470919.2013.820667

Mazza, M., Lucci, G., Pacitti, F., Pino, M. C., Mariano, M., Casacchia, M., & Roncone, R.

(2010). Could schizophrenic subjects improve their social cognition abilities only with observation and imitation of social situations? *Null*, 20(5), 675-703.

doi:10.1080/09602011.2010.486284

Nijman, S. A., Veling, W., van der Stouwe, E. C. D., & Pijnenborg, G. H. M. (2020). Social

Cognition Training for People With a Psychotic Disorder: A Network Meta-analysis.

Schizophrenia Bulletin, 46(5), 1086-1103. doi: 10.1093/schbul/sbaa023

Nuechterlein, K.H., Barch, D. M., Gold, J. M., Golberg, T. E., Green, M. F., & Heaton, R. K.

(2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia*

Research, 72(1), 29-39. doi: 10.1016/j.schres.2004.09.007

O'Donnell B. F, Vohs J. L, Hetrick W. P, et al. (2004). Auditory event-related potential

abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *International Journal of*

Psychophysiology, 53, 45–55.

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., et

al. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting

systematic reviews. *Research methods and reporting. The BMJ*. 372 (71). doi:

10.1136/bmj.n71

Paquin, K., Wilson, A. L., Cellard, C., Lecomte, T., & Potvin, S. A. (2014). A systematic

review on improving cognition in schizophrenia; which is the more commonly used

type of training, practice, or strategy learning? *B M C Psychiatry*, 14, 139

Penadés, R., Pujol, N., Catalán, R., Massana, G., Rametti, G., García-Rizo, C., . . . Junqué, C.

(2013). Brain effects of cognitive remediation therapy in schizophrenia: A structural

and functional neuroimaging study. *Biological Psychiatry*, 73(10), 1015-1023.

doi:10.1016/j.biopsych.2013.01.017

Pinkham, A. E. (2014). Social Cognition in Schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 75 (2), 14-19.

Popov, T. G., Carolus, A., Schubring, D., Popova, P., Miller, G. A., & Rockstroh, B. S.

(2015). Targeted training modifies oscillatory brain activity in schizophrenia patients. *NeuroImage.Clinical*, 7, 807-814. doi:10.1016/j.nicl.2015.03.010

Popova, P., Popov, T. G., Wienbruch, C., Carolus, A. M., Miller, G. A., & Rockstroh, B. S.

(2014). Changing facial affect recognition in schizophrenia: Effects of training on brain dynamics. *NeuroImage.Clinical*, 6, 156-165. doi:10.1016/j.nicl.2014.08.026

Savla, G. N., Vella, L., Armstrong, C. C., Penn, D. L., & Twamley, E. W. (2013). Deficits in

Domains of Social Cognition in Schizophrenia: A Meta-Analysis of the Empirical Evidence. *Schizophrenia Bulletin*, 39(5), 979-992. doi: 10.1093/schbul/sbs080

Sestini, S., Perone, R., Domenichetti, S., Mazzeo, C., Massai, V., Rispoli, A., Barbacci, A.,

Valtancoli, A., Castagnoli, A., & Mansi, L. (2016). Brain Network Underlying the Improvement of Social Functioning in Schizophrenic Patients After One-year Treatment with Social Skills Training. *Current radiopharmaceuticals*, 9 (2).

Stevens, F.L., Hurley, R.A., Taber, K. H., & Hayman, A. (2011). Anterior Cingulate Cortex:

Unique Role in Cognition and Emotion. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 23 (2), 120-125.

Stroth, S., Kamp, D., Drusch, K., Frommann, N., & Wölwer, W. (2015). Training of affect

recognition impacts electrophysiological correlates of facial affect recognition in schizophrenia: Analyses of fixation-locked potentials. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 16(6), 411-421. doi:10.3109/15622975.2015.1051110

Subramaniam, K., Luks, T. L., Garrett, C., Chung, C., Fisher, M., Nagarajan, S., &

Vinogradov, S. (2014). Intensive cognitive training in schizophrenia enhances working memory and associated prefrontal cortical efficiency in a manner that drives

- long-term functional gains. *NeuroImage*, 99, 281-292. doi:S1053-8119(14)00422-4
- Subramaniam, K., Luks, T. L., Fisher, M., Simpson, G. V., Nagarajan, S., & Vinogradov, S. (2012). Computerized cognitive training restores neural activity within the reality monitoring network in schizophrenia. *Neuron*, 73(4), 842-853. doi: 10.1016/j.neuron.2011.12.024
- Van Os, J., Kapur, S. (2009). Schizophrenia. *The Lancet*, 374 (9690), 635-645.
- Van Overwalle (2009). Social Cognition and the Brain: A Meta-Analysis. *Human Brain Mapping*, 30, 829-858.
- Ventura, J., Wood, R. C., Helleman, G. S. (2013). Symptom Domains and Neurocognitive Functioning Can Help Differentiate Social Cognitive Processes in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 39(1), 102-111. doi: 10.1093/schbul/sbr067
- Wölwer, W., Frommann, N., Halfmann, S., Piaszek, A., Streit, M., & Gaebel, W. (2005). Remediation of impairments in facial affect recognition in schizophrenia: Efficacy and specificity of a new training program. *Schizophrenia Research*, 80, 295-303.
- Woolverton, C. B., Bell, E. K., Moe, A. M., Harrison-Monroe, P. & Breitborde, N. J. K. (2016). Social cognition and the course of social functioning in first-episode psychosis. *Early Interv Psychiatry*, 12, 1151-1156. doi: 10.1111/eip.12432
- Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S. R., Czobor, P. (2011). A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *American Journal of Psychiatry*, 168 (5), 472-285.